



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

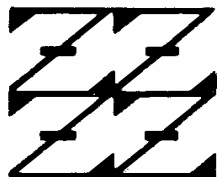
---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"

MARIHUANA DROGA DE ABUSO  
O ALTERNATIVA TERAPÉUTICA

**T E S I S**  
**MODALIDAD MONOGRÁFICA**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO  
P R E S E N T A :  
**ELIZABETH LÓPEZ CRUZ**

U N A M  
F E S  
Z A R A G O Z A



LO HUMANO ES JE  
DE NUESTRA REFLEXION

ASESORA:

M. en C. MA. TERESA GRISELDA  
FUENTES LARA

MÉXICO, D.F.

2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## *AGRADECIMIENTOS*

A DIOS, por permitirme alcanzar uno de los retos más importantes de mi vida mi formación profesional y que siempre me has acompañado en todo momento de mi vida hoy me concedes la alegría de disfrutar éste logro en compañía de mi familia y amigos.

A MIS PADRES, por su cariño y comprensión en especial a mi MADRE porque en sus oraciones siempre encontré el apoyo, por enseñarme el verdadero valor de las cosas por su gran amor ya que nunca dejo de creer en mi, y que me motivo a seguir adelante aún cuando hubo algunas dudas y tropiezos.

A MIS HERMANOS: Lizeth, Lizbeth Erika, Israel, Horacio y Edgar por participar conmigo en uno de los retos más importantes de mi vida ya que juntos hemos compartido alegrías, tristezas, triunfos y fracasos y así mismo me han brindado su apoyo.

A MIS MAESTROS Y A LA F.E.S. ZARAGOZA,  
que formaron parte de mi formación  
profesional en especial a:  
**M. en C. Ma. Teresa Griselda Fuentes Lara**  
por su confianza, comprensión, apoyo, tiempo  
y dedicación que tuvo en la realización  
del presente trabajo.

AL HONORABLE JURADO,

M en C. Ma. Teresa Griselda Fuentes Lara

Q.F.I. Estela Valencia Plata

Maestra Ma. Isabel Garduño Pozadas

Q.F.B. Carina Gutiérrez Iglesias

Dra. Patricia García López

por su colaboración en este trabajo.

A TODOS MIS AMIGOS, porque con ellos compartí momentos difíciles y divertidos de mi vida como estudiante por estar junto a mí cuando más los necesite por su confianza, apoyo comprensión y sobre todo su ayuda para ver realizado un sueño más en mi vida infinitamente gracias a todos por ser mis amigos

**INDICE**

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINAS</b>
<b>1</b> <b>Introducción</b> .....	1
<b>2</b> <b>Planteamiento del problema</b> .....	7
<b>3</b> <b>Objetivos</b> .....	8
<b>4</b> <b>Importancia del estudio</b> .....	9
<b>5</b> <b>Farmacología</b>	
<b>5.1 Farmacocinética</b> .....	10
<b>5.1.1 Absorción y Distribución</b> .....	10
<b>5.1.2 Metabolismo y Eliminación</b> .....	12
<b>5.2. Farmacodinamia</b> .....	13
<b>5.2.1 Receptores</b> .....	14
<b>5.2.2 Mecanismo de Acción</b> .....	18
<b>5.2.3 Efectos Farmacológicos</b> .....	21
<b>5.2.4 Efectos Tóxicos</b> .....	24
<b>6</b> <b>Aplicación Terapéutica e Implicación Legal</b>	
<b>6.1 Historia del uso terapéutico (empírico) y aspecto legal</b> .....	25
<b>6.2 Uso terapéutico actual</b> .....	35
<b>6.3 Implicación legal en Estados Unidos y México</b> .....	45
<b>7</b> <b>Análisis de Resultados</b> .....	56
<b>8</b> <b>Conclusiones</b> .....	60
<b>9</b> <b>Perspectivas</b> .....	62
<b>10</b> <b>Glosario</b> .....	64
<b>11</b> <b>Referencias Bibliográficas</b> .....	67

# 1. INTRODUCCIÓN

La Marihuana, droga derivada de la planta *Cannabis sativa*, es una sustancia conocida desde hace por lo menos 8000 años, contiene más de 400 compuestos además de la sustancia psicoactiva  $\Delta^9$ -THC (delta-9-tetrahidrocannabinol). En documentos chinos de estas fechas se menciona y desde hace muchísimo tiempo sus fibras se han utilizado para fabricar cordel, ropas, calzado y papel, sus semillas como alimento y su resina por su poder curativo.<sup>6, 8,9</sup>

En sus inicios se utilizó en el área textil, para la elaboración de ropa y de sogas; desde hace 4000 a 5000 años, era conocida en el Asia Central y China por sus efectos psicoactivos (Herodoto). Posteriormente, algunas religiones la usaron como parte de sus ritos sacramentales (Mahoma, 800 a.c., Iglesia Etíope, 45 a.C.).<sup>4</sup> En la edad Media por el año 1096, el jefe de una secta de origen mahometano, Hassen-I-Sabbah, conocido como el "Viejo de la Montaña", se separa del islamismo, generando una secta denominada los hashashín, los cuales entraban en éxtasis con el hashísh (resina de la marihuana), siendo tristemente conocidos por sus crímenes justificados por delitos de infidelidad (de este vocablo deriva la palabra española "asesino").<sup>2,11</sup>

En los inicios del siglo XIX, el consumo de marihuana se hace epidémico entre los islámicos, al punto que Napoleón al realizar su campaña en Egipto, hizo público un edicto para restringir su uso, controlar su distribución y sancionarlo ejemplarmente. No obstante, el consumo se disemina por Francia, lugar donde a mediados del mismo siglo se funda el club de los Fumadores de Marihuana, integrado por escritores, poetas, novelistas, pintores y compositores famosos.<sup>1</sup>

Es en 1924, durante la Segunda Conferencia Internacional del Opio, cuando comienza a considerarse a la marihuana como droga peligrosa. Luego en 1948, la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que su uso es peligroso

desde todo punto de vista: físico, mental y social, condición que fue reafirmada por la Convención Única sobre Fármacos Narcóticos celebrada en 1961.<sup>1</sup>

Finalmente en 1971, la DEA (Drug Enforcement Administration) ubica a la marihuana como Droga de Control en el rubro I, dentro de las drogas que no tienen uso médico y con alto poder adictivo.<sup>1, 3, 4,11</sup>

No obstante como muchas otras drogas psicoactivas, la marihuana se tornó extremadamente popular durante la década de los 60s y 70s, como método de autoexploración y experimentación por la juventud americana. Posteriormente y al conocerse mejor sus efectos adversos disminuyó su consumo, para luego aumentar nuevamente en la última década.<sup>11,</sup>

Algunos expertos consideran que botánicamente existen tres variedades distintas de la planta del cáñamo que se muestran en la tabla 1.<sup>13</sup> Otros sólo reconocen la variedad Sativa y las otras son especies heterogéneas.<sup>35, 44</sup>

**Tabla 1 Variedades de Cannabis**

<b>Cannabis sativa</b>	<b>De China</b>
<b>Cannabis indica</b>	<b>De la India</b>
<b>Cannabis ruderalis</b>	<b>Del Sur de Siberia</b>

### **Cannabis sativa.**

Originaria del Asia central esta planta actualmente se encuentra difundida en todo el mundo (fig. 1). Es una planta anual, herbácea, de 1-2 m de altura; tallo pubescente y áspero; hojas alternas u opuestas, pecioladas, digitadas, con



márgenes aserrados; flores dioicas pequeñas y verdosas, contiene diversos compuestos cannabinoides dentro de los que destaca el  $\Delta^9$ -THC al que se le han atribuido los efectos psicológicos de la marihuana.<sup>5,41</sup>

La planta hembra es más frondosa y duradera. La planta macho muere después del ciclo de floración y tiene mayor tamaño que la hembra.<sup>27, 35, 41,50</sup>



Figura 1

### **Cannabis indica.**

Una segunda variedad de cáñamo es la llamada Cannabis indica (fig. 2). Esta variedad parece ser que apareció primeramente en la India. Es una planta más baja, leñosa y carnosa y, en consecuencia, mucho menos útil para la fibra. Por otra parte esta planta contiene gran cantidad de resina de Cannabis. La referencia más antigua a esta variedad aparece en el libro Atharca-Veda, del segundo milenio antes de Cristo, en el que se considera al cáñamo como una de

las cinco plantas sagradas de la India. Se propagó gradualmente de la India a las partes limítrofes, llegando a Occidente a través de Egipto y Persia.<sup>21, 41,</sup>



Figura 2



Figura 3

### **Cannabis ruderalis.**

Hay por último una tercera variedad de cáñamo, *Cannabis ruderalis*, (fig. 3) y que crece principalmente por el Sur de Siberia. La referencia más antigua sobre ella procede del incansable viajero griego Herodoto.<sup>21, 41,50</sup>

Los productos principales derivados del Cannabis son:

1.- Marihuana o marijuana (maría, hierba): preparado a base de picadura de hojas secas, flores y pequeñas ramas de las plantas masculinas y femeninas. Con un 5-10% de THC. Se fuma sola o mezclada con tabaco.

2.- Hachís o hashísh (chocolate, costo): preparado de resina segregada por las hojas y flores femeninas o hirviendo la planta. Contenido de THC entre un 10-20%. Se presenta en forma prensada, en pastillas o tabletas (talegos), para su consumo en forma de cigarro mezclado con picadura de tabaco (porro, canuto, petardo).

3.- Aceite de resina de hashish: preparado mediante la destilación de la planta en disolventes orgánicos. Con THC entre un 20-30%.<sup>41, 48,50</sup>

Escritores y arqueólogos cifran el descubrimiento del cáñamo en Asia, unos 8000 años a. de C., y con posterioridad en los demás continentes. Un libro religioso asiático, el "Avesta de Zaratustra", cita que unos 7000 años a. de C. la resina del cáñamo fue considerada como tóxica por primera vez. Sobre el año 2730 a. de C. el Emperador chino Shen Nung describe el uso del cáñamo en el libro de la farmacia más antiguo que se conoce. Se utilizaba para combatir las enfermedades como el beri-beri y la malaria, aunque sin resultado positivo alguno, recomendando su uso para todo, desde el reumatismo al estreñimiento y a la simple distracción. Sobre el año 1800 llega a Europa, traída por las tropas de Napoleón, tras la campaña de Egipto, pero su consumo estuvo limitado tan sólo a algunos círculos "selectos" de la sociedad francesa, como muestran las descripciones de Gautier, Baudelari y Dumas, en el "Club de Hachichins" de París, en el que artistas y literatos consumían la droga y plasmaban después sus experiencias en diversos escritos.<sup>1,2</sup>

La marihuana es una mezcla verde o gris de flores secas cortadas en trocitos de la planta *Cannabis sativa*. Existen más de 200 palabras comunes para la marihuana incluyendo "pot," "herb," "weed," "boom," "Mary Jane," "gangster," y "chronic."<sup>1,7</sup> Usualmente se fuma como un cigarrillo llamado "joint" o "nail" o utilizando una pipa. En los últimos años se ha encontrado "blunts" o cigarrillos en los que se ha reemplazado el tabaco por marihuana, muchas veces combinada con otra droga como el crack (cocaína). Algunos usuarios también mezclan la marihuana con alimentos o la usan para hacer té.<sup>1</sup>

El principal ingrediente activo en la marihuana es el  $\Delta^9$ -THC (THC) los componentes químicos responsables de los efectos tóxicos y medicinales se encuentran principalmente en una resina dorada y pegajosa exudada por las flores de las plantas femeninas. La función de la resina es de servir de

protección contra el calor y preservar la humedad durante la reproducción. Las plantas con mayor cantidad de resina son en consecuencia las que crecen en regiones cálidas como México, Oriente Medio y la India. Cuando el proceso reproductivo ha terminado y los frutos están completamente maduros, no se secreta más resina.<sup>13</sup>

En 1988 se descubrió que las membranas de ciertas células nerviosas contenían receptores de proteína que se ligaban al  $\Delta^9$ -THC. Una vez fijo en su lugar, el  $\Delta^9$ -THC desencadena una serie de reacciones celulares que causan el estímulo que sienten los usuarios al fumar la marihuana.<sup>1, 5</sup>

Los efectos a corto plazo del uso de la marihuana incluyen problemas con la memoria y el aprendizaje, percepción distorsionada, dificultad para pensar y resolver problemas, pérdida de la coordinación y un aumento en el ritmo cardíaco, ansiedad y ataques de pánico.<sup>1,3,5,7, 8</sup>

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La comunidad científica se encuentra hoy en día en un punto en el cual se ha acumulado un conocimiento científico de cómo actúan los cannabinoides molecularmente en el organismo y de cuáles pueden ser algunas de sus aplicaciones terapéuticas más inmediatas.

Sin embargo, es necesario llevar a cabo investigación básica más profunda y ensayos clínicos más exhaustivos. Existen así mismo datos que muestran que los cannabinoides no poseen efectos tóxicos generalizados.<sup>19</sup>

A pesar de todo ello, el uso de los cannabinoides en medicina legal está restringido por sus efectos psicoactivos, entre los que se incluyen los de tipo afectivo (euforia), somático (somnolencia, incoordinación motora), sensorial (alteraciones en la percepción temporal y espacial, desorientación) y cognitivo (lapsos de memoria, confusión). Aunque dichos efectos secundarios están dentro de los márgenes aceptados para otros medicamentos, pueden tener en casos concretos una vertiente positiva (relajación, conciliación del sueño, buen humor) y tienden a desaparecer tras su administración prolongada, por ello surge la inquietud de incluir en este trabajo una actualización de la farmacología de Cannabis sativa y su implicación legal en el uso terapéutico.

### **3. OBJETIVOS.**

#### **Generales:**

- Actualizar bibliográficamente las Características Farmacológicas de Cannabis sativa.
- Evaluar la Implicación Terapéutica y Legal de Cannabis sativa.

#### **Particulares:**

- Integrar las características Farmacocinéticas y Farmacodinámicas de Cannabis sativa.
- Evaluar bibliográficamente los Efectos Tóxicos de Cannabis sativa con respecto al uso como droga de abuso y como alternativa farmacológica.
- Implicación Legal de Cannabis sativa en su uso farmacológico.

#### **4. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO.**

La marihuana, Cannabis o cáñamo es usada con fines terapéuticos desde hace mucho tiempo por la humanidad ya que es una planta psicoactiva, botánicamente está clasificada como integrante de la familia Cannabaceae y el género Cannabis.<sup>13, 26</sup>

Cannabis sativa es una planta misteriosa y polifacética y a la vez muy estudiada, la prestigiosa publicación científica Lancet menciona “el consumo de Cannabis, incluso a largo plazo, no es nocivo para la salud”. Tarde o temprano los políticos tendrán que perderle el miedo y aceptar las pruebas; por sí mismo el Cannabis no presenta riesgo para la salud, pero podría serlo si adopta un carácter cada vez más clandestino.<sup>17</sup> Ya que es una droga ilegal que se consume por un gran número de personas principalmente adolescentes, en un alto porcentaje en hombres y es la puerta de entrada a otras drogas, influyendo a nivel de salud, motivacional, psiquiátrico, conllevando a una disfunción familiar y social y en algunas ocasiones llegar hasta la muerte por intoxicación.<sup>7</sup>

La finalidad del estudio es realizar una investigación bibliográfica de la planta Cannabis sativa llamada comúnmente marihuana pues se cuenta con poca información al respecto describiendo principalmente los avances en el plano farmacológico en especial lo relacionado a la farmacocinética y farmacodinamia de su principio activo, ya que conociendo sus efectos se podría discutir si es posible su legalización con el fin de utilizarla en el área médica, qué beneficios se obtiene de ésta y qué efectos adversos predecibles produce al ser utilizada como alternativa terapéutica en cierto tipo de enfermedades.

## 5. FARMACOLOGÍA

### 5.1 FARMACOCINÉTICA

La vía de administración preferida en el humano es por inhalación e ingestión, siendo esta última la de mayor difusión ya que consigue que se produzcan los efectos psicomiméticos más rápidamente.<sup>21</sup> La alta liposolubilidad de la marihuana facilita que se atrape en el revestimiento surfactante de los pulmones. Estudios farmacocinéticos indican que fumarla es casi equivalente a la administración intravenosa, excepto que se obtienen concentraciones plasmáticas más bajas de THC. En algunos países orientales, el Cannabis se toma por vía oral en forma de varias presentaciones. La velocidad de absorción por esta vía es lenta y muy variable, aunque el tiempo que dura la acción es más prolongado.<sup>3</sup>

La liposolubilidad de THC también determina su depósito en el tejido adiposo, del que se libera lentamente, por lo que puede generar niveles sanguíneos analíticamente detectables durante largo tiempo.<sup>16</sup>

#### 5.1.1. Absorción y Distribución.

La principal forma de consumo de Cannabis es por vía pulmonar.<sup>21,28</sup> Tras inhalar el humo de un cigarrillo de marihuana los efectos son casi inmediatos, de manera que los principios activos se absorben rápida y eficazmente por inhalación, probablemente por la elevada liposolubilidad de los cannabinoles.<sup>39</sup> Los efectos tienen su máximo entre 30 minutos y 1 hora para durar unas dos o tres horas; (cuando se fuman preparaciones de Cannabis, parte del  $\Delta^9$ -THC se pierde por pirólisis y parte se forma a partir de los ácidos precursores); el resultado final o cantidad de THC liberada del cigarrillo sin transformarse puede ser un 15 ó 50% del original; además debe tenerse en cuenta que dicha cantidad puede variar del 20 al 80% según el fumador y su propia experiencia.<sup>21,41</sup>



Por vía oral se requieren de 1 a 3 horas para que se desarrollen al máximo los efectos, los cuales a su vez duran más tiempo; todo ello se refleja perfectamente en el perfil farmacocinético. Se ha estimado que para obtener la misma intensidad de efectos se requieren dosis unas tres o más veces superiores a las usadas por vía pulmonar. En estudios clínicos se ha utilizado el  $\Delta^9$ -THC sintético por vía intravenosa, observándose que por esta vía es unas 10 veces más potente que por vía oral.

Tras el ingreso del THC en el organismo los niveles plasmáticos declinan rápidamente, apreciándose un fenómeno de redistribución; el THC circula unido en elevada proporción a las lipoproteínas y probablemente a la albúmina. Esta elevada unión proteica explicaría el por qué sólo una pequeña proporción de THC pasa al sistema nervioso central (de acuerdo con estudios efectuados en animales de laboratorio). Sólo el 3% del  $\Delta^9$ -THC circula libre en el plasma; la mayor parte circula unido a proteínas (97%), preferentemente unido a lipoproteínas (en humanos la LDL). Un 9% de la fracción unida se encuentra acoplada a las células sanguíneas. Esta es la causa de que sólo una pequeña cantidad penetre en el sistema nervioso central (alrededor de 1%), donde se concentra fundamentalmente en el núcleo caudado-putamen, tálamo, amígdala, hipocampo, corteza cerebral y septo.<sup>21, 44</sup>

Al final lo más relevante es el paso de THC hacia el tejido adiposo donde se almacena y se elimina de allí lentamente. Otros depósitos de cierta relevancia son el pulmón y el hígado. Al igual que la mayoría de fármacos liposolubles, el THC atraviesa la barrera placentaria.<sup>21,</sup>

### 5.1.2. Metabolismo y Eliminación.

El THC se metaboliza principalmente en el hígado por el sistema microsomal y la mucosa del intestino delgado. Se producen gran variedad de metabolitos más polares, de entre los cuales el principal y más importante es el 11-hidroxi-THC, sustancia con actividad farmacológica semejante a la de su precursor; éste metabolito circula unido en elevada proporción a la albúmina de la sangre y podría ser el principio activo responsable de la mayoría de efectos en los consumidores crónicos.<sup>46</sup>

Otro metabolito de interés es el cannabinoles, aunque tal sustancia se produce en pequeña proporción. Un nuevo paso metabólico por el hígado transforma estos metabolitos en compuestos conjugados sin actividad farmacológica.<sup>41</sup> Los otros cannabinoles de interés como el  $\Delta^8$ -THC, el cannabinoles y el cannabidiol también sufren transformaciones metabólicas similares, siendo su primer paso el de la transformación en derivados hidroxilados.<sup>21</sup>

La eliminación se lleva a cabo fundamentalmente por la vía biliar y por la heces (65-70%) y el resto se elimina por la orina. La vida media de eliminación de los cannabinoles tras la inhalación del humo de cigarro es de 56 horas en individuos no consumidores y de 28 horas en consumidores crónicos. En estos últimos, alrededor del 70% de la dosis se excreta en la primera semana. Los metabolitos excretados por la bilis pueden ser reabsorbidos de nuevo (por recirculación entero hepática) en un 60-70%, lo que aumenta la estancia de los cannabinoles en el organismo. Aunque la eliminación urinaria es menor en consumidores esporádicos, en consumidores crónicos es mayor y más prolongada. Los metabolitos urinarios son fundamentalmente los ácidos. El ácido 11-nor- $\Delta^9$ -THC-carboxílico se elimina en su mayor parte por la orina y se utiliza como marcador biológico del consumo.<sup>21, 41,46</sup>

Estudios del equipo de Lemberger en humanos usando THC marcado permitieron caracterizar definitivamente la farmacocinética del THC. Tras la administración de una

dosis por vía intravenosa en sujetos no experimentados se observó que el THC tenía una vida media de unas 56 horas; la eliminación se realizó un 45% por las heces y un 22% por la orina y al cabo de una semana se había eliminado sólo un 67% del total de la dosis inicial administrada. Estudios posteriores en fumadores crónicos revelaron que en ellos la vida media era mucho más corta, de unas 28 horas y proporcionalmente se eliminaba más cantidad de orina.<sup>21, 41,46</sup>

Las diferencias entre consumidores crónicos y sujetos no experimentados se deberían en parte a la existencia de inducción enzimática en los primeros. Respecto a la prolongada vida media en cualquiera de los casos se deben tener presente dos factores: por un lado, la existencia de circulación entero hepática que facilita el reingreso de los cannabinoles al organismo y explica la elevada excreción fecal detectada, y por otro lado, la existencia de un secuestro en tejidos grasos debido a la elevada liposibilidad de los cannabinoles. Esta circunstancia ha motivado el estudio de los posibles efectos indeseables consecutivos a su eventual acumulación en el organismo.<sup>21</sup>

## **5.2. FARMACODINAMIA**

El mecanismo de acción del THC fue por largo tiempo especulativo, a través de una interacción con los componentes lípidos de la membrana celular. El descubrimiento al final de los 80s de receptores cannabinoides en el cerebro humano, renovó el interés por su farmacología y el potencial terapéutico. El mecanismo de acción del THC ahora se sabe que es mediado por receptores, que pertenecen a una familia de receptores simples llamados CB1 y CB2. Se encuentran en abundancia en áreas cerebrales relacionada con la memoria, el conocimiento y la coordinación motora. Estos receptores se encuentran ligados en la membrana a derivados de ácidos grasos identificados como anandaminas.<sup>11, 48</sup>

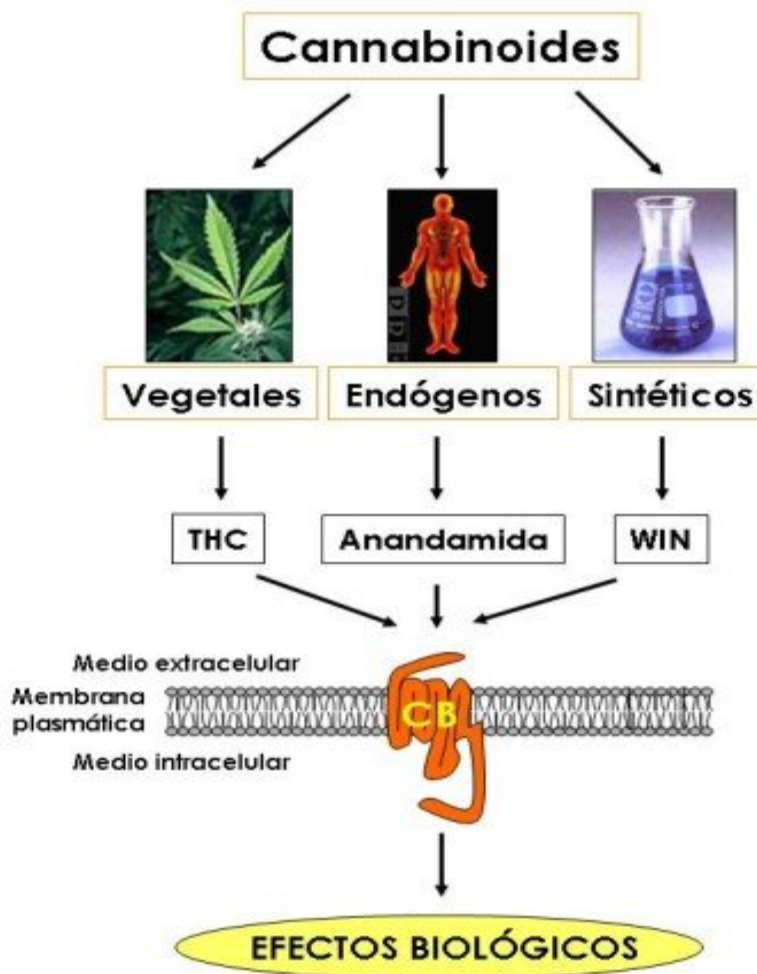
### 5.2.1 Receptores.

En el organismo humano hay gran cantidad de tipos y subtipos de receptores (alfa y betaadrenérgicos, insúlinicos, serotoninérgicos, histamínicos, dopaminérgicos...) que son las dianas de numerosos fármacos. Hasta 1989 se descubrió el primer receptor específico de los cannabinoides en el cerebro humano. Y es lógico pensar que si la evolución nos ha dotado de tal receptor es por que existen sustancias en el organismo que se unen a él y logran algún efecto beneficioso, alguna ventaja en el complejo proceso de la evolución. El primer cannabinoide endógeno (sintetizado por el propio organismo) se identificó hasta 1992, y se la bautizó con el nombre de anandamida. Actualmente se conocen al menos dos receptores cannabinoides (uno en el cerebro y otro en el sistema nervioso periférico) y tres cannabinoides endógenos.<sup>10, 21</sup>

El THC ejerce una gran variedad de efectos tanto en el sistema nervioso central como en distintas localizaciones periféricas debido a que es similar a unas moléculas producidas por prácticamente todo los animales, incluido el ser humano. Estas moléculas se denominan por ello “cannabinoides endógenos” o “endocannabinoides”, y la anandamida es su principal representante.

Al ser compuestos farmacológicamente relacionados entre sí, todos los cannabinoides, tanto los endógenos como los de *Cannabis sativa* y los sintéticos, actúan mediante su unión a idénticos receptores específicos localizados en la superficie celular (fig. 4). Son los denominados receptores de cannabinoides o CB, de los cuales se conocen hoy en día dos tipos diferentes: CB1 y CB2. Como parece lógico suponer, únicamente los tejidos del organismo que poseen estos receptores son blancos de la acción de los cannabinoides. Los efectos de los cannabinoides sobre el sistema nervioso central y diversas localizaciones periféricas están mediados por el receptor CB1. Este receptor es especialmente abundante en zonas del sistema nervioso central implicadas en el control de la actividad motora (ganglios basales, cerebelo), memoria y aprendizaje (corteza cerebral, núcleo caudado, sustancia nigra pars reticulada, glóbulo pálido y cerebelo), emociones (amígdala), percepción sensorial (tálamo) y diversas funciones autónomas y

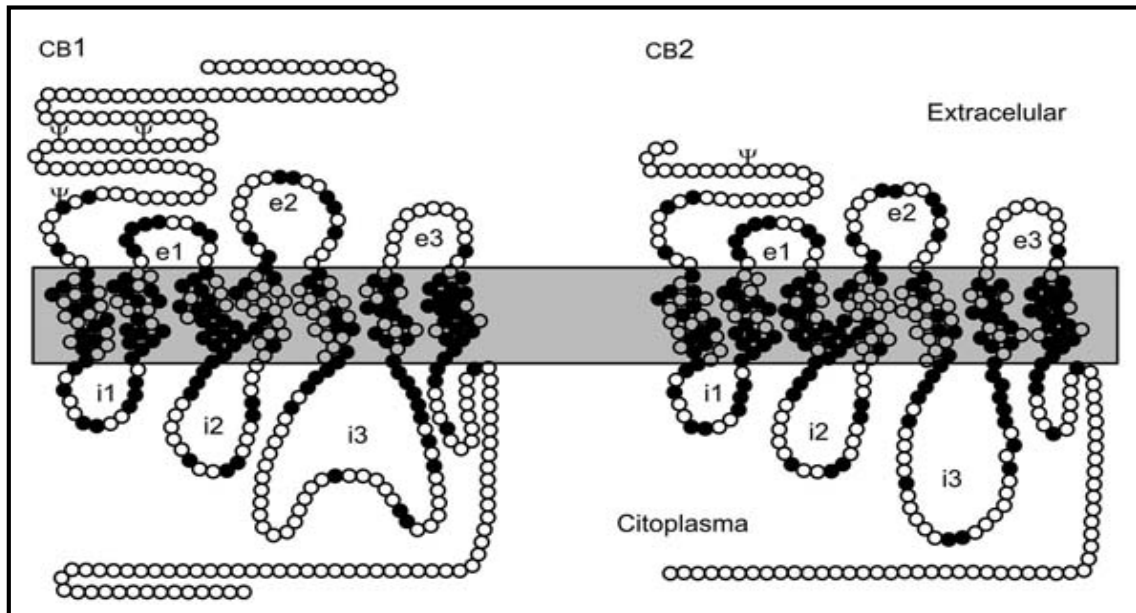
endocrinas (hipotálamo, médula), lo que lógicamente explica que el consumo de marihuana afecte a esos procesos. El receptor CB1 está presente también en las terminales nerviosas periféricas que inervan la piel y los tractos digestivo, circulatorio y respiratorio, así como en el testículo, el ojo y el endotelio vascular.<sup>10, 14,21</sup>



**Figura 4:** Tipos de cannabinoides y sus receptores. Los tres tipos de cannabinoides existentes (vegetales, endógenos y sintéticos, cuyos ejemplos más prominentes son  $\Delta^9$ THC, anandamida y WIN-55,212-2, respectivamente) se unen a los mismos receptores (receptores CB) en la superficie celular, y a través de ellos median sus efectos biológicos

Cabe destacar que los receptores CB1 son los más abundantes de todos los receptores acoplados a proteínas G en el cerebro, hecho que indica un papel funcional altamente relevante en una gran diversidad de circuitos y sistemas neuronales.<sup>14</sup>

El receptor CB2 muestra una distribución más restringida y está fundamentalmente presente en el sistema inmune, tanto en células (por ejemplo linfocitos y macrófagos) como en tejidos (por ejemplo bazo, apéndice y ganglios, amígdalas). En el SNC se expresa principalmente en las células gliales y su expresión en neuronas es mínima, por lo que el papel funcional de los receptores tipo CB2 en el SNC parece limitado a la modulación de las respuestas inmunológicas. Los receptores CB1 y CB2, ambos pertenecientes a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G, se caracterizan por tener siete dominios transmembrana (fig. 5). Entre ambos receptores, CB1 y CB2 hay una semejanza de alrededor del 48%.<sup>10, 21</sup>



**FIGURA 5.** Representación esquemática de los receptores CB1 y CB2. Los receptores tienen siete segmentos transmembrana. (Círculos negros) Aminoácidos comunes a los dos receptores; (círculos vacíos) aminoácidos diferentes;  $\psi$  sitios de glicosilación. (e1, e2, e3) son asas extracelulares; (i1, i2, i3) son asas intracelulares.

La unión de los cannabinoides a sus receptores desencadena una cascada de segundos mensajeros. Inicialmente activan una proteína G que, a través de la subunidad  $\alpha$ , modula la actividad de la adenilato ciclasa, la cual a su vez, regula los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) que modula la actividad de la proteína cinasa A (PKA). Finalmente, la activación de cinasas lleva a la fosforilación de diversas proteínas, incluyendo canales iónicos, proteínas de vesículas sinápticas, proteínas que regulan la transcripción genética y enzimas.<sup>10</sup>

Se ha demostrado que los cannabinoides inhiben canales de calcio dependientes de voltaje tipo N, P, Q y L, y que pueden también activar o inhibir corrientes de potasio. El efecto combinado sobre estos dos tipos de canales parece la base de la inhibición que los cannabinoides ejercen en la liberación de otros neurotransmisores.<sup>15, 21,46</sup>

Otros efectos que pueden producir los cannabinoides son el aumento de la producción de óxido nítrico (NO) y la activación de la proteína cinasa C (PKC); también hay reportes que indican la activación de la cinasa activada por mitógenos, la proteína cinasa B, fosfolipasas y el aumento de los niveles de calcio a expensas de los compartimentos intracelulares<sup>10,21</sup>

En suma, tenemos compuestos de origen vegetal como el  $\Delta^9$ -THC,  $\Delta^8$ -THC y cannabidiol, y compuestos de origen endógeno en organismos animales, como la anandamida y el 2-araquidonil-glicerol, todos ellos con acción sobre los receptores a cannabinoides. A ellos se agrega una serie importante de compuestos de origen sintético como el Win 55212-2 (derivado de aminoalquilindoles) y el SR141716A (rimonabant) entre muchos otros, todos naturales y sintéticos, con potenciales usos médicos y que constituyen una fuente importante de investigación en busca de nuevos fármacos.<sup>16, 29</sup>

En la actualidad se conocen los receptores de membrana a través de los que actúan los ligandos endógenos, la mayoría de ellos derivados del ácido araquidónico, principalmente los receptores CB1 y CB2, sin descartar la posible existencia de otro

subtipo de receptor relacionado, como el receptor vanilloide (recientemente identificado) TRPV1, el cual tiene un importante papel en la transmisión del dolor y, por consiguiente, se puede considerar una diana terapéutica, sin embargo, aun no esta definida específicamente su acción farmacológica. El receptor vanilloide conforma canales iónicos (receptor ionotrópico) permeables al  $\text{Ca}^{2+}$  que pueden abrirse por la acción del pH ácido y temperaturas elevadas.<sup>21, 56</sup>

### **5.2.2 Mecanismo de acción.**

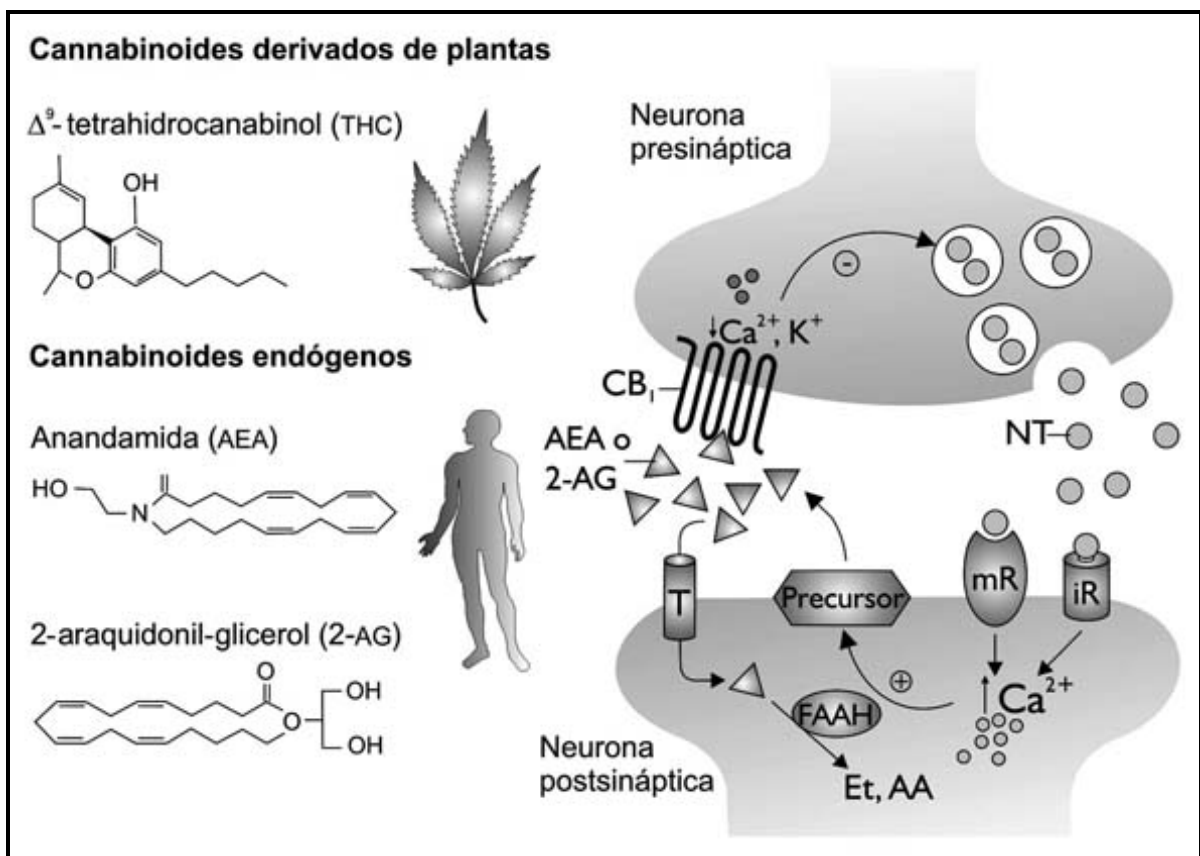
Los cannabinoides son sustancias de naturaleza fenólica, derivados del difenilo y benzopirano, tienen una estructura carboxílica con veintiún carbonos y están formados por tres anillos, ciclohexano, tetrahidropirano y benceno (fig. 6). Los principales cannabinoides son el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), el  $\Delta^8$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC), el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN). Otros cannabinoides presentes en la planta aparecen en cantidades diferentes según la variedad de Cannabis. El ácido cannabidiólico que tiene actividad antibiótica, es un constituyente del cáñamo.<sup>1, 11, 12,26</sup>

En 1964 el grupo de Mechoulam, en Israel, encontró que el principal compuesto psicoactivo de la marihuana y el de mayor potencia es el  $\Delta^9$ -THC. Este presenta propiedades hidrofóbicas, por lo que es muy soluble en lípidos.

Los cannabinoides se sintetizan a partir de lípidos de membrana como se muestra en la parte derecha de la (fig. 6) se producen bajo demanda y no se almacenan en vesículas como ocurre con otros neurotransmisores.<sup>18</sup>



Los endocannabinoides se producen como consecuencia de aumentos en el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular e interactúan con receptores  $\text{CB}_1$  ubicados en las neuronas presinápticas, modulando la liberación del neurotransmisor (NT). Éste activa a receptores ionotrópicos (iR) y/o metabotrópicos (mR). Los endocannabinoides son removidos del espacio sináptico por un transportador específico (T); ya en el citoplasma, son degradados por la hidrolasa de la amida de ácidos grasos (FAAH) a etanolamina (Et) y ácido araquidónico (AA).<sup>22, 36</sup>



**FIGURA 6.** A la izquierda, la estructura del principal cannabinoide psicoactivo, el  $\Delta^9$ -tetrahidrocanabinol y la estructura de los principales cannabinoideos endógenos: la anandamida (araquidonil-etanolamida) y el 2-araquidonil-glicerol. A la derecha se muestra el mecanismo de acción de los cannabinoideos a nivel neuronal.

El estudio de los mecanismos de acción de los cannabinoides, en particular del  $\Delta^9$ -THC, llevó a pensar que en el cerebro realmente existían receptores para cannabinoides. Finalmente se demostró que éstos ejercen su efecto a través de receptores específicos de membrana y, en 1990, se clonó e identificó el primer receptor a cannabinoides en tejido nervioso, el cual se conoce como CB1.<sup>20</sup> En 1993 se clonó, en células del sistema inmunológico, otro receptor a cannabinoides, el receptor CB2. En concordia con la idea de que existían receptores a cannabinoides, en 1992 Devane y colaboradores reportaron a la etanolamida del ácido araquidónico como el primero de los endocannabinoides, los cuales son ligandos endógenos de los receptores a cannabinoides (Fig. 6).

A esta sustancia, los investigadores que la descubrieron la denominaron “anandamina”, que deriva de una palabra en sánscrito, *ananda*, que quiere decir “el bienestar interior”, “la gloria”, “la bienaventuranza”. Posteriormente se encontraron otros ligandos endógenos de los receptores a cannabinoides, como el 2-araquidonil-glicerol, la palmitoiletanolamida y otros lípidos relacionados. Los endocannabinoides se producen principalmente en el hipocampo, el tálamo, el cuerpo estriado, la corteza cerebral, el puente, el cerebelo y la médula espinal.<sup>21</sup>

Cabe destacar que lípidos del tipo de los cannabinoides endógenos no son exclusivos del cerebro de los vertebrados superiores, y algunas plantas producen estas sustancias. De hecho, se discute si parte de los procesos que determinan el apetito peculiar que algunas personas tienen por el chocolate es debido a que el cacao contiene pequeñas concentraciones de anandamina y 2-araquidonil-glicina, por cierto, también presentes en muy bajas concentraciones en la leche materna.<sup>8</sup>

Los cannabinoides endógenos se sintetizan a partir de la N-araquidonil-fosfatidiletanolamina en la membrana celular, y son degradados aparentemente por hidrolasas de ácidos grasos (fig. 6).

La síntesis de los cannabinoides es modulada por las concentraciones intracelulares de  $\text{Ca}^{2+}$  aunque, a diferencia de otros neurotransmisores, los endocannabinoides no se almacenan en vesículas sinápticas, sino que se liberan directamente de la membrana celular. Se discute además, aunque no se ha corroborado de forma definitiva la existencia de un mecanismo de transporte específico que pudiera permitir a las neuronas transportar los endocannabinoides.<sup>8, 21</sup>

En conjunto, estos resultados han llevado a postular que en el cerebro de los mamíferos superiores existe un sistema endocannabinérgico que participa en la transmisión de información en el sistema nervioso central, se han descrito receptores específicos y ligandos endógenos.<sup>8</sup>

### **5.2.3 Efectos farmacológicos.**

Es importante destacar que el consumo de la marihuana o sus derivados no está exento de efectos secundarios. Se han reportado de forma sistemática casos de episodios psicóticos agudos en individuos sanos que consumen marihuana. Por ejemplo, en Pakistán y en la India, donde la marihuana se consume de forma ritual en una bebida con nueces y leche, se ha reportado que frecuentemente se presentan manifestaciones psicóticas caracterizadas por megalomanía, excitación incontrolable, hostilidad, falta de cooperación, conducta alucinante y alteraciones del contenido del pensamiento.<sup>49</sup> En adolescentes, el uso de Cannabis sativa se asocia con un incremento de dos a tres veces en la probabilidad de desarrollar esquizofrenia.<sup>23</sup> Se estima que una de cada 10 personas que usan marihuana experimentan eventualmente síntomas psicóticos (oír voces, convencimiento de que alguien les quiere dañar o de que son perseguidas). Recientemente, en estudios bien controlados en sujetos que consumen Cannabis de forma regular, se han reportado casos de síntomas psicóticos que incluyen también despersonalización, sentimientos paranoides y desrealización.<sup>46</sup>

Estos reportes merecen atención especial e implican una limitación importante en los potenciales usos médicos de los cannabinoides, ya que es evidente que en algunos pacientes el daño que producen podría ser mayor que el beneficio. De ahí la importancia de desarrollar fármacos en que pudieran disociarse las diferentes acciones de los cannabinoides y reducir al mínimo sus efectos psicoactivos.<sup>23,46</sup>

Adicionalmente, estos estudios sobre eventuales alteraciones psíquicas en usuarios de la marihuana demuestran que su consumo con fines recreativos no es totalmente inocuo, y debe desaconsejarse su uso cotidiano, especialmente en sujetos con antecedentes de tipo esquizoide.<sup>23,46</sup>

Los efectos dependerán de la concentración de Cannabis sativa, de las características y enzimas de cada persona, de la vía de administración y la experiencia, incluso del ambiente. Algunos efectos de la marihuana son inmediatos, otros se producen con el uso continuo.<sup>24, 37</sup>

Efectos inmediatos de la marihuana (varían):

- Unas veces hay euforia e irrealidad; otras veces dificultades de atención y temores.
- Alteración de la percepción sensorial; aparece un exceso de sensibilidad y sugestión que produce altibajos y cambios de humor. La marihuana disminuye el control afectivo con pérdida de dominio propio. Perturba el cerebro originando una situación de risa tonta con la mirada perdida, fantasías, desorientación, incluso alucinaciones.
- Dejadéz, indiferencia, pasotismo, pérdida de energía para moverse, falta de ilusión y de motivación, que invita a tomar de nuevo la droga.

Efectos secundarios de la marihuana (también varían):

- Efectos físicos: La marihuana deteriora los pulmones y las células, sobre todo los glóbulos blancos y los espermatozoides. Acelera las pulsaciones. Disminuye las defensas. Daña la garganta (faringitis, tos). Un sólo porro deja más alquitrán en los pulmones que varios cigarrillos entre otros motivos porque se fuma sin filtro (bronquitis, asma) ver tabla 2.
- Efectos psíquicos: La marihuana distorsiona la percepción estropeando la sensibilidad, disminuye la memoria y la voluntad, dificulta pensar, aprender y tomar decisiones, produce ansiedad y agresividad alterando el equilibrio psíquico. Hace perder interés y motivación por las cosas normales (vida, higiene, etc.) para centrar la atención en la droga y sus rituales. La marihuana crea dependencia psíquica disminuyendo la libertad mientras el afectado piensa que sucede lo contrario. Causa daños cerebrales irreversibles o de lenta recuperación. Aumenta el desorden personal y se deteriora el aspecto externo.
- Efectos sociales: La marihuana produce disgustos familiares, inestabilidad laboral, pérdida de capacidades profesionales, actos delictivos, propagación de la droga, aislamiento en grupos de drogadicción. La marihuana es el paso previo a drogas más fuertes (a menudo basta con que uno del grupo empiece).<sup>24,28,45,48</sup>

**Tabla 2.** Efectos del THC y sus receptores<sup>41, 39</sup>

<b>SISTEMA</b>	<b>EFEECTO</b>	<b>RECEPTOR</b>
Cardiovascular	Aumento de la frecuencia cardiaca y presión arterial.	CB1
Respiratorio	Daño pulmonar y de vías respiratorias.	CB1
Inmunológico y Carcinogénico	Suprime la respuesta inmune celular y humoral.	CB2
Óptico	Reduce la presión intraocular.	CB1
Endócrino	Disminución de la testosterona y de espermatozoides, en mujeres interrumpe el ciclo menstrual e inhibe la ovulación.	CB1
Cerebro	Cambia la información sensora.	CB1 y CB2

#### **5.2.4 Efectos tóxicos.**

Respecto a la intoxicación aguda dosis elevadas de THC (la DL<sub>50</sub> en humanos se sitúa en 70 mg/kg de  $\Delta^9$ -THC, alrededor de 5g) pueden inducir alucinaciones, ilusiones y sentimientos paranoides. La desorganización del pensamiento, la despersonalización y la pérdida del sentido del tiempo pueden convertir la euforia inicial en un estado de ansiedad que llega hasta el pánico. Estos síntomas son autolimitados y duran de dos a cuatro horas, aunque tras ingestiones masivas de  $\Delta^9$ -THC se han informado casos de psicosis tóxicas. El tratamiento de esta situación es el mantenimiento en ambientes relajados y, si es necesario, la administración de relajantes tipo benzodiazepinas.

En cuanto a la intoxicación crónica el consumo de Cannabis induce un incremento del flujo sanguíneo y de la actividad metabólica en determinadas zonas encefálicas, especialmente corteza prefrontal y cerebelo, que es más marcado en usuarios ocasionales que en consumidores habituales. No se sabe si esta diferencia tiene repercusiones a largo plazo, pero se ha observado que algunos usuarios de Cannabis tienen trastornos sutiles de la memoria reciente y pueden encontrar dificultades a la hora de emprender su actividad en el tiempo.<sup>21, 41,46</sup>

## **6.- APLICACIÓN TERAPÉUTICA E IMPLICACIÓN LEGAL**

### **6.1. Historia del uso terapéutico (empírico) y aspecto legal.**

El uso del Cannabis se ha registrado por miles de años, especialmente en los países orientales como China e India. Se ha comprobado que la conocían los griegos en la plenitud de su civilización, así como en naciones árabes. Se estima que cerca de 200 a 300 millones de personas usan Cannabis en alguna forma, en este sentido, no sólo es una de las más antiguas, también es una de las drogas que alteran la mente y es la más usada.<sup>1, 3,50</sup>

Originario del Asia central, el Cannabis pudo haber sido cultivado hace ya 10000 años, se puede afirmar con seguridad que se cultivaba en China en el 4000 a.c., y en Turkestán en el 3000 a.c. Ha sido utilizada durante mucho tiempo en la India, China, Medio Oriente, Sudeste de Asia, Sudáfrica y Sudamérica. La primera prueba de uso medicinal del Cannabis es un herbario publicado durante el reinado del Emperador chino Chen Nung hace 5000 años.<sup>4, 13,32</sup>

El Cannabis convierte al cuerpo en algo suave, ligero se dice en el “Pen Tsao” chino, el libro médico más antiguo de la humanidad que aún se conserva y que se supone fue compilado en el año 2737 a. de J. C. por el Emperador Shen-Nung que recomienda el Cannabis para curar diversas dolencias: desde la gota y el reumatismo, hasta la malaria, el estreñimiento y la demencia. Los médicos chinos recomiendan el uso del Cannabis, preparado en las formas más diversas, para problemas nerviosos, senilidad, complicaciones durante el parto, dolores menstruales, calambres, erupciones cutáneas, úlceras y heridas. También la sanadora Hildegard von Bingen, que vivió en la edad media cultivaba el Cannabis y lo recomendaba en caso de náuseas y dolores de estómago.<sup>14, 30</sup>

El cáñamo fue también señalado como remedio por Galeno y otros médicos de la era Clásica y Helenística, y fue altamente valorado en la Europa medieval. El pastor Inglés Robert Burton, en su famosa obra *The Anatomy of Melancholy*, publicada en 1621, sugería el uso del Cannabis en el tratamiento de la depresión. El *New Englisg Dispensatory* de 1764 recomendaba la aplicación de la raíz de cáñamo sobre la piel para la inflamación, el *Edinburgh New Dispensary* de 1794 incluía una larga descripción de los efectos del cáñamo y afirmaba que el aceite era utilizado para el tratamiento de la tos, las enfermedades venéreas y la incontinencia urinaria. Algunos años más tarde, Nicholas Culpeper resumía todos los motivos por los que el Cannabis era considerado útil desde el punto de vista médico.<sup>13</sup>

El primer médico occidental en interesarse por el Cannabis como medicina fue W. B. O'Shaughnessey, un joven profesor del colegio Médico de Calcuta que había observado su utilización en la India, dio  $\Delta^9$ -THC a varios animales se convenció de que era seguro, y comenzó a usarlo en pacientes con rabia, reumatismo, epilepsia y tétanos. En un informe publicado en 1839, afirmaba haber descubierto que la tintura de cáñamo era un analgésico efectivo. Estaba también impresionado por sus propiedades para la relajación muscular y lo calificaba de remedio anticonvulsivo de máximo valor.

O'Shaughnessey regresó a Inglaterra en 1842 y proporcionó Cannabis a los farmacéuticos. Médicos de Europa y de Estados Unidos comenzaron enseguida a recetarlos para diversos desarreglos físicos. El Cannabis, que fue incluso recetado a la reina Victoria por el médico de la corte, figuraba en el *United Statates Dispensatory*.<sup>13, 14</sup>

En 1860 el doctor R.R. M'Meens informó de los descubrimientos del Comité de Cannabis Indica a la sociedad Médica del estado de Ohio, enumeró los síntomas y las circunstancias por las que el cáñamo indio era considerado de utilidad, incluyendo tétanos, neuralgias, dismenorreas, convulsiones, dolores reumáticos y de parto, asma, psicosis posparto, gonorrea y bronquitis crónica.<sup>13</sup>



Como hipnótico lo comparo con el opio, sus efectos son menos intensos, la digestión no sufre perturbaciones, el apetito se acrecienta, el efecto global del cáñamo es menos violento y produce un sueño más natural, sin interferir en las acciones de los órganos internos.<sup>13</sup>

En 1887, H.A. Hare recomendó el cáñamo por su capacidad para atenuar la inquietud y la ansiedad y distraer mentalmente a los enfermos terminales. También señalaba es un excelente anestésico tópico, especialmente para las membranas de la boca y la lengua, propiedad bien conocida por los dentistas en el siglo XIX. En 1890 un médico británico llamado J.R. Reynolds, resumía treinta años de experiencia con Cannabis indica, recomendándolo para pacientes con insomnio senil, lo consideraba también eficaz en el tratamiento de varias formas de neuralgia, incluyendo el tic doloroso, y añadió que era útil para prevenir los ataques de jaqueca, para varias clases de epilepsia, depresión y a veces asma y dismenorrea.<sup>13</sup>

En 1891, el doctor J.B. Mattison, decía que era una droga con especial valor en ciertos estados mórbidos, analizó sus usos como analgésico e hipnótico, con especial referencia a la dismenorrea, el reumatismo crónico, el asma, y la úlcera gástrica, bloquea los dolores propios de la jaqueca y previene sus posibles ataques, y añadía que había demostrado ser un eficiente sustituto para la adormidera en los adictos a la morfina. Años más tarde William Osler expresaba su acuerdo, diciendo que el Cannabis era probablemente el remedio más satisfactorio para la migraña. El uso del Cannabis en el tratamiento de adicción a las drogas fue señalado por E.A. Birch en 1889.

Hacia finales del siglo XIX, el desarrollo de fármacos sintéticos como las anfetaminas, aspirina, el hidrato de cloral y los barbitúricos, que son químicamente más estables que el Cannabis y por consiguiente más fiables, aceleró la decadencia del Cannabis como medicina. Pero los nuevos fármacos tienen importantes desventajas, los médicos buscaban mejores analgésicos e hipnóticos, volvieron a utilizar las sustancias cannabinoides, especialmente después de 1940, cuando se hizo posible estudiar a los

congéneres (parientes químicos) del Cannabis que podían tener efectos más estables y específicos pero la Ley de Impuestos a la marihuana de 1937 impidió cualquier experimentación. Esta ley fue culminación de una campaña organizada por la Oficina Federal de Narcóticos, con Harry Anslinger a su cabeza, el público fue inducido a pensar que la marihuana creaba adicción y era causa de crímenes violentos, psicosis y deterioro mental.<sup>13</sup>

En 1938 Fiorello La Guardia alcalde de Nueva York designó un comité de científicos para estudiar los aspectos médicos, sociológicos y psicológicos del uso de la marihuana, dos internistas, tres psiquiatras, dos farmacólogos, un experto en salud pública, los comisionados de Corrección, Salud y Hospitales constituyeron la comisión. Comenzaron sus investigaciones en 1940 y presentaron un informe detallado de sus trabajos en 1944, este estudio, al que no se prestó un mucho menos la atención que merecía, disipó muchos mitos, el comité no encontró pruebas de que ésta fuera causa de conductas agresivas o antisociales; la marihuana no era sexualmente estimulante y no provocaba cambios en la personalidad; no había pruebas de tolerancia adquirida.<sup>13</sup>

En Septiembre de 1942 el American Journal of Psychiatry publicó un trabajo titulado “Los aspectos Psiquiátricos de la intoxicación de Marihuana”, realizado por dos de los investigadores que habían colaborado en el estudio antes mencionado, Samuel Allentuk y Kart M. Bowman, afirmaban que la adicción al Cannabis no era tan fuerte como la adicción al tabaco o al alcohol, así mismo mencionaban los usos terapéuticos potenciales del Cannabis en el tratamiento de la depresión, la pérdida de apetito y la adicción a los opiáceos, pero en los años siguientes los editores de la publicación cambiaron sus puntos de vista por presiones del gobierno. En la década de los sesenta, cuando muchas personas comenzaron a utilizar la marihuana de forma recreativa, empezaron a aparecer anécdotas sobre su utilidad médica.<sup>13</sup>

Mientras tanto, las preocupaciones legislativas sobre el uso recreativo se incrementaron, y en 1970 el Congreso aprobó la Ley de Sustancias Controladas. Esta ley asignaba las drogas psicoactivas a cinco programas y colocó el Cannabis en el Programa I, el más restrictivo. Según la definición legal, el Programa I incluye las drogas que no tienen utilización médica, tienen un alto potencial de abuso, y no pueden ser utilizadas ni siquiera bajo supervisión médica. Por aquella época el renacer del interés en el Cannabis como medicina ya estaba en marcha. Dos años más tarde en 1972, la Organización Nacional para la Reforma de las Leyes de la marihuana (NORML), dirigió una petición a la Oficina de Narcóticos y Drogas Peligrosas, para transferir a la marihuana al programa II, de modo que pudiera ser legalmente recetada por los médicos. El gobierno se negó a transferirla al programa II. Quizás el desenlace hubiera sido diferente si alguna gran compañía de fármacos con enormes recursos financieros hubiera tenido intereses comerciales en el Cannabis.<sup>13</sup>

En Octubre de 1980, después de muchas maniobras legales el Tribunal volvió a remitir la petición de la NORML a la DEA para que fuera reconsiderada por tercera vez. El gobierno reclasificó el THC sintético como droga del programa II en 1985 pero conservó la marihuana y el THC derivado de la marihuana en el programa I. Finalmente, en Mayo de 1986, el director de la DEA anunció las audiencias públicas ordenadas por el tribunal siete años antes, prolongándose por dos años.

Las prolongadas audiencias implicaron a muchos testigos, incluyendo tanto a pacientes como a doctores, y miles de documentos. Las actas de estas audiencias constituyen la investigación contemporánea más extensa sobre la realidad del Cannabis como medicina. El 6 de Septiembre de 1988 Francis L. Young juez de derecho administrativo manifestó que la aprobación por una significativa minoría de médicos era suficiente para satisfacer el criterio de “uso corrientemente aceptado en tratamiento médico en los Estados Unidos” establecida por la Ley de Sustancias Controladas para una droga del Programa II. Añadió que la marihuana, en su forma natural, es una de las sustancias terapéuticamente activas más seguras de todas las conocidas por el hombre.<sup>13</sup>

La DEA menciona ciertos criterios para que una droga a la cual se le de uso médico sea reconocida:

- 1) Conocimiento de su composición química científicamente determinada y reconocida.
- 2) Conocimiento científico de su toxicología y farmacología en animales.
- 3) Efectividad en seres humanos establecida a través de procesos clínicos científicamente programados.
- 4) Disponibilidad general de la sustancia e información sobre su uso.
- 5) Reconocimiento de su uso clínico en la farmacopea generalmente aceptada, en referencias médicas, publicaciones o tratados.
- 6) Indicaciones específicas para el tratamiento de desórdenes reconocidos.
- 7) Reconocimiento de su uso por organizaciones o asociaciones de médicos.
- 8) Reconocimiento y uso por parte de un sector importante de médicos en Estados Unidos.

Estos criterios fueron rechazados por el Juez Young por lo cual la DEA se negó a reprogramar la marihuana. En Abril de 1991 el Tribunal de Apelación del distrito de Columbia ordenó unánimemente a la DEA que revisara sus criterios, sugiriendo que carecían de lógica y que la marihuana nunca podría satisfacerlos, pues una droga ilegal no podía ser utilizada por un número importante de médicos o citada como remedio en los textos de medicina. La DEA dictaminó el rechazo final de todas las peticiones de reclasificación en Marzo de 1992.<sup>13</sup>

En 1980 Sallan documentó su utilidad para controlar las náuseas y los vómitos, lo que llevó a su aplicación para compensar los efectos debilitantes de la quimioterapia a que están sometidos los pacientes de cáncer y sida.

En 1988, Vinciguerra corroboró el valor médico de la marihuana fumada. En 1991 un equipo de la Universidad de Harvard comprobó que el 44% de los oncólogos que

respondieron una encuesta recomendaron en privado a algunos enfermos que fumaran Cannabis a fin de aliviar los efectos secundarios de la quimioterapia. El 48% también declaró que, si fuera legal, la prescribirían en algunos casos, a la vez que el 54% coincidió en que el Cannabis debería ser legal para que los médicos lo recetaran.<sup>15</sup>

A pesar de no permitir el uso de la marihuana por parte del gobierno federal, solo unos pocos pacientes han podido obtener marihuana legalmente para fines terapéuticos. Los gobiernos de los diversos estados comienzan a responder de forma limitada a la presión de los pacientes y médicos en los años setenta. En 1978, Nuevo Méjico promulgó la primera ley para hacer disponible la marihuana para uso médico. Treinta y tres estados habían echo lo mismo a finales de los setenta y principios de los ochenta. En 1992 Massachussets se convirtió en el trigésimo quinto estado en promulgar tal legislación, y Missouri en el trigésimo sexto en 1994.<sup>13</sup>

Pero las leyes tuvieron dificultades para hacerse efectivas, puesto que la marihuana no está reconocida como medicina por ley federal, los estados sólo pueden repartirla estableciendo programas de investigación oficial y consiguiendo la aprobación de la FDA para una solicitud IND (Investigación de una Nueva Droga).<sup>13</sup>

Entre 1978 y 1984, diecisiete estados recibieron permiso para establecer programas para el uso de la marihuana en el tratamiento del glaucoma y la náusea producida por la quimioterapia para el cáncer. Todos estos programas han caído en el olvido debido a los numerosos problemas que implicaban.

Sólo diez estados establecieron finalmente programas en los que el Cannabis era utilizado como medicina. Nuevo Méjico fue el primero en hacerlo y el que consiguió mejores resultados, debido en gran medida a los esfuerzos de un joven paciente, enfermo de cáncer. En 1978 la legislatura del estado promulgó una ley que permitía a los médicos recetar marihuana a los pacientes que sufrían náuseas y vómitos a causa de la quimioterapia contra el cáncer.<sup>13</sup>

De 1978 a 1986 unos doscientos cincuenta pacientes de cáncer recibieron en Nuevo Méjico marihuana o THC, después de medicaciones convencionales fallidas para el control de la náusea o los vómitos. Para estos pacientes, tanto la marihuana (en cigarrillos) como el THC eran efectivos, pero la marihuana era superior. Más del 90% informaron de una desaparición total o una disminución significativa de las náuseas y vómitos. Sólo tres casos de efectos negativos fueron informados en todo el programa; reacciones de ansiedad que fueron fácilmente tratadas por simple tranquilidad.<sup>13</sup>

En 1976 Robert Randall se convirtió en el primer paciente en recibir un tratamiento individual de uso humanitario (IND humanitario) para el consumo de la marihuana legalmente. En los trece años siguientes, el gobierno, siempre renuente, concedió media docena más de solicitudes. Luego la FDA se vio inundada por solicitudes de personas con sida.<sup>13, 15</sup>

A principios de Junio de 1991, Herberet D. Cléber, director de la Organización Nacional para el Control de la Droga, aseguró en un programa de televisión que cualquiera que tuviera necesidad médica legítima de marihuana podría conseguir un IND humanitario. Pero pocas semanas más tarde, el 21 de Junio, James O. Mason, jefe del Servicio de Salud Pública anunció que el programa sería suspendido porque ello socavaba la oposición de la Administración al uso de drogas ilegales. “Si el Servicio de Salud Pública empieza a dar marihuana a la gente, hay quienes van a pensar que eso de la droga no puede estar tan mal”, dijo Mason. “Eso da una idea equivocada”. Por lo cual no fueron concedidos nuevos IND humanitarios a pesar de los cientos de solicitudes presentadas. Después de mantener el programa suspendido “bajo revisión” durante nueve meses, el Servicio de Salud Pública lo interrumpió en Marzo de 1992 a veintiocho pacientes cuyas solicitudes fueron aprobadas. En más de veinte años en los que cientos de personas han trabajado en torno a los organismos legislativos estatales, los tribunales federales y las agencias administrativas para conseguir que la marihuana este al alcance de aquellos que sufren actualmente son muy pocas las personas para las que la marihuana no es una medicina prohibida.<sup>13</sup>

Ely Lilly produce  $\Delta^9$ -THC en forma sintética y lo comercializa con el nombre genérico de Dronabinol y el comercial de Marinol. Lo han recetado para muchos de los mismos trastornos que suele tratar en Cannabis y los resultados han sido variados. También han desarrollado otros sistemas de presentación, han dedicado una extraordinaria atención a la detección de cannabinoides inertes en el cabello, la orina y las heces de los consumidores.<sup>15, 33</sup>

En los últimos tiempos la investigación se ha concentrado en la localización y la función de los mecanismos físicos que desencadenan los efectos neurológicos de la resina de Cannabis, comenzó con la identificación de receptores cerebrales específicos de los cannabinoides. Los emplazamientos fueron debidamente enumerados y situados en mapas cerebrales. Posteriormente se identificó una sustancia llamada anandamina, que fija el compuesto al tejido cerebral superficial, aún no se han analizado completamente las repercusiones de dichos descubrimientos. De momento se intenta averiguar la manera en que esta información puede utilizarse en beneficio de los enfermos y los que padecen trastornos crónicos, como se analizará a través del presente trabajo. El Cannabis no es la panacea universal, pero se trata de un remedio formidable y una herramienta valiosa para las artes y las ciencias curativas.<sup>15</sup>

Hace algunos años la población joven la consumía de manera constante y creciente, aunque después se notó una reversión aparente. Por desgracia esta reversión favorable duro poco, ya que últimamente hay un incremento en el consumo de este alucinógeno a una edad más temprana. La marihuana, las hojas y las sumidades floridas, suelen fumarse en pipas o en cigarros hechos a mano. Los signos de consumo de marihuana incluyen un olor penetrante característico, semejante al de cuerdas quemadas, que despiden las ropas del marihuano, o que perdura en su habitación.<sup>3</sup>

Las flores y las pequeñas hojas de *Cannabis sativa* suministran la mayor parte de la droga, la parte utilizada de la planta son las sumidades floridas y crece fácilmente en diversas zonas geográficas como son: Chiapas, Chihuahua, Guerrero, Jalisco, Michoacán, Morelos, Querétaro, Oaxaca, San Luís Potosí, Sinaloa, Sonora, la potencia de la droga depende del lugar donde fue cultivada y el tipo de planta que se extrajo. La marihuana es una mezcla de materiales vegetales picados que se asemeja a hierba podada, de ahí su nombre callejero de “hierba”. La extracción de la resina a partir de la planta proporciona un producto más potente del hashish.<sup>2,4</sup>

Los cigarrillos de marihuana se preparan con las hojas y las yemas de las flores de la planta; un cigarrillo típico de marihuana contiene de 0.5 a 1 g de material de la planta. Aunque la concentración habitual de THC oscila entre 5 y 20 mg, se han detectado concentraciones de 100 mg por cigarrillo.<sup>6</sup> Se ha dicho que la marihuana no es más dañina que el alcohol. De ser cierto, el empleo indiscriminado de marihuana podría constituir una amenaza para nuestra sociedad. Algunos estados de la Unión Americana han aprobado leyes que permiten la posesión de cantidades mínimas, para propio consumo de la persona.<sup>2,3</sup>

Antes de su prohibición mundial, el cáñamo era una planta que se cultivaba no sólo por sus propiedades de alterar la conciencia, sino por los grandes beneficios que sus semillas y su pulpa pueden aportar al hombre. Las semillas no contienen ningún elemento que actúe sobre el sistema nervioso central y son en cambio una fuente alimenticia altamente nutritiva: sólo un puñado de ellas suministra los requerimientos diarios de proteína y ácidos grasos esenciales para un adulto. La pulpa puede utilizarse para fabricar papel, para tejer cuerdas e hilar lonas. El documento original que contiene la Constitución de los Estados Unidos se escribió en papel hecho con cáñamo, las primeras hamacas de las costas mexicanas se tejieron con hilo de cáñamo e incluso los primeros jeans Levi's® se confeccionaron también con lona del noble cáñamo.<sup>21</sup>



## 6.2. Uso terapéutico actual.

Un campo sumamente activo de investigación relacionado con los cannabinoides tiene que ver con su uso potencial en medicina. El hecho de que hoy se discuta seriamente en varios países la legalización de la marihuana para el tratamiento de las náuseas y el vómito en pacientes bajo tratamiento antineoplásico, para prevenir la pérdida de peso en pacientes con SIDA, o para aliviar la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple, constituye un aliciente para que diversas compañías farmacéuticas dediquen un esfuerzo a la búsqueda de derivados activos de los ligandos cerebrales de los receptores a cannabinoides. Actualmente están disponibles el dronabinol y la nabilona como cannabinoides para uso clínico.<sup>21</sup>

La idea detrás de los estudios que pretenden desarrollar nuevos fármacos, es dissociar los diversos efectos de la molécula original. Por ejemplo, resultaría atractivo obtener un fármaco que mantenga el poder antiemético de la marihuana, sin producir efectos de tipo psicológico, o lograr un derivado susceptible de consumo oral, ya que en individuos sin experiencia previa en su uso y sin experiencia en el fumar, la marihuana como tal resulta inútil, ya que amén del rechazo que causa por los efectos psicológicos, está el daño pulmonar secundario al hecho de fumar.<sup>21</sup>

Como resultado de estas investigaciones se tienen ya algunos derivados químicos sintéticos de los cannabinoides con mayor potencia que el  $\Delta^9$ -THC y que además constituyen, para bien o para mal, una fuente potencial de compuestos de uso recreativo.

Los cannabinoides se han utilizado con múltiples indicaciones, incluyendo el tratamiento de las náuseas y el vómito, la anorexia, el dolor, alteraciones del movimiento, epilepsia, glaucoma, espasticidad muscular, asma, insomnio y como inmunosupresores (Tabla 3).<sup>21</sup> Por el momento, las aplicaciones clínicas más prometedoras parecen ser el alivio de las náuseas y la estimulación del apetito. En relación con el efecto inmunosupresor, se ha propuesto que los cannabinoides pudieran ofrecer una alternativa terapéutica

(quizá la única) en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Recientemente se ha reportado que análogos sintéticos de los cannabinoides reducen la inflamación cerebral y previenen el deterioro mental en estos pacientes.<sup>43, 44</sup>

Se ha demostrado que los receptores CB1 y CB2 están significativamente disminuidos en la microglía (tejido con funciones inmunológicas en el sistema nervioso central) del cerebro de pacientes con Alzheimer, lo que podría ser uno de los factores que promueven un proceso inflamatorio en el sistema nervioso de estos pacientes. Experimentos en ratas en que se ha inyectado la proteína amiloide (típica de las placas amiloides de los pacientes con Alzheimer), demuestran que la administración de cannabinoides previene la activación del tejido inmunológico (microglía) en el SNC con la consecuente reducción en los procesos inflamatorios y en el deterioro en la ejecución de tareas de discriminación.<sup>22</sup>

Por otra parte, se ha descrito también un importante potencial antineoplásico de los cannabinoides, hecho que ha creado otro foco de interés por estos fármacos. Estos resultados han determinado que los cannabinoides aparezcan hoy como uno de los campos de investigación con mayor potencial de expansión a futuro.<sup>23</sup>

**TABLA 3.** Usos terapéuticos del cannabis y derivados.<sup>44</sup>

Anorexia en pacientes con VIH	El Dronabinol está autorizado como terapia auxiliar
Emesis asociada a quimioterapia	Dronabinol (USA) y nabilona (Reino Unido) están autorizados como terapia auxiliar
Esclerosis múltiple y espasticidad muscular	En estudios con THC, Nabilona, y cannabis fumada, realizados en pacientes con EM se han observado mejorías en cuanto a la espasticidad y temblor
Enfermedad de Parkinson y alteraciones del movimiento.	En un estudio realizado en pacientes con parkinson, el Cannabis fue poco eficaz para disminuir el temblor. En otros estudios el cannabidiol fue moderadamente eficaz para controlar las alteraciones de movimiento distónico.
Dolor	Algunos estudios muestran una eficacia del THC similar a la codeína
Síndrome de Tourette	Algunos pacientes asocian el fumar Cannabis con la disminución de tics motores y vocales.
Glaucoma.	Se ha observado que fumar cannabis reduce la presión intraocular alrededor de un 45%
Antineoplásico.	Se ha reportado un importante potencial de cannabinoides para inhibir el crecimiento de células tumorales tanto en cultivo como en modelos animales. En España se ha aprobado el uso de cannabinoides en pacientes con tumores cerebrales del tipo glioblastoma multiforme

## Glaucoma

En el glaucoma, la presión intraocular se incrementa a niveles inaceptables. La literatura sugiere que la marihuana puede disminuir la presión, hasta en situaciones donde otros tratamientos ya han fallado. Es muy probable que este efecto se derive del efecto sinérgico de la 8-alfa- y 8-beta-11-dihidroxi-delta-9-THC. Amplia investigación sugiere que el efecto del  $\Delta^9$ -THC es el resultado de la interacción con un sistema nervioso afín, este efecto ocurre en pacientes a la misma vez que en sujetos de prueba saludables.<sup>21, 33</sup>

En forma significativa, Crawford y Merritt (1979) encontraron que el efecto reductivo de la marihuana en la presión ocular era más fuerte y de mayor duración en aquellos pacientes con ojos hipertensos, que en aquellos cuya presión ocular era normal. La investigación hecha con animales ha revelado que el porcentaje de  $\Delta^8$ -THC (administrado en un aceite) no era importante, pero en última instancia la conclusión importante fue que este era un tratamiento seguro (Merritt et.al., 1982).

Una investigación hecha por Colasanti (1984) llegó a determinar que el  $\Delta^9$ -THC administrado en gotas era tóxico para los gatos. Esa misma investigación sugirió por otra parte que aunque el cannabidiol no era tan efectivo, no tenía los efectos tóxicos del  $\Delta^9$ -THC. Finalmente, Colasanti publicó un artículo de crítica (1986) en el cual el concluyó que el funcionamiento de estos y otros cannabinoides de la planta de marihuana contribuían al distintivo efecto terapéutico del  $\Delta^9$ -THC, y que el mejor agente terapéutico podría surgir de la combinación natural. Estas conclusiones fueron apoyadas por la investigación de Green y McDonald (1987). Píldoras de  $\Delta^9$ -THC sintético causaron una definitiva baja en la presión ocular, pero también dejaron definitivas claves de problemas típicos como despersonalización, reacciones de pánico agudo y sentimientos de paranoia (Merritt et.al., 1980). Se ha sabido que los efectos secundarios en la marihuana podrían ser modulados por los otros cannabinoides, como por ejemplo el cannabidiol (Karniol, 1974; Zuardi, 1982). El cannabidiol definitivamente también tiene un efecto claro como un agente que puede cancelar los efectos del stress (Zuardi et.al., 1993). Estos son argumentos muy claros a favor del uso de toda la planta de marihuana en casos de glaucoma.<sup>21, 33, 42,43</sup>

## **Esclerosis Múltiple**

La causa de la esclerosis múltiple permanece siendo un misterio. Tampoco existe un medicamento de prueba para ayudar a los pacientes en las fases progresivas de esta enfermedad. Diazepam, ciclobenzaprina, baclofen y dantrolina son los tratamientos

sintomáticos más frecuentemente usados (especialmente para los espasmos) en la lucha contra este mal. Aun así, estos medicamentos tienen poderosos efectos secundarios que incluyen la desorientación y dependencia. Al tratarse de una enfermedad neurológica de origen autoinmune, podrían estar implicados tanto los receptores CB1 como los CB2. Se ha indicado que el tratamiento con el dronabinol o con nabilona, así como el consumo de Cannabis permite conciliar el sueño, alterado por los dolorosos espasmos musculares.<sup>21</sup>

Al parecer, la marihuana funciona efectivamente como un relajante muscular por lo tanto se podría utilizar para atenuar los espasmos musculares, el dolor y las molestias al andar. Esto ocurre sin los efectos secundarios asociados con los tratamientos sintomáticos convencionales. Ungerleider et.al. (1988) averiguaron por medio de un proyecto de investigación cuya metodología utilizó un placebo como elemento de control que la píldora del  $\Delta^9$ -THC eliminaba los espasmos musculares en los pacientes de esclerosis múltiple.

Las conclusiones de este estudio fueron apoyados por Clifford (1983) y Mauerer et.al. (1990) empleando la píldora de  $\Delta^9$ -THC por Dunn y Davis (1974) empleando marihuana, y por Petro (1980) usando marihuana fumada. Meinck et.al. (1989), empleando marihuana fumada, encontraron que el efecto observado se podía cuantificar por medio de mediciones electrofisiológicas.

Estos resultados también fueron apoyados por experimentos hechos en animales. Lyman et.al. (1989) habían inducido "encéfalo mielitis autoinmune" en ratones y cerdos. Al cabo de 15 días, 95% del grupo al cual le administraron placebos había muerto. El grupo tratado con marihuana presentó un resultado completamente diferente al registrarse sólo un 5% de mortandad.<sup>33, 42,43</sup>

## **La marihuana para tratar el SIDA y los efectos secundarios de la quimioterapia del cáncer.**

Ya que los pacientes que se encuentran sometidos a la quimioterapia del cáncer y el SIDA en sus etapas progresivas muestran síntomas similares (náusea, vómito, pérdida de peso), es apropiado agrupar a estos dos grupos bajo un solo título. El THC administrado oralmente parece ser un buen antiemético (Sallan et.al., 1975). Amplios estudios e investigaciones hechos con placebos revelan que el  $\Delta^9$ -THC es un antiemético tan eficaz como lo es la proclorperazina. Se observaron los mismos efectos secundarios (Frytak et.al., 1979). Sin embargo, este estudio fue llevado a cabo usando THC sintético, y puede criticarse notando que el THC no debe ser usado como una materia en forma singular. Esta conclusión fue disponible cuando fue demostrado que la marihuana fumada causaba menos efectos secundarios y funcionaba (Vinceguerra et.al., 1988). Esta conclusión ha sido apoyada por otros investigadores (Doblin y Kleiman, 1991), la marihuana tiene la ventaja adicional de incrementar la tolerancia al dolor (Milstein et.al., 1975). Esto parece ser un resultado de las actividades del THC (Noyes et.al., 1975). La marihuana incrementa el apetito, lo cual para estos pacientes claramente es un efecto secundario positivo (Farthing, 1992 McKim, 1991).<sup>29, 33,42</sup>

## **Asma**

Es raro pensar que un compuesto inhalado en los pulmones pueda beneficiar a las personas con asma. De cualquier manera, parece ser que el  $\Delta^9$ -THC es un material que puede dilatar los bronquios. Espasmos bronquiales, alcanzados por medio de ejercicios físicos, indujeron un ataque que duro hasta una hora en los sujetos de prueba. La marihuana fumada e isoproterenol permitieron una recuperación inmediata.

Lo mismo ocurrió con espasmos bronquiales inducidos por medio de metecolina (Tashkin et.al., 1975). El  $\Delta^9$ -THC tuvo el efecto dilatante más fuerte, con el  $\Delta^8$ -THC demostrando una acción algo menor. El cannabinal y el cannabidiol no tuvieron efecto observables (Gong et.al., 1984). Una comparación entre el isoproterenol (1250 microgramos) y marihuana fumada con un 2% de THC, revelo que los efectos dilatorios de la marihuana eran mayores y tenían una duración de hasta una hora, con un máximo de efecto durante un cuarto de hora, el efecto del isoprotenerol tuvo sólo un 60% del efecto de la marihuana. Cuando el  $\Delta^9$ -THC era consumido en forma oral, su efecto máximo ocurría unas 3 horas luego de su ingestión y el efecto terapéutico de 4-6 horas.<sup>21,42</sup>

El  $\Delta^9$ -THC administrado por vía de un atomizador aprovechaba mejor la capacidad para tolerar el incremento de dosis de los pulmones, pero a la vez también indujo la irritación en algunos pacientes (Tashkin et.al., 1973). Hartley et.al. (1977), investigaron los efectos de tres diferentes dosis (50, 100 y 200 microgramos administrados con la ayuda de un atomizador). Doscientos microgramos al parecer funcionaban mejor, aunque hubo poca diferencia en efectividad con la dosis de 100 microgramos. La dosis de 100 microgramos indujo casi ningún efecto secundario y fue bien tolerada.<sup>21, 42</sup>

### **Dolor Crónico.**

Solo hay unos pocos estudios clínicos sobre cannabinoides para situaciones de dolor. En uno de ellos el THC por vía oral produjo beneficios para el dolor neoplásico a dosis de 15 y 20 mg., sin embargo algunos pacientes experimentaron efectos secundarios intolerantes. En un estudio a doble ciego y único, un paciente con Fiebre Familiar Mediterránea redujo notablemente su necesidad de opiáceos mientras era tratado con THC en comparación con el placebo. El Cannabis ha sido utilizado con éxito en la medicina popular para multitud de situaciones dolorosas, como la migraña y otros tipos de dolores de cabeza, en enfermedades músculo-esqueléticas, artritis, neuralgias,

neuropatías, dismenorrea, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, entre otras. El efecto producido por los cannabinoides puede deberse a la presencia de receptores CB1 en las regiones que participan en el control de la nocicepción tanto a nivel espinal como a nivel supraespinal. Los endocannabinoides también producen analgesia, por lo que podrían ser considerados como un buen modelo para la síntesis de una nueva familia de analgésicos no-opiáceos.<sup>21, 42,43</sup>

### **Náuseas y Vómitos.**

El tratamiento para los efectos secundarios asociados a la terapia anti-neoplásica ha sido una de las indicaciones terapéuticas más documentadas, con alrededor de 40 estudios (con THC, nabilona, otros análogos al THC, marihuana) y la mayoría de los estudios se llevaron a cabo en los 80s. El THC administrado de forma aislada necesita dosis relativamente altas, por lo que comparativamente es más frecuente la aparición de efectos secundarios. En un estudio el THC se mostró menos eficaz que altas dosis de metoclopramida. No hay evaluaciones que comparen al THC con los modernos antagonistas serotoninérgicos. Mientras, el dronabinol ha demostrado una aceptable disminución de los efectos secundarios de la quimioterapia y se está usando popularmente en otras causas de náuseas incluidas el SIDA y la hepatitis.<sup>42, 43</sup>

### **Anorexia y caquexia**

Se ha observado una estimulación del apetito como efecto del THC cuando se ha administrado en forma fraccionada una dosis total de 5 mg al día. Cuando es necesario, la dosis diaria se puede incrementar hasta 20 mg. En un estudio a largo plazo con 94 pacientes de SIDA el efecto estimulante del apetito del THC continuó durante varios meses, confirmándose los beneficios obtenidos en un estudio corto de 6 semanas de duración. El THC aumentó el apetito al doble en una escala analógica visual en



comparación con el placebo y los pacientes tendían a mantener el peso corporal a partir de los siete meses. También se han obtenido datos satisfactorios en cuanto a ganancia de peso en un estudio con 15 pacientes de Alzheimer's que se habían negado a comer.<sup>42</sup>

### **Espasticidad.**

En un pequeño estudio clínico con  $\Delta^9$ -THC, nabilona y Cannabis, se observó un efecto beneficioso en cuanto a la espasticidad causada por esclerosis múltiple o lesiones de médula espinal, así como una mejoría del dolor, la parestesia, los temblores y la ataxia, y en la medicina popular hay referencias de mejoría del control de esfínteres. También hay algunas evidencias anecdóticas de beneficio de la marihuana en la espasticidad causada por lesiones cerebrales.<sup>21</sup>

### **Enfermedades del movimiento**

Hay algunos informes anecdóticos acerca del beneficio terapéutico del Cannabis en el síndrome de Tourette's, en la distonía y la disquinesia tardía. El uso en el síndrome de Tourette's está actualmente empezándose a investigar en estudios clínicos y mientras muchos pacientes sólo muestran una mínima mejoría, algunos consiguen una respuesta considerable o el control total de los síntomas. A pesar de haber casos anecdóticos publicados de mejoría en el parkinsonismo y en la enfermedad de Huntington, no se han podido confirmar dichos datos. Sin embargo, los productos derivados del Cannabis pueden ser útiles en la disquinesia inducida por el tratamiento con levodopa en la enfermedad de Parkinson sin que se produzca un empeoramiento de los síntomas principales.<sup>42, 43</sup>

## **Epilepsia**

El uso en la epilepsia es también otras de las indicaciones terapéuticas clásicas del Cannabis, los experimentos con animales han evidenciado el efecto antiepiléptico de algunos cannabinoides, y la actividad anticonvulsionante de la fenitoína y del diazepam se ven potenciadas con el THC. Según unos pocos casos recogidos a lo largo del siglo 20, mediante el uso de la marihuana, algunos epilépticos han sido capaces de controlar totalmente los síntomas. El Cannabis puede ocasionalmente precipitar convulsiones.<sup>42</sup>

## **Dependencia y síndrome de abstinencia**

Según casos registrados a lo largo de la historia y en documentos recientes, el Cannabis es un buen remedio para combatir el síndrome de abstinencia causado por la dependencia a benzodiazepinas, opiáceos y alcohol. Por esta razón, algunos han hecho referencia a ella como la puerta de salida de las drogas. En este sentido y según los beneficios observados, pueden ser útiles tanto en la reducción de los síntomas físicos como del estrés que ocurre tras abandonar la droga de abuso.<sup>21</sup>

## **Síntomas psiquiátricos**

Se ha observado una mejoría en el humor en la depresión reactiva en algunos estudios con THC y hay también casos de beneficio con cannabinoides en otros síntomas y enfermedades psíquicas, como trastornos del sueño, ansiedad, enfermedad bipolar y disritmia. Distintos autores han expresado diferentes puntos de vista en cuanto a los síndromes psiquiátricos y el Cannabis, mientras unos enfatizan el problema causado por el Cannabis otros promueven sus posibilidades terapéuticas. Muy posiblemente los productos del Cannabis pueden ser beneficiosos o peligrosos, dependiendo del caso particular. Tanto el médico como el paciente deberían estar alertados y preparados para un reconocimiento sincero de ambas posibilidades.<sup>43</sup>

## **Enfermedades autoinmunes e inflamatorias**

En una serie de síndromes dolorosos secundarios a procesos inflamatorios (por ejemplo la colitis ulcerosa y la artritis), los productos del Cannabis pueden actuar no solo como analgésicos sino además con un demostrado efecto anti-inflamatorio. Por ejemplo, algunos pacientes que utilizan Cannabis manifiestan necesitar menos esteroides y otros antiinflamatorios no esteroideos. Además hay algunos casos registrados a favor en pacientes con diversos trastornos alérgicos que se han automedicado con Cannabis. Aún no está claro el mecanismo por el cual los productos del Cannabis benefician determinadas enfermedades autoinmunes.<sup>42</sup>

### **6.3. Implicación legal en Estados Unidos y México**

En Nuevo México, entre 1979 y 1996 un creciente número de enfermos obtuvieron el permiso para conseguir marihuana legalmente bajo control médico. Detallados estudios y múltiples testimonios de los mismos enfermos, demuestran que más del 90% de las personas evolucionaron mejor. Cierta número de estados siguieron los pasos de Nuevo México.

En 1983, 34 parlamentos de estado se habían decidido contra la prohibición médica de la marihuana. Las agencias federales encargadas de problemas con la droga no se mostraban demasiado dispuestas a ceder. Hizo falta ejercer terribles presiones para que aceptaran devolver el THC disponible para uso médico (1980) y concedieran a los laboratorios privados el derecho a fabricar esta sustancia química-sintética (1986). El THC sintético, apodado la pastilla de hierba (pot pill), a la venta bajo el nombre de marinol, es a partir de entonces administrado bajo indicaciones a los enfermos de cáncer.<sup>52, 53</sup>

Así mismo prestigiosas asociaciones de salud, representantes de colectivos de abogados, científicos y médicos pidieron al congreso que pusiera fin a la prohibición

médica contra el uso de la marihuana. El tribunal federal ordenó a la DEA que organizara una serie de comisiones de estudios sobre el uso médico de la marihuana. Los informes aislados por las comisiones que se llevaron a cabo entre 1986 y 1989, dieron forma a un exhaustivo trabajo y estudio sobre los usos médicos de la marihuana en el siglo.<sup>20, 25</sup>

Fueron entrevistados más de cien especialistas, 5000 páginas con testimonios de todo tipo de experiencias sobre los efectos de la marihuana y las reales posibilidades de aplicarla en la medicina moderna. Como resultado de estas comisiones, el propio juez administrativo de la DEA, decretó que la marihuana tiene una innegable utilidad terapéutica y recomendó que fuera liberada. Condenó la prohibición médica impuesta por la DEA y la calificó de "poco razonable, arbitraria y extraña".<sup>52, 53</sup>

En Diciembre de 1989, las autoridades de la DEA sin considerar los resultados de sus propias comisiones, deciden mantener la prohibición sobre el uso médico de la marihuana. En ésta oportunidad, de nuevo muchas personas y organizaciones se levantan contra esa decisión y pretenden llevar su propuesta ante el tribunal federal. En la actualidad el proceso está aún en curso.<sup>52, 53</sup>

La lucha por su legalización sigue su curso lentamente, la marihuana mientras tanto está siendo utilizada por importantes organismos relacionados con la salud, especialmente en USA, eso es un hecho que por mucho que se intente ocultar, es real, y cada día se evidencia más. La excesiva aprensión que sufren las organizaciones sociales dominantes, por los efectos de la marihuana en los individuos, se enfrenta inevitablemente a una difícil situación.<sup>21</sup>

Pareciera estar más cerca de lo inimaginable lo que ha sido normal durante miles de años: que el ser humano, al igual que muchas otras especies, recurren a los elementos de la naturaleza que les son benéficos para la salud del cuerpo, para su alimentación, para el desarrollo de los sentidos y para la elevación del espíritu.<sup>28</sup>

Se puede afirmar que la planta de Cannabis es un espécimen único en el reino vegetal, contiene más de 400 sustancias químicas, que aún no pueden ser completamente investigadas, por las dificultades que se derivan de la prohibición más de sesenta de esas sustancias no se encuentran en ninguna otra planta, en ningún otro lugar de la naturaleza, “salvo en ciertas zonas receptoras del cerebro humano”. Estos descubrimientos sugieren la existencia de profundos lazos de unión y extraordinarias similitudes en la composición molecular de los neurotransmisores y la composición molecular del THC.<sup>41</sup>

Lester Grinspoon, M.D., investigador de la escuela de medicina de la Universidad de Harvard, considerado como uno de los máximos expertos actuales, en lo relativo a la marihuana medicinal, confirma todo lo planteado, en su libro *Marihuana The Forbidden Medicine* (Yale University Press, 1993), y resume algunos de los usos medicinales que la planta de Cannabis tiene para el ser humano.<sup>52, 53</sup>

Los médicos del estado de Nuevo México en Estados Unidos, tienen permitido prescribir marihuana para ayudar a algunos pacientes graves a manejar ciertos síntomas, como el dolor y las náuseas, según una ley firmada por el gobernador. El estado sureño es el décimo segundo que se suma a la aceptación del uso medicinal de la marihuana en Estados Unidos, informó Reuters. “Esta ley otorgará el alivio necesario para los habitantes de Nuevo México que sufren enfermedades debilitantes”, manifestó Bill Richardson, gobernador y candidato a la presidencia estadounidense en el 2008, durante la firma de la ley. “Esto es lo correcto”, añadió el funcionario. La nueva ley permite la utilización de la marihuana por parte de pacientes que padecen condiciones graves, como VIH/sida, cáncer, glaucoma, esclerosis múltiple y epilepsia, según indicó la oficina de Richardson. En 1978, Nuevo México comenzó a permitir usos muy restringidos de la marihuana, o su ingrediente activo llamado THC, para ayudar a controlar las náuseas y vómitos que causa la quimioterapia en los pacientes con cáncer, pero sólo cuando fallaban otros fármacos.<sup>52, 53</sup>

La ley crea un panel de ocho médicos especialistas y otros trabajadores de la salud para supervisar el programa. Los pacientes aptos para recibir la marihuana deben de estar bajo control y supervisión médica.<sup>52, 53</sup>

En algunos Estados de EE.UU., como Arizona y California se ha autorizado bajo prescripción médica, el uso de dronabinol, para la reducción del vómito originado por el tratamiento con antineoplásicos en enfermos de cáncer o para aliviar el debilitamiento orgánico provocado por el SIDA.<sup>21</sup>

La legalización de la marihuana va más allá de un simple capricho para muchos de los consumidores de esta hierba, es importante analizar desde varios puntos de vista, cómo beneficia a la sociedad su posible legalización en México y quitarnos de la cabeza la muy negativa idea que a prevalecido durante muchos años de que la marihuana sólo la consumen los drogadictos y mal vivientes.<sup>38</sup>

El asunto de la posible legalización, ha traído varios puntos de vista incluyendo el ámbito religioso, en una encuesta que se le realizó al cardenal primado de México Norberto Rivera Carrera, el 4 de mayo del 2003, afirmó que la iglesia católica está en contra de la legalización de la marihuana cuando está se dé para fines diferentes a los médicos.<sup>54</sup>

En México se entiende que el problema del narcotráfico y en especial en el consumo de la marihuana, tiene matices distintos a los manejados por el Estado hasta ahora. La penalización que se ha dictado ante esta situación del tráfico de Cannabis ha traído como consecuencia el incremento de los internos en las cárceles de todo el país.<sup>38</sup>

Esto no permite que el poder ejecutivo y legislativo, no tomen cartas en el asunto con respecto a este tema, en el año 2000, el presidente Fox expresó la posibilidad de legalizar algunas drogas, avance mínimo pero avance al fin. En cuestión económica el gobierno tendría la posibilidad de nuevos contribuyentes para aliviar sus problemas de ingresos. Liberar los mercados significa que el gobierno intervenga lo menos posible en

el progreso de formación de los precios, pero también implica dejar que predominen elementos de poder económico y político, de determinados grupos sociales a nivel agregado a agentes económicos a nivel industrial.

Con esto los ingresos para la nación mexicana se verían beneficiadas, pues no sólo se explotaría el sector salud, sino que también se podrían explotar otras áreas como es la textil y el campo. Permitiendo generar los empleos que tanto demanda la sociedad, y por que no soñar con un país más próspero y en desarrollo permitiéndole ser más competitivo a nivel internacional en los mercados del mundo, pero no solo eso sino que beneficiando a sus ciudadanos.

El tema de las ventajas y desventajas de la legalización de la marihuana, nos lleva a reflexionar, la importancia que tiene no sólo analizar el por que se debe de legalizar y por lo tanto estar informados del tema, pero sobretodo ver las posibilidades que existen en cuestión de trabajar un tema y no únicamente verlo desde un punto de vista bueno o malo sino que debe de ser desde ambos puntos de vista.<sup>51, 53</sup>

En México existen dos tipos de cultivos que han sido declarados ilegales y que se producen de manera masiva, la adormidera, origen tanto del opio como de su derivado más refinado, la heroína, y la marihuana.<sup>34</sup>

En Enero del 2004, el Ejecutivo Federal presentó ante el Congreso de la Unión, la iniciativa para reformar la Ley General de Salud y el Código Penal Federal en materia de narcomenudeo, como respuesta al marcado aumento que ha tenido esta actividad en nuestro país y a las trabas legales que impiden su penalización.

En 2005, el Congreso modificó la Constitución para que los estados de la Federación pudieran conocer y resolver delitos del fuero federal y darles facultades para investigar, perseguir y sancionar el comercio, suministro y posesión ilícita de estupefacientes, cuando sea para distribución en dosis individuales, tipificando el delito narcomenudeo

“que hasta hoy no existe en los códigos penales, ni federal ni locales”. Fue en Abril del 2005 cuando el Congreso aprobó reformas a la Ley General de Salud y al Código Penal, definiendo la cantidad de droga que podría ser considerada para consumo personal, reconociendo al consumidor como una persona con derechos y no como un criminal, además de esclarecer el término "consumo personal", porque los adictos, por el hecho de serlo, no son castigados por la ley, evitando que esta condición sea aprovechada por el narcomenudeo, que utiliza a los adictos para distribuir la droga, evadiendo así la sanción penal.<sup>51</sup>

La ley contempla las siguientes consideraciones:

- Que todo adicto que sea aprehendido deberá ser remitido a una autoridad de salud, para dar seguimiento a su desintoxicación y reivindicación.
- Establecer la cantidad de dosis máxima de consumo por día, de las drogas más comunes “con base en la información del Centro Nacional contra las Adicciones y autoridades sanitarias”, con el propósito de evitar que la dosis de "consumo personal" sea determinada arbitrariamente por el agente del Ministerio Público o por el juez.
- Cuando la cantidad de narcóticos comprenda una cifra de hasta mil dosis de consumo personal, se considerará como narcomenudeo y será competencia local.
- Cuando la cifra sea mayor, el delito será el de narcotráfico y competará a la Federación.

Esta norma permite a adictos y "consumidores" portar hasta veinticinco miligramos de heroína, cinco gramos de marihuana, medio gramo de cocaína, pequeñas dosis de otras drogas como LSD, hongos alucinógenos, anfetaminas y el "peyote”.



En el caso de la legislación mexicana en materia de drogas, aún no se reconoce que la marihuana tenga ningún valor terapéutico, pero como el consumo de la misma no está penalizado, de acuerdo a las Tablas (4 y 4.1) de penas previstas en el artículo 195 bis del Código Penal para el Distrito Federal en Materia Común y para toda la República en Materia Federal, portar menos de 30 g de MARIHUANA se considera como consumo personal y no se aplica ninguna sanción según el artículo 199 del mismo Código.<sup>51</sup>

En México, el consumo de drogas no está prohibido y las personas que sean sorprendidas consumiendo o portando cualquier sustancia prohibida cuya cantidad se considere como de estricto consumo personal, no pueden ser sujetas a ningún proceso judicial. Lo contrario es una violación de lo establecido por la legislación penal mexicana en materia de delitos contra la salud.

La República Mexicana ha firmado una serie de acuerdos internacionales que le obligan a prohibir todas las sustancias que la Organización Mundial de la Salud considere objeto de control internacional, no obstante, no existe una sola ley dentro del territorio nacional que castigue el consumo de sustancias ilegales; por el contrario, el Artículo 195 del Código Penal señala que: "No se procederá en contra de quien, no siendo farmacodependiente se le encuentre en posesión de alguno de los narcóticos señalados en el artículo 193, por una sola vez y en cantidad tal que pueda presumirse que está destinada a su consumo personal".<sup>51</sup>

**TABLAS DE PENAS PREVISTAS EN EL ARTÍCULO 195 BIS  
REFORMADO POR DECRETO 14 de julio de 1994.  
(D.O. 22 de julio de 1994)<sup>51</sup>**

**TABLA 4.** Portar menos de 250 g se considera como consumo personal y no se aplica ninguna sanción según el Artículo 199 del Código Penal para del DF en materia común y para toda la república en materia federal.

<b>MARIHUANA</b>	<b>Primo delincuencia</b>	<b>1ra. Reincidencia</b>	<b>2da. Reincidencia</b>	<b>Multireincidencia</b>
Máximo 250 g	10 meses a 1 año 4 meses	1 año a 1 año 6 meses	1 año 3 meses a 1 año 9 meses	1 año 9 meses a 2 años 3 meses
250 g – 1 kg	1 año 4 meses a 1 año 9 meses	1 año 6 meses a 2 años	1 año 9 meses a 2 años 3 meses	2 años 3 meses a 2 años 9 meses
1 – 2.5 kg	1 año 9 meses a 2 años 9 meses	2 años a 3 años 1 mes	2 años 3 meses a 3 años 5 meses	2 años 9 meses a 4 años 3 meses
2.5 – 5 kg	2 años 9 meses a 4 años 3 meses	3 años 1 mes a 4 años 9 meses	3 años 5 meses a 5 años 3 meses	4 años 3 meses a 6 años 6 meses

**TABLA 4.1.** Portar menos de 5 g se considera como consumo personal y no se aplica ninguna sanción según el Artículo 199 del Código Penal para del DF en materia común y para toda la república en materia federal.

<b>HASHISH</b>	<b>Primo delincuencia</b>	<b>1ra. Reincidencia</b>	<b>2da. Reincidencia</b>	<b>Multireincidencia</b>
Máximo 5 g	10 meses a 1 año 4 meses	1 año a 1 año 6 meses	1 año 3 meses a 1 año 9 meses	1 año 9 meses a 2 años 3 meses
5 – 20 g	1 año 4 meses a 1 año 9 meses	1 año 6 meses a 2 años	1 año 9 meses a 2 años 3 meses	2 años 3 meses a 2 años 9 meses
20 – 50 g	1 año 9 meses a 2 años 9 meses	2 años a 3 años 1 mes	2 años 3 meses a 3 años 5 meses	2 años 9 meses a 4 años 3 meses
50 – 100 g	2 años 9 meses a 4 años 3 meses	3 años 1 mes a 4 años 9 meses	3 años 5 meses a 5 años 3 meses	4 años 3 meses a 6 años 6 meses

Por su parte el Artículo 199 del mismo código establece: “Al farmacodependiente que posea para su estricto consumo personal algún narcótico de los señalados en el artículo 193 no se le aplicará pena alguna”. Así pues, tanto farmacodependientes como no farmacodependientes están protegidos por la ley en cuanto al consumo y a la posesión de pequeñas cantidades.<sup>54</sup>

La posesión de cantidades mayores a las que se explicitan en las tablas anexas al Código Penal se castiga con diversas penas, puesto que eso cae ya dentro del delito tipificado como tráfico de narcóticos (para la legislación mexicana, un narcótico no es sólo una sustancia que deprime el sistema nervioso central, sino cualquier sustancia prohibida).<sup>34,51</sup>

Además del tráfico, lo que se castiga en nuestro país es la producción, (esto es la manufactura, fabricación, elaboración, preparación o acondicionamiento de algún narcótico), el transporte, el tráfico, el suministro gratuito, la prescripción y el comercio (esto es vender, comprar, adquirir o enajenar algún narcótico). También se imponen penas a quienes aporten recursos o colaboren financieramente en los delitos anteriores, a quienes siembren o permitan que se siembre en terrenos de su posesión alguna planta cuyo alcaloide esté prohibido y realicen actos de publicidad o propaganda para favorecer el consumo de narcóticos.<sup>34</sup>

La siguiente tabla nos muestra la cronología que ha tenido Cannabis sativa en México.<sup>55</sup>

**Tabla 5. Cronología Cannábica en México.**

<b>Año</b>	<b>Suceso</b>
1492-1536	Llegada de los primeros productos cannábicos, por Cristóbal Colon y Hernán Cortés, siembra de cáñamo para fines textiles, Zumarraga siembra cáñamo en su rancho.
1540-1712	El uso médico del cáñamo aparece en el libro Florilegio de Juan de Esteyneffer, sacerdote jesuita.
1885-1900	J. G. Posadas crea "Don Chepito", aparecen notas rojas vinculando la marihuana con hechos delictivos, promoción de cigarros de marihuana sin restricción legal
1910-1934	Corridos revolucionarios referidos a la marihuana, se discute en el congreso la posibilidad de legalizar la marihuana, se da la prohibición de la marihuana
1936-1950	Es penalizado el cannabis en todo el país, primeros estudios de la marihuana
1954-1970	El consumo de marihuana entra en los hábitos de la clase media, universidades, en muchas novelas el consumo de marihuana es apoyado como una actitud rebelde
1971-1982	Avandaro el ejercito distribuye toneladas de marihuana, el Machete publica un artículo sobre la despenalización, candidatura de la izquierda a favor de la legalización
1985-1996	El periódico Generación publica un manifiesto a favor de la despenalización de la marihuana con tres ediciones agotadas
2001-2002	Aparece AMECA Asociación Mexicana de estudios de Cannabis 1ª y 2ª marcha por la legalización
2003-2005	Se funda el periódico Gaceta Cannabica a favor de la legalización de la marihuana, Yerba Libre de AMECA, 3ª, 4ª, 5ª marcha por la legalización de la marihuana
2006	Fox envía una iniciativa que despenalizaría varias drogas, mas tarde es vetada por el mismo debido a presiones del gobierno de USA. Mayo se realiza la primera celebración del Día Mundial de la Marihuana en la UNAM

## **Panorama Mundial del Consumo de Drogas**

Unos 200 millones de personas (un 5% de la población mundial de 15 a 64 años de edad) han consumido drogas por lo menos una vez en los 12 últimos meses. Eso quiere decir que hubo 15 millones de personas más que el año anterior, pero la estimación sigue siendo considerablemente inferior al número de personas que consumen sustancias psicoactivas lícitas (aproximadamente el 30% de la población adulta general fuma tabaco y aproximadamente el 50% de dicha población consume alcohol).

Se estima que el mercado mundial al por menor de drogas ilícitas asciende a 320 000 millones de dólares de los Estados Unidos. Esta cifra es mayor que el PIB individual de casi un 90% de los países del mundo.

En México 3.5 millones de personas entre 12 y 65 años consumen drogas. La marihuana es el enervante más utilizado, le sigue la cocaína y los fármacos de uso médico utilizados sin un fin terapéutico; en las áreas urbanas 3% de los hombres y 1% de las mujeres consumen drogas. En las zonas rurales el porcentaje de usuarios de sustancias ilegales fue notablemente menor, pero no despreciable. La última encuesta nacional de adicciones revela: 600 mil mexicanos son adictos a drogas ilegales. Marihuana, cocaína, heroína, crack, metanfetaminas y solventes componen el mundo ficticio, al principio placentero, de las drogas. La marihuana es el enervante más utilizado, le sigue la cocaína y las drogas de diversas disciplinas ya que involucra aspectos legales, comerciales, etc.<sup>47, 54</sup>

## 7.- ANALISIS DE RESULTADOS.

Es muy importante saber que la marihuana se emplea en tratamientos médicos y en la rehabilitación de personas que han padecido algún tipo de cáncer principalmente, además de los estudios que se han realizado comprobando que no puede ser dañina para nuestro organismo, por otro lado no hay que olvidar que la marihuana esta considerada como una droga ilegal, no como el cigarro o el alcohol (drogas socialmente aceptadas) que están permitidos en el mercado y por lo tanto puede producir efectos tóxicos a nuestro organismo un poco más drásticos en comparación de lo que puede ocasionar la marihuana.

El alcohol y el tabaco son más peligrosos que las drogas ilegales como la marihuana, esto no quiere decir que la marihuana no tenga efectos negativos. Como todas las drogas, la marihuana puede ser dañina si se consume en exceso o se abusa de ella. Por añadidura, a algunas personas les sienta mal la marihuana, resultándoles más desagradable que beneficiosa. Pero lo importante es que la gente tenga una información correcta acerca de la marihuana. Sin información ¿Cómo van a saber si les beneficia, qué dosis deberían tomar, y como pueden tener acceso a un abastecimiento regular?<sup>49</sup>

No hay que olvidar también que si se pudiera legalizar la marihuana y si se viera desde otro punto de vista aparte del perjudicial, la gran ventaja y creo que la mejor para la sociedad es que se quitara el estereotipo que se a ganado esta planta a través de los años y se viera con distintos ojos, para que al igual que otras plantas, pudiera ser explotadas por las posibles propiedades que tiene tanto textiles como medicinales.<sup>38</sup>

También es importante recalcar el impacto que tendría la legalización en la economía en nuestro país y en el ámbito político que más bien es por ahí por donde se debería de analizar, hasta qué punto es permitida su legalización ya que generaría grandes ganancias a nuestro País, así como más empleos.

Por otra parte, no existe una verdadera cultura de la marihuana y es por este motivo que mientras no se tenga información real, se seguirá creyendo que pasar toneladas de marihuana al otro lado, seguirá siendo un buen negocio ya que al producirla nosotros mismos se puede emplear de diferente forma y no solo ingiriendo o fumando marihuana.<sup>37, 38</sup>

Es importante mencionar, que si bien produce efectos negativos en el ser humano, también contribuye a la elaboración de algunos medicamentos ya que al conocer los mecanismos de acción estos conllevan a una terapia farmacológica que ayudan al mejoramiento de algunos males como son:

Reducir la presión intraocular aliviando el dolor y frenando el proceso degenerativo, el glaucoma supone una razón muy importante de ceguera. Alivia las náuseas, vómitos y pérdida de apetito provocado por el tratamiento con quimioterapia a los efectos de cáncer. Ayuda a reducir dolores crónicos y molestias causadas por múltiples patologías. Previene ataques epilépticos en algunos pacientes, además de reducir dolores musculares. Ayuda al control de las mujeres que padecen cáncer de mama. También es recomendable en las molestias presentadas por pacientes que tienen VIH.

Con las importantes aportaciones científicas que se han hecho en la medicina se ha podido conocer el significativo papel que desempeña el Cannabis en los nuevos tratamientos para las enfermedades, por lo que su posible legalización permitiría que en México se pudieran realizar estudios mas detallados y poder, por que no pensarlo, crear tratamientos para algunas de las muchas enfermedades que atacan a la sociedad. Lo esencial es pasar de una política limitada por aspectos moralistas a una política de amplia discusión y participación científica, se deberá convocar a magistrados, médicos, farmacólogos y sociólogos para que actúen como mediadores en la toma de acuerdos y así de manera firme y decidida se enfrente a este flagelo de la sociedad.

En la actualidad el llamado "porro" tiene un 18 % contenido medio de THC. En 1960 cuando se hicieron investigaciones que dudaban de la nocividad de la marihuana, el "porro", no superaba el 1 o 2 % de esta sustancia. Hoy la droga es 18 veces más poderosa. De estos estudios surgen las iniciativas de la legalización; en realidad hoy la marihuana es mucho más potente y altera todos los circuitos neuroquímicos cerebrales, ya que los cannabinoides actúan sobre receptores cannabíoides el receptor cerebral CB1 que está localizado en células nerviosas, y el receptor periférico CB2 localizado preferentemente en células del sistema inmune.<sup>41</sup>

La marihuana (el THC) "tiene afinidad" por el tejido adiposo y esto sucede por que es una droga liposoluble. Únicamente se disuelve en la grasa y al cuerpo le cuesta mucho deshacerse de ella. Esto hace que la vida media, en el organismo, dure más que otras drogas que son hidrosolubles, como el caso de la cocaína o el alcohol. El THC se acumula en los tejidos grasos.

Los únicos usos terapéuticos de los que se tienen pruebas científicas son en el tratamiento de las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia contra el cáncer, y como estimulante que contrarreste la pérdida del apetito y la caquexia asociada al SIDA. No obstante, hay pruebas científicas que avalan el uso potencial del Cannabis en otras dolencias, en concreto para las relacionadas con los dolorosos espasmos musculares y posiblemente como método alternativo en el tratamiento de los dolores clínicos resistentes. Por el momento, sólo se disponen de casos anecdóticos en enfermedades tales como la esclerosis múltiple, la espasticidad, las lesiones de médula espinal, la migraña, el glaucoma o la epilepsia.<sup>43</sup>



Hoy en día, aunque sus aplicaciones no psicoactivas han dejado de explotarse comercialmente, la marihuana es la sustancia ilegal de mayor consumo a nivel mundial. Según cálculos oficiales de la propia DEA, actualmente cerca de 50 millones de personas utilizan regularmente marihuana en los Estados Unidos y según las Naciones Unidas, en todo el planeta los usuarios suman la impresionante cantidad de 141 mil 200 millones, únicamente superados por los consumidores de sedantes que son alrededor de 227 mil 400 millones.<sup>51,54</sup>

## 8. CONCLUSIONES

Con la información que se ha obtenido hasta la actualidad puede concluirse que:

- El Cannabis no es la droga más peligrosa de las existentes en México.
- El mecanismo de acción de los cannabinoides: vegetales, endógenos y sintéticos es por medio de receptores CB1 y CB2, por lo que esta información es una herramienta farmacológica útil en:
  - 1) La aplicación terapéutica en diversos padecimientos.
  - 2) El diseño de nuevos principios activos con mayor selectividad.
- Científicamente se comprobó que se puede aplicar como antiemético en el tratamiento de cáncer.
- La discrepancia entre la situación legal y la aplicación terapéutica en el sentido de que esta permitido en México portar menos de 5g para consumo personal como droga de abuso y no se aplica ninguna sanción, pero para que tenga una aplicación como medicamento es necesario comprobar que se va a utilizar como alternativa terapéutica como es el caso de algunos países en donde ya está legalizada (España, Holanda) y se deben de realizar un sin fin de tramites administrativos, desafortunadamente en México todavía no se puede utilizar como alternativa terapéutica.

Si las investigaciones siguen al ritmo previsto es muy posible que dentro de unos años tengamos:

- Varios medicamentos que actúen sobre el sistema endocannabinoide.
- Algunos puede que sean productos naturales que se obtengan del Cannabis. Pero la mayoría serán fármacos sintéticos o semisintéticos que actúen activando este sistema
- También son prometedoras las experiencias con moléculas que bloqueen o antagonizen a los endocannabinoides.

- Pruebas que demuestren científicamente que el Cannabis se ha estandarizado, formulado y administrado entonces su uso no sólo será de fumar hierba, si no que tendrá un lugar importante en la farmacología.

## 9.- PERSPECTIVAS

A la marihuana aun le falta recorrer un largo camino si ha de adquirir la condición de medicina. Aun así, parece que la marihuana puede satisfacer todos los requisitos necesarios para ser un producto fitoterapéutico seguro, posible de producir en una manera confiable y demostrablemente eficaz, fácilmente puede llenar todos los criterios para los fitoterapéuticos.

Naturalmente, la marihuana no es apropiada para todos, pero ese principio se aplica a todos los tratamientos terapéuticos. La marihuana ayuda a un gran número de personas, y es imperativo que miremos la evidencia.

Está claro que al menos para determinados pacientes y patologías sería deseable diseñar cannabinoides que carecieran de acciones psicotrópicas. Puesto que éstas dependen de los receptores a cannabinoides endógenos conocidos como CB1 y están localizados principalmente en el cerebro, la opción más lógica es evitar la activación de estos receptores. Así, se está intentando diseñar:

- Compuestos que se unan selectivamente al receptor CB2.
- Compuestos que no atraviesen la barrera hematoencefálica y por tanto no alcancen el SNC. Pero que conserven la capacidad de aliviar el dolor mediante la activación de receptores CB1 localizados fuera del SNC, por ejemplo en las terminales periféricas de las neuronas sensoriales aferentes primarias.
- Desarrollar antagonistas de receptor cannabinoide que carezcan de propiedades agonistas inversas.
- Establecer la importancia fisiológica y fisiopatológica y las propiedades farmacológicas tanto de receptores CB2 como del nuevo tipo de receptor cannabinoide que se ha propuesto (vanilloide).
- Caracterizar las propiedades farmacológicas de los fitocannabinoides, por separado y en combinaciones, centrándose particularmente en aquellos cannabinoides o combinaciones que todavía no han sido investigadas.

- Encontrar la mejor vía de administración.
- Regímenes de tratamiento (dosis, ciclos) que optimicen los beneficios terapéuticos y minimicen los efectos secundarios.
- Realizar estudios cuidadosos que comprendan la existencia de trastornos sicóticos y de otro tipo (como el síndrome emotivacional caracterizado por apatía, pérdida de eficacia en el desarrollo de trabajos complejos, frustración, poca concentración y sobre-estimación de la propia productividad), en grupos de consumidores crónicos.
- Deben estudiarse las diferencias entre culturas, tomarse muestra representativas de población consumidora para hacer estudios de campo
- **Pero por razones de prudencia y hasta que no se disponga de información más completa es recomendable desaconsejar su consumo en adolescentes en fase de desarrollo de sus funciones fisiológicas de su capacidad intelectual, en mujeres en gestación y en individuos con tendencia o predisposición a alteraciones mentales.**<sup>19,44</sup>

## **10. GLOSARIO.**

### **Anandamida (araquidonil-etanolamina).**

Es un endocannabinoide o ligando endógeno de los receptores cannabinoides. Fue el primero que se descubrió, en 1992.

### **Cannabinoides**

El término "cannabinoide" tiene varios significados. En sentido más estricto define los cannabinoides naturales de la planta de Cannabis y más genéricamente incluye todos los productos químicos o sus derivados que se acoplan a los receptores cannabinoides. A los ligandos endógenos de los receptores cannabinoides se les denomina endocannabinoides.

### **Cannabis**

Cannabis sativa es el nombre botánico latino del cáñamo. Hasta este momento hay 483 diversos componentes químicos identificados en el Cannabis, siendo el más importante y específico los cannabinoides (66 conocidos), presente solo en la planta de Cannabis.

### **Cáñamo**

El cáñamo (Cannabis sativa) es una planta anual, normalmente con flores masculinas y femeninas separadas, dependiendo del sexo de la planta. Según sea su contenido en THC y CBD, el cáñamo se divide en "industrial" (con bajo contenido) y "medicinal-psicoactivo" (con alto contenido).

### **Dronabinol**

El Dronabinol es otro nombre para designar al (-)-isómero-trans del delta-9-THC, usado a menudo en el contexto médico de la literatura científica. Al dronabinol se le llama a menudo erróneamente "THC sintético", dado que el dronabinol presente en el Marinol se fabrica sintéticamente.

### **Endocannabinoides**

A los ligandos endógenos de los receptores cannabinoides se les denomina cannabinoides endógenos o endocannabinoides. Son producidos por el propio organismo (tanto en seres humanos como en animales) Entre los endocannabinoides se encuentran la araquidonil-etanolamida (o anandamida), el 2-araquidonil glicerol (2-AG), el éter del 2-araquidonil glicerol (éter de noladina), la araquidonil-etanolamina (virodhamina) y la N-araquidonil-dopamina (NADA).

### **Endógeno**

Producido por el propio cuerpo, no proveniente de fuentes externas. A los cannabinoides endógenos se les conocen como endocannabinoides.

### **Hashish**

El hashish es el nombre árabe para denominar a la resina comprimida proveniente de las glándulas del Cannabis y con una presencia de THC de entre un 5 y un 20% (aunque a veces posea más).

### **Ligando**

Es toda aquella sustancia capaz de acoplarse específicamente a un receptor determinado.

### **Marihuana**

La marihuana (o marijuana) es el nombre coloquial por el que se conocen las hojas secas y las flores de Cannabis, rica en THC.

### **Marinol**

El Marinol es una preparación fabricada sintéticamente de delta-9-THC disuelta en aceite del sésamo y presentada en forma de cápsulas con un contenido de 2.5, 5, y 10 miligramos de dronabinol.

### **Nabilone**

El Nabilone es un derivado sintetizado de delta-9-THC con una pequeña modificación en su estructura química.

### **Receptores cannabinoides.**

Hay por lo menos dos tipos de receptores y sus ligandos son cannabinoides, los CB1 y los CB2 y uno en proceso de investigación (vanilloide).

### **THC**

El término THC (tetrahidrocannabinol) normalmente hace referencia al isómero natural  $\Delta^9$ -THC, pero también incluye al  $\Delta^8$ -THC. El  $\Delta^9$ -THC y el  $\Delta^1$ -THC, son dos formas de denominar a la misma molécula según la nomenclatura utilizada (numeración monoterpénica o dibenzopirínica).



## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bowman M.S. Rand Farmacología Bases Bioquímicas y Patológicas Aplicaciones Clínicas W. C. 2ª, Interamericana México, 1984, (42.36-42.50)
2. Falconer Sheeridan, Peterson, Farmacología y Terapéutica. Interamericana México, 1981, (64-68)
3. Bertram G. Katzung Farmacología Básica y Clínica. 8ª, Manual Moderno, 2005, (610-613)
4. Contreras Aguilar Abigail Plantas Toxicas de México. 1ª, Instituto Mexicano del Seguro Social publicaciones México, 1982, (45-47)
5. A. Montoya Miguel Toxicología Clínica. 3ª, Méndez Editores México, 2002, (353-354)
6. Jean d. Wilson, Eugene Braunwald et all Harrison, Principios de M.I, 13ª, Interamericana. Mc Graw-Hill México, 1991, (2806-2807)
7. Zamora Espinoza José., Reflexiona tu puedes prevenir la farmacodependencia, 1ª, Limusa, México, 1991, (11-16).
8. Brunton L. Laurence, S. Lazo John. GOODMAN & GILMAN'S, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11ª, Mc Graw-Hill, 2006 (1004, 622-623, 327-329).
9. León Olea M, Miller Pérez C, Cruz R, Antón Vega R y Soto E. Immunohistochemical localization and electrophysiological action of nociceptin/orphanin-FQ in the snail (Helix aspersa) neurons. Neuroscience letters. 13.316, 2001, (141-144).
10. Meng ID, Manning BH, Martin WJ, Fields HL. An Analgesic Circuit Activated by cannabinoids, Nature, 1998 **395** (381-383).
11. Turner C.E, Elsohly M.A, Boeren E.G., Constituent of Cannabis sativa. L.A. Review of the natural constituent. J. Nat. Prod. 1989 **43** (169-204).

12. Repetto. M.. Toxicología de la drogadicción, Días de Santos, España, 1985 (138-144)
13. Grinspoon Lester, Bakalar James B., Marihuana La Medicina Prohibida, Paidós, Buenos Aires, 1997, (25-47, 49-143)
14. Broeckers Mathias, Cannabis, Cáñamo, Arau, Schweiz, 2002, (128-131).
15. R. Mannhold, H. Kubing, G. Fulfers, Analysis, Drug Distribution, Modeling, Methods and principles in Medicinal Chemistry, Vol. 15, Wiley-VCH, Germany, 2002 (79-87)
16. Velázquez, P. Lorenzo, Moreno J.C., Farmacología Básica y Clínica, 17ª, Panamericana México 2005 (343-344, 348-350)
17. Conrad Chris, Cannabis para la salud, Ediciones Martínez Roca S.A., Barcelona España, 1998 (12-15, 40-43, 62-71, 76-83)
18. Mechoulam R., Devane WA, Glaser R., Cannaboid geometry and biological activity in marijuana/Cannabinoids: neurology and neurophysiology, CRC Press, Boca Raton, FL. 1992, (1-33)
19. Pijos del fumar <<http://www.infoacts-> Marihuana.htm>. [Julio 2005]
20. Matsuda LA., Lolait SJ., Brownstein MJ., Young AC., Bonner TI., Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned DNA. Nature 1990 **346** (561-564)
21. P. Lorenzo, J. M. Laredo, J. C. Leza, Drogodependencias: Farmacología, Patología, Psicología, Legislación, 2ª, Medica Panamericana, Madrid 2003 (263-272)
22. Richard C. Schroeder. El Mundo de las Drogas, 5ª, Editores Asociados Mexicanos, México, 1993 (13-46,76-90, 102-122)
23. Farvat B, Ménétrey A, Augsburger M, Rothuizen LE, Appenzeller M, Buclin T, Pin M, Mangin P, Giroud C. Two cases of "cannabis acute psychosis" following the administration of oral cannabis. BMC Psychiatry **5** 2005 (381-383)
24. Macia Antón Diego. Las drogas conocer y educar para prevenir. Ediciones Pirámide, Madrid 1996 (38-49)

25. Douglas N. Husak , Drogas y Derechos,1<sup>a</sup> Fondo de Cultura Económica, México 2001, (52-71)
26. M. Caro Patricia, Drogas de Abuso (guía teórico-práctica para un estudio), Ediciones La Roca, Buenos Aires, 1997 (20-21, 28-33)
27. Tapia Conyer Roberto, Las Adicciones: Dimensión impacto y perspectivas, El Manual Moderno, México, 2001, (279-280,)
28. Prieto Rodríguez Javier I. El delito de trafico y consumo de drogas, Bosch casa editorial, Barcelona España, 1998, (46-51)
29. Sasha N. Noe, Susan B. Nyland, Kenneth Ugen, Herman Friedman, and Thomas W. Klein., Dugs of Abuse, Inmodulation, and AIDS., Advancers in Experimental medicine and Biology, 1998 **437** (223-235)
30. C. Jellef Carr., [et al], Marihuana & Cia, Ensayos, 2<sup>a</sup> Monte Ávila Editores, Venezuela, 1971(67-88, 133-145)
31. Baker David , Gareth Pryce, J. Ludovic Croxford, peter Brown and Jhon W. Huffman, Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model, Nature 2000 , **404**, (84-87)
32. Mc Kenna Terence, El Manjar de los dioses. La búsqueda del árbol de la ciencia del bien y del mal. Una historia de las plantas las drogas y la evolución humana, Paidos, Barcelona España, 1992, (180-196)
33. Stimmel Barry, MD., Alcoholism, Drug Addiction and the Road to Recovery Life on the Edge, The Haworth Medical Press, USA 2002, (108-113)
34. Tratados y Acuerdos Internacionales Suscritos por México en Materia de Narcotráfico, PGR Dirección General de Asuntos Legales Internacionales, México 1994, (2,3,58,59)
35. Cecchine Tina, Tioli Bernardo, El Libro de las Hierbas Medicinales, de Vecchi, Barcelona, 2004, (74-75)
36. Sravan Kumar G., Ueda Natsuo, Tanuguchi Kyoto and Shozp Yamamoto, Enzymes of Porcine Brain Hidrolyzinh 2-Arachidonoylglycerol, and Endogenous Ligand of Cannabinlid Receptors, Biochemical Pharmacology, **57**, 1999 (417-423).

37. Massün Edith, Prevención del uso indebido de drogas, 1ª Trillas, México, 1991, (14-17)
38. Velasco Fernández Rafael, Las Adicciones: Manual para Maestros y Padres, Trillas, México, 1997, (132-183)
39. Ronald L. Akers, Drugs, Alcohol and Society Social Structure, Process and Policy, Wadsworth Publishing Company, California, 1991, (29-31, 73-92)
40. Miguel de Rosario, Romero Julian, Muñoz Raul, González Sara, A. Villanua Maria, A. Ramos José and Fernández J, Javier, Effects of Cannabinoids on Prolactin and Gonadotrophin Secretion: Involvement of Changes in Hypothalamic  $\gamma$ -Aminobutiric Acid (GABA) Inputs, Biochemical Pharmacology, **56**, 1998 (1331-1338)
41. Martínez R. Mario, Rubio V. Gabriel, Manual de Drogodependencias para Enfermería, Díaz de Santos editores, Madrid, 2002, (231-239)
42. Nahas G. Gabriel [et al], Marihuana and Medicine, Humana, Totowa, New Jersey, 1999 (767-779, 781-805)
43. Di Marzo Vincenzo, Neuroscience Intelligence Unit Cannabinoids, Landes Bioscience editions, USA 2004, (161-173)
44. Geoffrey W Guy, Brian A. Whittle, Philip J. Uso Terapéutico del Cannabis y los Cannabinoides, 1ª Pharma editors, México 2006, (1-12, 101-127, 199-215, 251-253, 381-407)
45. L. D. Kapoor. Handbook of Ayurvedic Medicinal Plants, CRC Press editions, USA 2001, (96-97)
46. Meana J.J, Pantoja L., Derivados de Cannabis ¿Drogas o medicamentos?, avances en farmacología de drogodependencias, Vol. 8, Bilbao ediciones, España, 1988, (24-29, 82-89)
47. Dr. Cabrera Benet Rafael, Dr, Cabrera Fornero José, Las Drogas de Abuso: Un Reto Sanitario, Universidad Pontificia Comillas ed, Madrid 1994 (48-53)
48. Williams Simon, Drugs of Abuse, 2ª Pharmaceutical Press, USA 2001 (14-17, 65-79)

49. Goldstein Avram, Adicción, 1<sup>a</sup>, Neurociencias ediciones, España, 1995 (29-41, 175-182)
50. Ruiz Franco Juan C. Drogas Inteligentes Plantas Nutrientes y Fármacos para Potencias el Intelecto, 1<sup>a</sup>, Pardotribo, España, 2005 (86-95)
51. Malpica Karina. Legislación mexicana en materia de drogas <<http://www.morfonet.cl/secciones/informe/002.htm>> [Febrero 2007]
52. El estado de Nuevo México aprueba el uso medicinal de la marihuana <<http://www.eluniversal.legalizar/.com>>[Abril 2007]
53. Maravilla Armando. La legalización de la marihuana en México <<http://www.economiapoliticall>> [Febrero 2007]
54. Ramírez Zepeda Guadalupe. Despenalización de las drogas en México <<http://www.sinaloa.gob.mx/Revistas/CGA/Causacomun/mayo2006/informacion.htm>> [Mayo 2006]
55. Cronología cannábica en México. <<http://www.colectivocannabicedemexico.htm>> [Enero 2005]
56. Los cannabinoides: nuevas herramientas en el tratamiento de las enfermedades neurologicas. <<http://www.fundacionareces.es/cannabinoides06.htm>> [Mayo 2007]