



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**EFFECTOS FISIOLÓGICOS NOCIVOS DE LA MARIHUANA  
Y SUS POSIBLES USOS TERAPÉUTICOS.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

IRICZALLI CRUZ MAYA

TUTOR: Dr. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN

ASESOR: C.D. EDUARDO ANDRADE RODRÍGUEZ

MÉXICO, D.F.

2011



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.

*Dedicado a*  
*Mis papás Martha y Miguel,*  
*Que han dado todo y siempre creyeron en mi.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de formar parte de ella y por todo lo que me ha ofrecido tanto en el ámbito académico como personal, cultural y social.*

*A mis papás que han estado presentes en todo momento brindándome su apoyo, siendo un ejemplo a seguir en todos los aspectos, que me han enseñado a ser una persona de bien, han socorrido mis necesidades y han sabido dirigirme en este albur que es la vida.*

*A mi tutor el Dr. Luis Fernando Jacinto Alemán quien me apoyó con el tema y me brindó parte de su tiempo para encaminar este trabajo.*

*A mi asesor C.D. Eduardo Andrade Rodríguez quien entre sus actividades buscó el tiempo para leer y platicar sobre este tema.*

*Por la amistad imposible para muchos pero más que real para nosotras, donde nuestras personalidades diferentes son lo que más nos une y la persistencia lo que nos caracteriza.*

*Y a todos aquellos que han formado parte de esta mi historia de vida.*

*¡GRACIAS!*

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>1. DEFINICIÓN.....</b>	<b>9</b>
1.1 Botánica.....	9
1.2 Composición química.....	12
<b>2. HISTORIA.....</b>	<b>15</b>
<b>3. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.....</b>	<b>20</b>
3.1 Farmacocinética.....	20
3.1.1 Absorción.....	21
a) Inhalación.....	21
b) Vía oral.....	21
c) Vía intravenosa.....	22
3.1.2 Distribución.....	22
3.1.3 Metabolismo.....	22
3.1.4 Eliminación.....	24
3.1.5 Relación tiempo – efecto.....	25
3.2 Farmacodinamia.....	25
3.2.1 Receptores canabinoides CB1.....	29
3.2.2 Receptores canabinoides CB2.....	33
3.2.3 Sistema Endocanabinoide.....	33

<b>4. EFECTOS DEL CONSUMO DE MARIHUANA EN</b>	
<b>ÓRGANOS Y SISTEMAS.....</b>	<b>37</b>
4.1 Sistema nervioso central.....	38
4.2 Psique y cognición.....	38
4.3 Sistema circulatorio.....	39
4.4 Sistema respiratorio.....	40
4.5 Ojos.....	40
4.6 Sistema endócrino.....	41
4.7 Función gonadal y reproducción.....	41
4.8 Sistema inmune.....	42
4.9 Aparato digestivo.....	42
4.10 Efectos en salud oral.....	42
<b>5. CONSUMO RECREATIVO Y ADICCIÓN.....</b>	<b>44</b>
5.1 Tolerancia.....	45
5.2 Dependencia.....	46
<b>6. EPIDEMIOLOGÍA DEL CONSUMO DE MARIHUANA...</b>	<b>50</b>
<b>7. POSIBLES USOS TERAPÉUTICOS DE LA</b>	
<b>MARIHUANA.....</b>	<b>52</b>
7.1 Analgesia.....	53
7.2 Glaucoma.....	55
7.3 Neurotoxicidad y neurprotección.....	56
7.3.1 Anticonvulsivantes.....	56
7.3.2 Accidentes cerebrovasculares.....	56
7.4 Enfermedades neurodegenerativas.....	57

7.4.1	Esclerosis múltiple.....	57
7.4.2	Enfermedad de Alzheimer.....	58
7.4.3	Enfermedad de Parkinson.....	58
7.4.4	Síndrome de Gilles de la Tourette.....	59
7.5	Náusea y vómito.....	60
7.6	Anorexia.....	61
7.7	Antineoplásico.....	62
<b>CONCLUSIONES.....</b>		<b>64</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>		<b>65</b>

## INTRODUCCIÓN

*“Todas las cosas antiguas no son necesariamente ciertas  
y todas las cosas nuevas no son necesariamente perfectas.  
Para el sabio ambas son aceptables sólo si se supera la prueba”*

Poeta Indio Kalidasa

La marihuana es el nombre que con el que generalmente se le conoce a la planta *Cannabis sativa*, conocida y utilizada con diferentes fines desde hace más de 4000 años por diferentes culturas, entre los cuales está su uso medicinal. Actualmente sabemos que la marihuana es una de las drogas ilegales más consumidas en todo el mundo y en México y que ha sido motivo de debates públicos durante muchos años.

Con éste trabajo se pretende hacer un breve recorrido por la historia y centrarnos en los estudios que se han hecho alrededor de la marihuana en relación a la farmacocinética y farmacodinamia del principio activo más importante y en base al descubrimiento del sistema endógeno sobre el cual actúa esta droga.

Tenemos que no todo alrededor de la marihuana es malo pero tampoco es totalmente bueno ya que de su abuso resultan efectos nocivos sobre órganos y sistemas.

Otro de los puntos a tratar de esta revisión bibliográfica es que en base a las características farmacológicas que posee este compuesto natural se han realizado una variedad de estudios donde se describen los beneficios del uso de la marihuana como una alternativa terapéutica en cierto tipo de enfermedades, pero claro sin dejar de lado sus efectos adversos inherentes a los de cualquier otro fármaco.

Por esto se invita a quien tenga interés en éste tema pueda formar un criterio con la información ofrecida en este trabajo sin usarlo como justificación para hacer una mala aplicación de lo mencionado y mas bien verlo como un tema en potencia que a largo plazo podría dar como resultado una alternativa terapéutica.

## 1. DEFINICIÓN

La marihuana o *Cannabis sativa* es una planta que ha sido utilizada a lo largo de la historia con diferentes fines como medicinales, religiosos, lúdicos o recreativos y como materia prima de textiles y papel. Dentro de su composición química se encuentra el tetrahidrocanabinol, considerado como una sustancia psicoactiva.

### 1.1 Botánica

La marihuana o cannabis es originaria de Asia Central y Oriental; pertenece a la familia de las Cannabináceas de la cual se identifican tres tipos: *Cannabis sativa*, que es la más conocida, *Cannabis índica* y *Cannabis ruderalis*.<sup>1, 2, 3</sup>

*Cannabis sativa* toma su nombre de los vocablos latinos *cannabis* y *sativus* que significan cáñamo o planta alta y cultivable respectivamente; este nombre fue dicho por primera vez por Dioscórides y después utilizado en *Species Plantarum* en 1753 por Carl von Linneo.<sup>1</sup>

La marihuana es una planta anual dioica; es decir, que presenta un tallo masculino y uno femenino. Su cultivo ocurre en muchas partes del mundo, generalmente en zonas templadas y también en zonas tropicales. La planta generalmente tiene una altura de 1.6 a 6 metros, las hojas tienen forma alargada con bordes dentados, están dispuestas en forma de palma con unas 5 a 7 hojas por palma siendo la hoja del centro la más grande (figura 1). En el lado dorsal su color es verde claro, mientras que en su lado anverso son de color verde oscuro. La superficie de las hojas tiene unas

vellosidades secretoras de resina o hachish cuya función es la de proteger a la planta de la desecación cuando hay altas temperaturas.<sup>1, 4, 5, 6,</sup>



Figura 1. Representación botánica de *Cannabis sativa* de E. W. Smith alrededor de 1900.<sup>7</sup>

Las plantas masculinas son por lo general más pequeñas y menos resistentes, tienen una cabeza en flor que produce polen. Las plantas masculinas empiezan a florecer antes que las femeninas y pocas semanas después las flores se abren liberando el polen que es transportado por el

viento, el cual se adhiere a la resina de la flor hembra. Posterior a esto la planta masculina muere ya que esa es su única función.<sup>1, 2, 8</sup>

Las plantas hembra son las más frondosas y su ciclo de vida es más prolongado comparado a las masculinas. Puede permanecer dos meses más debido a que es el tiempo en que las semillas se desarrollan después de la polinización. Estas plantas no presentan tallo y tienen los ovarios en folículos de color verde. Se compone del cáliz que es una delgada bolsa verde puntiaguda con una abertura de un lado y del cual sobresalen dos pistilos de color blanco, rosa o verde amarillento de hasta 20mm de alto cuya función es atrapar el polen. Una vez que el polen hace contacto con el pistilo puede germinar y migra hacia el óvulo donde completa la fertilización.<sup>2, 8</sup>

El cáliz está cubierto por tricomas glandulares pediculados que son organelas pegajosas las cuales se distinguen en la luz del día como “gotas de rocío”, las cuales al romperse liberan el olor característico de la planta por su contenido de terpenos. Los tricomas además de contener los terpenos, tienen un alto contenido de cannabinoides los cuales son inoloros. Los tricomas son indicadores del momento en que se debe de cultivar la planta al alcanzar el punto máximo de producción. (figura 2).<sup>2, 8, 9, 10</sup>



Figura 2. Trichomas glandulares de una planta femenina madura.<sup>2</sup>

Las plantas femeninas sobreviven hasta la maduración de las semillas o hasta las temporadas de bajas temperaturas ya que aunque es una planta muy resistente a los cambios climáticos no tolera la congelación.<sup>2,</sup>

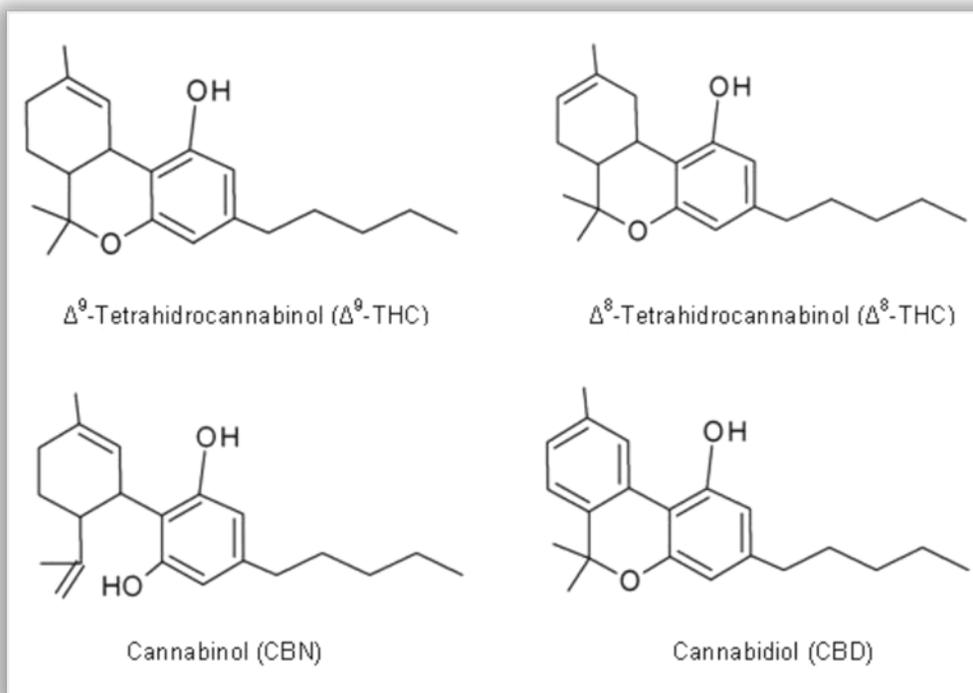
8

## 1.2 Composición química

La planta *Cannabis sativa* contiene más de 400 compuestos químicos, de los cuales se han identificado más de 60 sustancias canabinoides, que son las sustancias psicoactivas y están presentes en la mayor parte de la planta, encontrándose en mayor concentración en la resina o hachís producida por las glándulas de las vellosidades de la hoja y en la cabeza de la flor de la hembra.<sup>2, 10, 11, 12, 13, 14</sup>

Los cannabinoides más abundantes son delta-9-tetrahidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC o THC), el cual es el más abundante en la planta, sobre todo en las

flores; delta-8-tetrahidrocanabinol ( $\Delta^8$ -THC), canabinol (CBN) y canabidiol (CBD), estos compuestos son altamente lipofílicos (figura 3).<sup>4, 8, 11, 13, 15</sup>



**Figura 3. Estructura química de los principales compuestos cannabinoides de la marihuana.<sup>8</sup>**

La marihuana contiene otros compuestos químicos no cannabinoides como lo son una gran cantidad de terpenos los cuales producen el sabor de la marihuana; flavonoides; fitoesteroles como estigmasterol,  $\beta$ -sitosterol, ergosterol y campesterol; vitamina K; pigmentos como carotenos; ácidos grasos como linoléico, oleico, esteárico y palmítico; aminoácidos como cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, hidroxiprolina e hidroxilisina; proteínas como edestina, zeatina y zeatinucleótido; glucoproteínas; enzimas incluyendo glucosidasa, peptidasa, peroxidasa y adenosin-5-fosfatasa; mono-, di- y polisacáridos, aminoazúcares y ciclitoles; alcaloides de tipo espermidina; hidrocarburos; fenoles; alcoholes; aldehídos; cetonas; ácidos;

aminas; bases cuaternarias; ésteres; lactonas y algunos elementos. También se pueden generar compuesto derivados de la pirólisis al fumar marihuana, entre éstos se encuentran sustancias como acroleínas, acetonitrilo, benceno, tolueno, nitrosaminas, benzopirenos y benzantracenos.<sup>4, 11, 15, 17</sup>

## 2. HISTORIA

La marihuana es una de las primeras plantas que se han utilizado como medicina, para ceremonias religiosas y de forma recreativa.

*Cannabis sativa*, marihuana o cáñamo es una de las primeras plantas que fueron cultivadas por el hombre. La primera evidencia del uso de *cannabis* es en China desde 4000 a.C. donde utilizaban las fibras de los tallos de la planta para hacer hilos, cuerdas e incluso papel. Se tiene registro del uso de marihuana en la farmacopea más antigua del mundo, el *Pen-ts'ao Ching*, de la época del emperador Shen Nung, donde se habla sobre las propiedades tanto medicinales como para la fabricación de fibras (figura 4).<sup>18</sup>



Figura 4. Alquimista taoísta medita sobre una cama de hojas de cáñamo. El cáñamo siempre aparece en la cultura china y fue utilizada como medicina.<sup>7</sup>

En la India también se utilizaba la marihuana pero no solo con fines médicos sino también en rituales religiosos e incluso recreativos. En el *Atharva Veda* que es una colección de textos sagrados, se habla de la marihuana como una planta sagrada la cual proporciona felicidad, donante de alegría y brindadora de libertad.<sup>18</sup>

Ya en el siglo I de nuestra era, Dioscórides en su *Materia medica*, es quien le da el nombre de *Cannabis sativa*, y la recomienda en el tratamiento de otalgias. Posteriormente Galeno en el siglo II menciona los efectos psicoactivos de la marihuana así como sus efectos gastrointestinales.<sup>1, 19</sup>

En Europa, se ha reportado la existencia de marihuana antes de la era cristiana, Herodoto menciona su uso en los rituales funerarios, bailes y cantos de pueblos europeos cercanos a Asia Menor. En cuanto al consumo de marihuana entre los griegos y los romanos son escasos los conocimientos que se tienen, lo que sugiere que fue utilizada poco por sus habitantes. En el comienzo de la era cristiana, hay dos referencias del uso de la semilla para el dolor de oído y el tratamiento de gusanos e insectos en los oídos.<sup>2, 4, 18</sup>

Después de la caída del Imperio romano en Europa durante la edad media no se tiene reporte del uso de la marihuana.<sup>1, 19, 20</sup>

Durante el Renacimiento, el estudio y descubrimientos que llevaron a la evolución del conocimiento científico y gracias al surgimiento de la imprenta se facilitó y agilizó la transmisión del mismo. En 1794 el *Edinburgh New Dispensatory* describió los efectos del cáñamo en el tratamiento de la tos, enfermedades venéreas e incontinencia urinaria. Posteriormente en la farmacopea *Complete Herbal* de Culpeper se resumió los usos terapéuticos de la marihuana.<sup>2, 19, 20</sup>

Uno de los primeros médicos occidentales interesados por los usos médicos de la marihuana fue W.B. O'Shaughnessey quien era profesor del Colegio Médico de Calcuta. Éste realizó observaciones en animales sobre los efectos de la marihuana y posteriormente comenzó a utilizarla en personas que tuvieran rabia, reumatismo, epilepsia y tétanos. En 1842 regresó a Inglaterra donde comenzó a distribuir la marihuana a los farmacéuticos generando la accesibilidad para médicos de Europa y Estados Unidos, quienes lo recetaban para diversas alteraciones. A partir de esto se hicieron registros de los efectos y usos de la marihuana en la medicina con lo que los médicos tenían cada vez mas bases para su uso, sin embargo, esta conducta generó uso adversos, por lo cual la mayoría de los gobiernos consideraron un problema importante la circulación de esta sustancia.<sup>1, 2, 4, 18, 19, 21</sup>

En América, la marihuana se conoció hasta la primera mitad del siglo XVII con la llegada de los españoles al Nuevo continente quienes la utilizaban como fibra. Ésta fue cultivada en Colombia, Perú, México y Chile.<sup>4</sup>

Con la revolución industrial y comercial varios laboratorios a finales del siglo XIX y principios del siglo XX comercializaron extractos o tinturas de marihuana. Sin embargo, su uso presentó declives por no conocer el principio activo y por la aparición de otros medicamentos que podían ser utilizados para el mismo fin.<sup>9, 22</sup>

Las restricciones legales limitaron el uso médico y experimentación. En Estados Unidos, en 1937, se aprobó la ley *Marihuana Tax Act* que consistía en un registro y pago de un impuesto de aquellas personas que utilizaran la planta ya sea para fines médicos o para cualquier otro uso; más tarde en 1941 fue retirado el cannabis de la farmacopea americana.<sup>8, 18, 19, 21</sup>

A partir de 1948 la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la marihuana como una droga peligrosa desde el punto de vista físico, mental y social. Sin embargo, hoy en día es la droga ilegal más consumida en el mundo.<sup>19</sup>

Posteriormente el consumo de marihuana se extendió a la mayoría de los países y durante la década de los 60's su uso se popularizó entre los jóvenes, donde su uso medicinal y religioso se ha cambiado por el uso hedonista o "placer" por lo cual las autoridades han tenido que tomar decisiones en cuanto a su legislación.<sup>4</sup>

El uso de la marihuana en Europa no era tan frecuente hasta la mitad del siglo XIX debido a la existencia de sustancias como el alcohol, el consumo se desencadenó en célebres escritores europeos y la formación de *Clubs des haschichins* en partes de Francia de los cuales eran miembros poetas y escritores como Baudelaire, Gautier y Dumas quienes también participaron en los estudios de Moreau que observó los efectos del consumo de marihuana.<sup>4, 21</sup>

En 1964 el principal componente de la marihuana, el tetrahidrocanabinol o THC fue aislado y sintetizado en Israel por el equipo de Raphael Mechoulam, lo que abrió paso al estudio de la marihuana y sus componentes. En la década de los 90's se identificaron receptores particulares de cannabinoides, así como la existencia de cannabinoides endógenos, lo cual condujo a una mayor investigación sobre el sistema endocanabinoide y los mecanismos de acción de la marihuana.<sup>2, 11, 18, 21, 22, 23</sup>



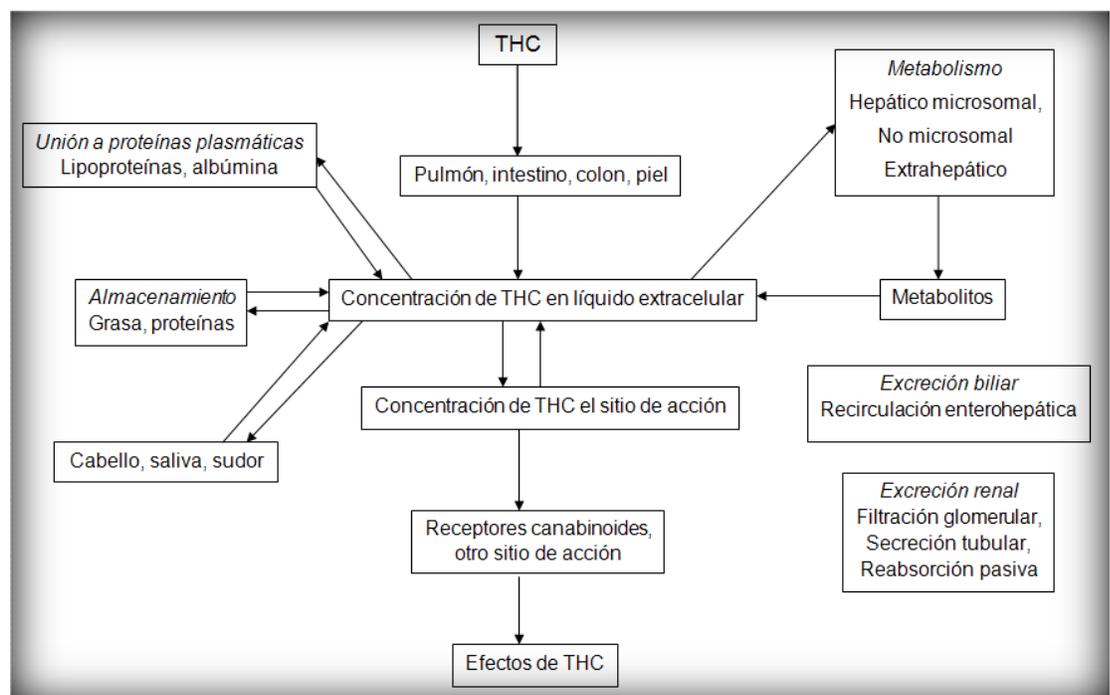
Figura 5. Poster de marihuana de Gerhard Seyfrieds que muestra la historia completa de la marihuana.<sup>7</sup>

### 3. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

El conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de los compuestos químicos de la marihuana, en especial del THC, adquiere importancia en la determinación de los efectos fisiológicos nocivos y terapéutica desarrollada a partir de ellos, esto nos ayudará a entender el inicio, magnitud y duración de éstos tanto en lo fisiológico como en lo nocivo.

#### 3.1 Farmacocinética

La farmacocinética es un medio de describir todos los procesos que afectan al comportamiento de una droga o fármaco en el organismo en un tiempo determinado. La farmacocinética de una droga o fármaco depende de varios factores como son vía de administración, adsorción, lipofilidad, metabolismo, y eliminación (figura 6).<sup>24</sup>



**Figura 6. Farmacocinética de THC.**<sup>14</sup>

### 3.1.1 Absorción

La absorción es la entrada de un fármaco o droga al organismo desde su lugar de administración al torrente sanguíneo. Dependiendo de la vía de administración que se utilice será la velocidad con que el fármaco alcance sus concentraciones máximas en plasma.<sup>25</sup>

#### a) Inhalación

Al fumar, el agente psicoactivo THC puede ser absorbido rápidamente, presentando una biodisponibilidad del 15% al 50% del contenido total de THC de un cigarro de marihuana. El porcentaje de absorción va a depender de qué tanto se inspira y la retención del humo en los pulmones.<sup>8, 25</sup>

Por esta vía se producen una concentración plasmática máxima en 3 a 10 minutos, después de la primera inhalación del cigarro, esto debido a la alta liposolubilidad.<sup>4, 11</sup>

#### b) Vía oral

En esta vía la absorción es más lenta y variable, la biodisponibilidad del THC es menor ya que sufre metabolismo de primer paso y se destruye parcialmente por la acción del jugo gástrico. Las concentraciones plasmáticas pueden modificarse con el consumo de alimentos, sobre todo en el caso de grasas las cuales pueden aumentar su absorción hasta un 90-95%.<sup>11, 12, 8</sup>

### c) Vía intravenosa

Esta vía es más potente que la vía oral o por inhalación ya que se observa una concentración máxima del THC de manera inmediata pues esta pasa directamente al torrente sanguíneo.<sup>8</sup>

#### 3.1.2 Distribución

Una vez absorbido el THC se une fuertemente a proteínas plasmáticas, quedando un 3% de forma libre. El 60% de THC se une a lipoproteínas de baja densidad, y el 9% de la dosis se une a la albúmina.<sup>16</sup>

El THC se distribuye rápidamente primero a los tejidos más irrigados como el riñón, corteza suprarrenal, pulmones, hígado, yeyuno, estómago, bazo, glándula mamaria, músculo, tiroides, hipófisis, corazón, placenta y cerebro, por lo que hay una disminución rápida en la concentración plasmática. Posteriormente se acumula en tejidos poco vascularizados y por último en la grasa corporal.<sup>16, 31,</sup>

Algo de relevancia que también es importante señalar es que al igual que la mayoría de los fármacos liposolubles, el tetrahidrocannabinol de la marihuana atraviesa la barrera placentaria, llegando a concentraciones considerables al feto, casi iguales a las concentraciones en la madre.<sup>8</sup>

#### 3.1.3 Metabolismo

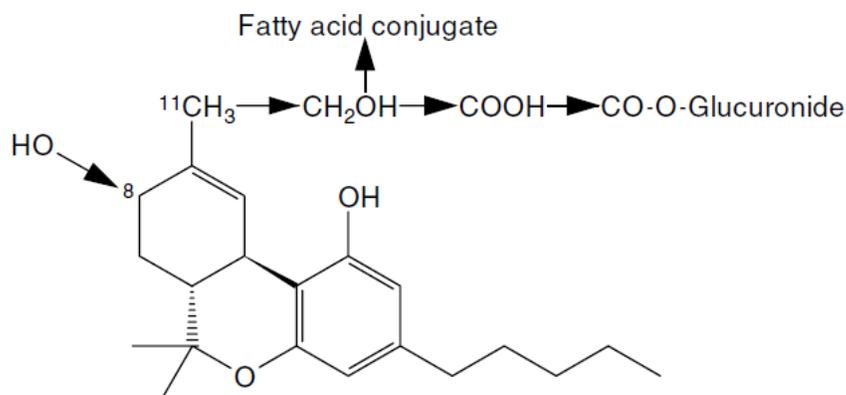
El metabolismo de THC se lleva a cabo principalmente en el hígado, aunque también en sitios extrahepáticos como el cerebro, intestinos y pulmones.<sup>11, 16, 24, 31</sup>

En el metabolismo hepático se consideran dos fases: la primera que consta de reacciones de hidroxilación y oxidación microsomal por medio del CYP450. La segunda fase consta de una glucoronidación, donde el uridindifosfato-ácido glucorónico (UDPGA) al unirse con un fármaco o su metabolito sirve como donador de ácido glucorónico.<sup>11, 16, 26, 27</sup>

La subunidad CYP2C9 del citocromo es la encargada de metabolizar drogas y otras sustancias por medio de enzimas. Por este medio el THC sufre hidroxilación en el C-11, C-8 y en la cadena alquílica.<sup>8, 11, 16, 32</sup>

El C-11 es el sitio más susceptible a la hidroxilación, la cual da como resultado el metabolito 11-hidroxi-tetrahydrocannabinol (11-OH-THC). Éste es el metabolito principal o de mayor importancia ya que es semejante a su precursor y puede circular unido a proteínas plasmáticas en un 99%.<sup>16, 24</sup>

La oxidación de 11-OH-THC va a producir un metabolito inactivo que es el THC-COOH, 11-nor-9-carboxi-tetrahydrocannabinol, el cual permite el paso a una segunda fase del metabolismo hepático que consta de la adición de un ácido glucorónico dando como resultado el ácido-THC-COOH, con lo cual mejorará su solubilidad en agua facilitando la eliminación (figura 7).<sup>24, 31</sup>



**Figura 7. Metabolismo de  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol.**<sup>14</sup>

### 3.1.4 Eliminación

La eliminación se lleva a cabo principalmente por la orina en un 20% y por las heces en un 65%. El principal metabolito eliminado por la orina es el ácido-THC-COOH debido a su alta solubilidad. Por otro lado el 11-OH-THC es más abundante en las heces.<sup>4, 24</sup>

La eliminación de THC es lenta, por tanto es detectable en plasma en un tiempo considerablemente más largo, dentro de un rango de 3 – 7 días dependiendo de la dosis administrada. Esto se debe al almacenamiento de THC en tejidos grasos y unión a lipoproteínas de la sangre.<sup>14</sup>

Después de la administración de THC éste se redistribuye en el tejido adiposo. Agurell et. al. encontraron que los lugares donde se deposita en mayores concentraciones el THC son el bazo y la grasa del cuerpo después de 72 horas. Kreuz y Axelrod también identificaron el tejido graso como un lugar de almacenamiento encontrando concentraciones de THC después de 24 horas en un consumidor crónico. Esto ha sido descrito por varios investigadores los cuales concluyen que el THC tarda varias semanas en ser eliminado completamente del tejido adiposo una vez que se suspende la administración de THC.<sup>11, 16</sup>

El lapso promedio en el cual se puede obtener un resultado positivo en orina para metabolitos de THC es de 8.5 días en consumidores poco frecuentes, mientras que en el caso de consumidores regulares esto aumenta a 19.1 días.<sup>14</sup>

Las concentraciones de THC en orina regularmente son bajas, ya que éste es reabsorbido en los túbulos renales debido a su alta liposolubilidad. Sin embargo, el THC puede ser detectado en otros fluidos y secreciones

como sudor, saliva y leche materna. También lo podemos encontrar en el cabello.<sup>8</sup>

### 3.1.5 Relación tiempo – efecto

La duración de los efectos va a depender de vía de administración, dosis de marihuana las cuales en humanos oscila entre 2 a 22mg para producir dichos efectos, y biodisponibilidad. En algunos estudios se ha propuesto que la primera hora después del consumo inicial representa la fase de distribución. En el caso de la inhalación de marihuana se observa una concentración máxima y por tanto aparición de los efectos después de 20 a 30 minutos de la primera administración declinando después de 3 horas. Por otro lado los efectos psicotrópicos de la marihuana cuando se ingiere por vía oral aparecen después de 30-90 minutos, presentando una concentración máxima entre 2-4 horas, reduciéndose los niveles y declinando los efectos después de 6 horas.<sup>14, 28</sup>

## 3.2 Farmacodinamia

La farmacodinamia de los medicamentos o drogas se refiere a las acciones y efectos de éstos sobre los distintos aparatos, órganos y sistemas y sus mecanismos de acción bioquímico o molecular.<sup>25</sup>

La mayoría de los efectos del THC se deben a la interacción de este con receptores específicos llamados receptores canabinoides, los cuales forman parte de un sistema endógeno conocido como sistema endocanabinoide.

El conocimiento sobre el mecanismo de acción del THC se ha incrementado a partir del descubrimiento de sus receptores específicos CB1

(receptor canabinoide 1) y CB2 (receptor canabinoide 2), los cuales fueron clonados y descritos por Matsuda y cols. en 1990 y por Munro y cols. en 1993, respectivamente. Los receptores canabinoides CB1 y CB2 están asociados a proteínas G<sub>i</sub> (G inhibidor) relacionados con la actividad de la adenilato ciclasa, activación de la cascada MAPK (Proteínas cinasas asociadas a mitógenos), ERK1/2, p38 y JNK, regulación de los canales de voltaje de Ca<sup>2+</sup> tipo N y P/Q y K<sup>+</sup> y elevación de Ca<sup>2+</sup> intracelular a través de la activación de proteína G dependiente de fosfolipasa C (tabla 1).<sup>14, 29, 30</sup>

<b>Tabla 1. Características moleculares y farmacológicas de los receptores CB1 y CB2.<sup>4</sup></b>		
	<b>Receptores CB1</b>	<b>Receptores CB2</b>
<b>Localización</b>	Sistema nervioso central Terminales nerviosas periféricas Retina Tejido vascular Hígado, páncreas y tejido adiposo	Células del sistema inmune Retina Algunas poblaciones celulares del sistema nervioso central
<b>Mecanismo intracelular</b>	Inhibición de la adenilato ciclasa Inhibición de canales de Ca <sup>2+</sup> Inducción de canales de K <sup>+</sup> Inducción de genes de transcripción temprana Activación de la cascada MAPK	Inhibición de la adenilato ciclasa Inducción de genes de transcripción temprana

Las sustancias cannabinoides se unen indistintamente a los receptores cannabinoides. Al igual que cualquier otro receptor acoplado a proteína G van a activar diferentes vías de transducción de señales (figura 8).

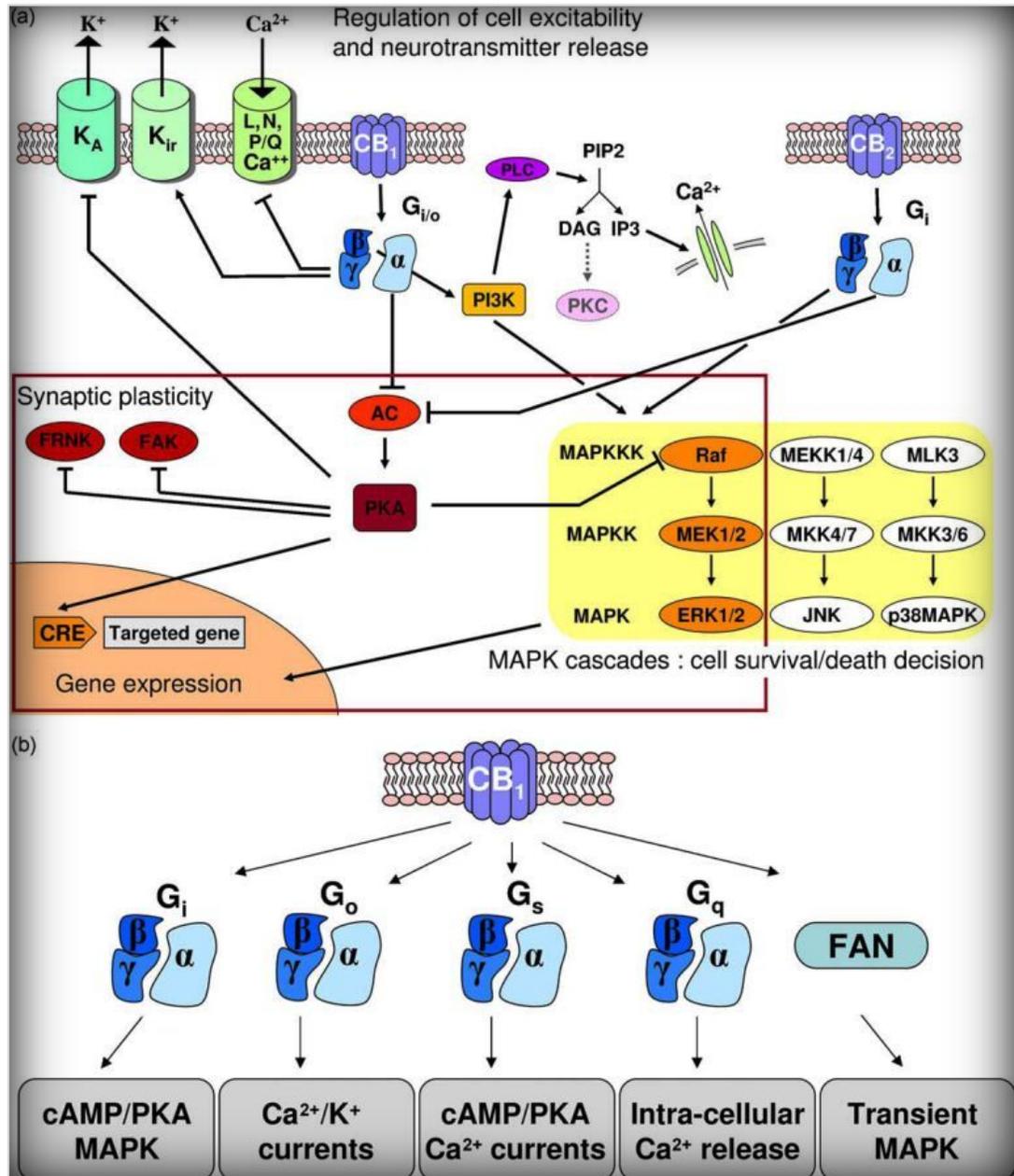


Figura 8. Señalización de los receptores cannabinoides.<sup>29</sup>

Los receptores CB1 y CB2 son 44% similares en su secuencia de aminoácidos y aumenta un 68% en sus dominios transmembranales, sin embargo su localización y funciones particulares son diferentes (figura 9).<sup>4, 11, 14, 33, 34</sup>

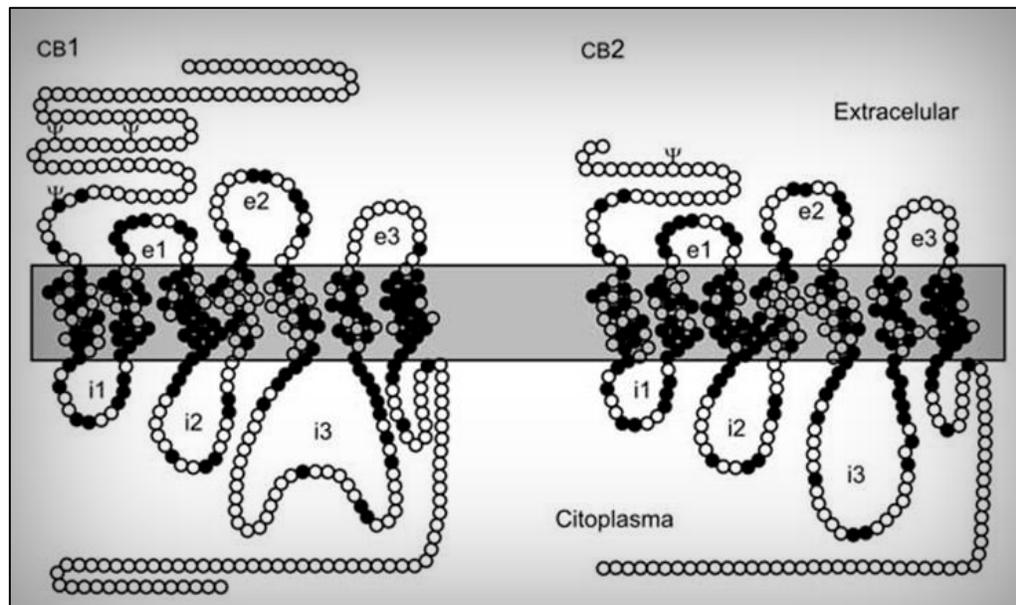


Figura 9. Receptores canabinoides.<sup>32</sup>

En relación a la amplia distribución de los receptores canabinoides, se conoce que regulan una gran variedad de funciones fisiológicas tanto en el sistema nervioso central como periférico que incluyen el desarrollo neuronal, procesos neuromoduladores, metabolismo energético, así como funciones cardiovasculares, respiratorias y reproductivas. Además también modulan la proliferación, motilidad, adherencia y apoptosis de las células.<sup>29</sup>

### 3.2.1 Receptores canabinoides CB1

El receptor canabinoide 1 o CB1 fue el primer receptor identificado en 1990 por Matsuda. Los receptores CB1 son proteínas de siete dominios transmembranales compuestas de 476 aminoácidos. El receptor CB1 desempeña un papel importante en la modulación de la liberación de neurotransmisores de manera que mantiene la homeostasis en la salud y enfermedad ya que previene un exceso de la actividad neuronal en el sistema nervioso.<sup>5, 8, 37,</sup>

La unión de tetrahydrocannabinol al receptor CB1 bloquea la formación de AMPc, y además regula el paso de iones que intervienen en la liberación de neurotransmisores. Los canales iónicos a los que están relacionados son los canales de  $Ca^{2+}$  dependientes de voltaje tipo N y P/Q, los cuales son bloqueados, y a los canales de  $K^+$  los cuales aumentan su acción, produciendo la inhibición de la liberación de neurotransmisores.<sup>11, 39,</sup>

Otra de las acciones de los receptores CB1 está involucrada con la vía MAPK, la cual participa en las respuestas de proliferación celular entre otras funciones, y es activada por la unión de los receptores CB1 con sus ligandos.<sup>37</sup>

Los receptores CB1 se encuentran principalmente en el sistema nervioso central y en menor número en algunos tejidos periféricos, entre los cuales están tejido adiposo, corazón, hígado, pulmón, próstata, útero, ovario, testículos y timo. En el cerebro se encuentran en mayor concentración en la corteza cerebral, hipocampo, amígdala, ganglios basales, sustancia *nigra pars reticulata*, globo pálido y cerebelo (figura 10).<sup>2, 11, 24, 31, 35</sup>

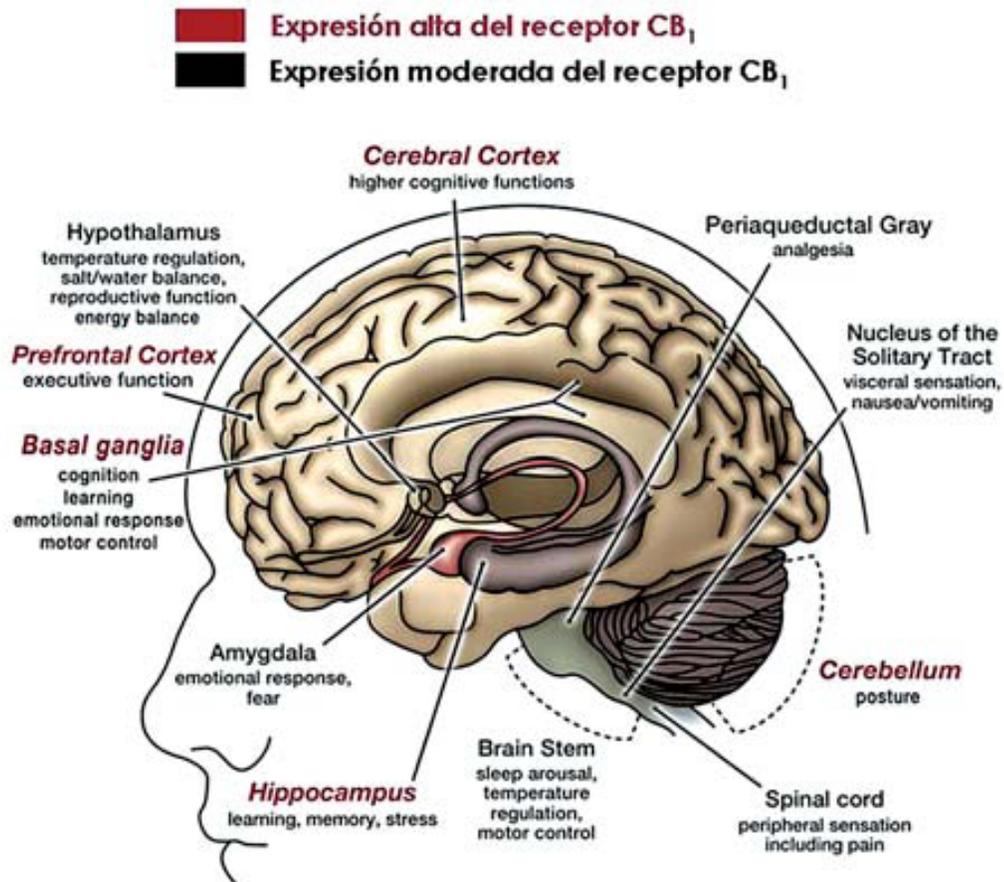


Figura 10. Expresión del receptor CB1 en el sistema nervioso central.<sup>38</sup>

Los mecanismos con los que se ha relacionado la acción de los receptores CB1 es la influencia que tienen sobre la reducción de la liberación de ciertos neurotransmisores excitatorios e inhibitorios. Se reporta la inhibición de la liberación de acetilcolina, noradrenalina, serotonina, glutamato, ácido  $\gamma$ -aminobutírico o GABA, colecistoquinina, dopamina, D-aspartato y glicina en sus diferentes localizaciones (tabla 2).<sup>2, 8, 37</sup>

**Tabla 2. Neurotransmisores y sus principales zonas de actividad de acuerdo a la distribución de los receptores CB1.<sup>2, 27</sup>**

Neurotransmisor	Localización	Función
Acetilcolina	Corteza cerebral, hipocampo, delgado, intestino	Neuromodulador; participa en el control motor.
Noradrenalina	Corteza cerebral, hipocampo, retina, corazón, bronquios y vasos deferentes, hipotálamo	Neuromodulador; incrementa la proporción de señal.
Serotonina	Corteza cerebral, hipotálamo.	Neuromodulador; influye en los estímulos dolorosos, cambios de presión sanguínea y en la temperatura corporal, estados psicóticos, y sueño.
Glutamato	Corteza cerebral, hipocampo, cuerpo estriado, núcleo <i>accumbens</i> , área reticular de la sustancia negra, y área gris periacueductal, cerebelo, sustancia gelatinosa del cordón espinal.	Neurotransmisor excitatorio.
GABA	Hipocampo, cuerpo estriado, núcleo <i>accumbens</i> , área reticular	Neurotransmisor inhibitorio.

	de la sustancia negra, y área gris periacueductal, médula ventromedial rostral, cerebelo, sustancia gelatinosa del cordón espinal.	
Colecistoquinina	Corteza cerebral, hipotálamo, retina.	
Dopamina	Cuerpo estriado, retina.	Neuromodulador, inhibición de transmisión de información sensitiva, inhibición de liberación de prolactina y hormona estimulante de los melanocitos, control de función motora.
D-aspartato	Cerebelo.	Neurotransmisor excitatorio.
Glicina	Sustancia gelatinosa del cordón espinal.	Neurotransmisor inhibitorio.
Oxido Nítrico	Endotelio de los vasos sanguíneos, sistema nervioso central.	Memoria y aprendizaje.

### 3.2.2 Receptores canabinoides CB2

El receptor CB2 fue aislado en 1993 por Munro. Los receptores CB2 son proteínas con 360 aminoácidos que al igual que los CB1 pertenecen al grupo de receptores acoplados a proteínas G, por lo cual su función se relaciona a la regulación de la adenilato ciclasa, sin embargo, este no ha demostrado inhibir canales de  $Ca^{2+}$ . El estudio de este receptor no es tan minucioso como el caso de receptores CB1 pero se considera que participa en la regulación de la respuesta inflamatoria e inmune, ya que se presenta en células del sistema inmunológico, principalmente en células del bazo, amígdalas y timo, que son tejidos responsables de la producción y regulación de células inmunes. Aunque en menor proporción los receptores CB2 también se encuentran en el sistema nervioso central y en tejidos periféricos.<sup>35</sup>

La activación de los receptores CB2 altera la liberación de mensajeros químicos, como la liberación de citoquinas de las células inmunes afectando la migración de estas células dentro y fuera del sistema nervioso central.<sup>37</sup>

### 3.2.3 Sistema endocanabinoide

El descubrimiento de los receptores canabinoides dio la pauta para la búsqueda de compuestos endógenos agonistas de la marihuana, así como la fisiología de tal sistema. Éstos compuestos son la araquidonoiletanolamida, llamada también anandamida y el 2-araquidonoilglicerol o 2-AG, los cuales ahora se sabe son derivados del ácido araquidónico (figura 12).<sup>11, 12, 23, 24, 32</sup>

El sistema endocanabinoide es un sistema neuromodulador que se encuentra distribuido en el sistema nervioso central, y se conforma por receptores canabinoides, compuestos canabinoides endógenos y las

enzimas encargadas de la síntesis, transporte y degradación de dichos compuestos endógenos.<sup>35</sup>

La anandamida es un derivado etolamida del ácido araquidónico que se une con mayor afinidad a receptores CB1 que a CB2 y fue el primer endocanabinoide aislado. El 2-AG es más abundante en el cerebro que la anandamida y tiene la misma afinidad que ésta por los receptores CB1 y CB2. Estos compuestos endógenos no se almacenan sino que se forman a partir de precursores y son liberados según sea necesario. La anandamida y el 2-AG al ser los primeros endocannabinoides descubiertos son los más estudiados, pero ahora también se conocen otros tipos de endocannabinoides como lo son el éter del 2-araquidonil-glicerol (éter de noladín, el O-araquidonil-etanolamida (virodhamina) y la N-araquidonil-dopamina (NADA).<sup>11, 37</sup>

La síntesis de anandamida es a partir de la activación de N-acetiltransferasa que cataliza la transferencia del ácido araquidónico de la fosfatidilcolina a la cabeza de la fosfatidiletanolamida formando N-araquidonil-fosfatidiletanolamida (NAPE) la cual es hidrolizada por la fosfolipasa D y da como resultado la anandamida. Una vez sintetizada la anandamida es liberada y actúa sobre receptores generalmente ubicados en la membrana presináptica de modo que su función está relacionada a la regulación de la liberación de neurotransmisores. Una vez concluida la acción de la anandamida pasa por un proceso de captación de la célula por una proteína transportadora, ya una vez dentro de la célula ésta es hidrolizada por la amida hidrolasa de los ácidos grasos (FAAH) lo cual da como resultado ácido araquidónico y etanolamida los cuales vuelven a formar parte de la membrana (figura 11). Se cree que la síntesis y mecanismos de liberación de 2-AG pueden ser los mismos.<sup>4, 40,</sup>

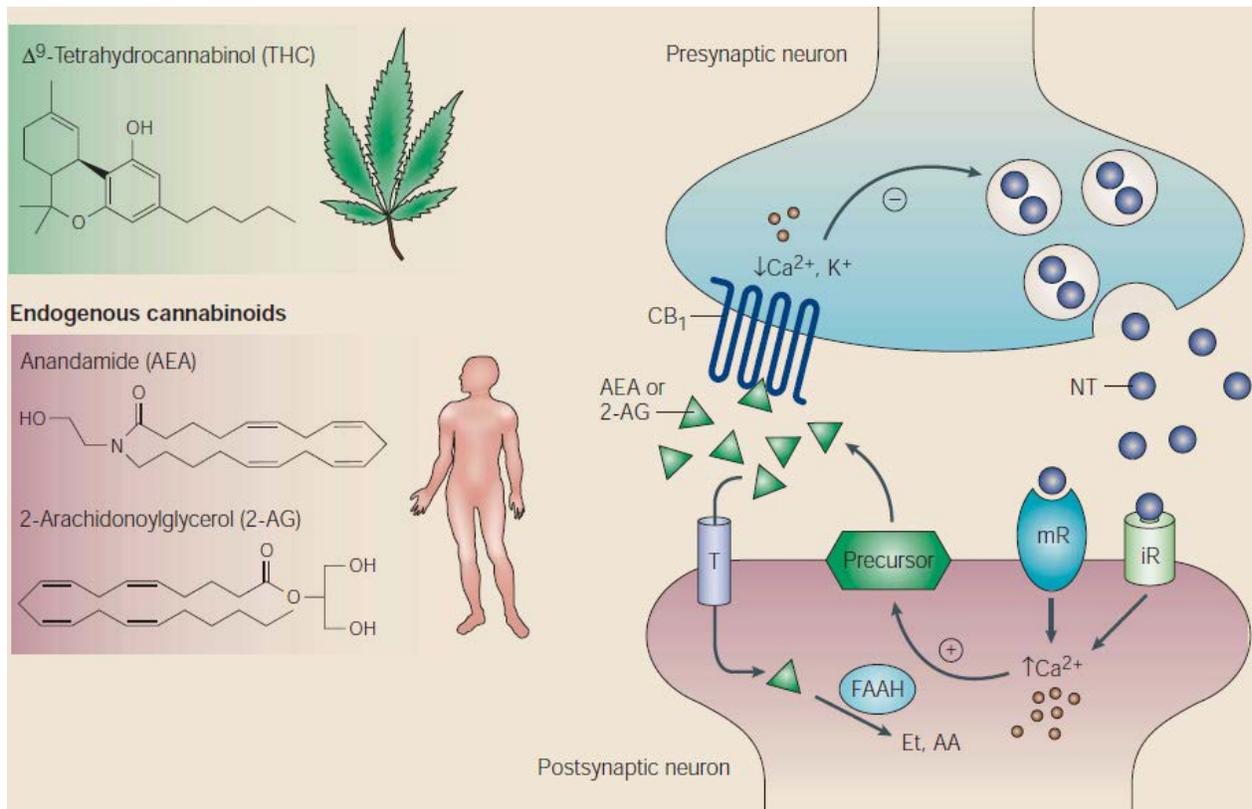


Figura 11. Síntesis de anandamida.<sup>36</sup>

Se ha observado también que la anandamida y NADA no solo se acoplan a receptores de tipo canabinoide sino que también tienen la capacidad de la capsaicina del chile para activar a los receptores vaniloideos, con lo cual se sugiere su papel dentro de la nocicepción, donde los resultados de experimentos sugieren que mientras el 2-AG reduce la depresión, la anandamida actúa aumentando la depresión del ritmo. También en un estudio realizado se ha propuesto que la unión de 2-AG a los receptores CB2 juega un papel muy importante en la regulación de la diferenciación y crecimiento de las células B.<sup>2, 41</sup>

Dentro del sistema nervioso central el sistema endocanabinoide modula la señalización neuronal participando en la regulación de los movimientos, del sueño, la emoción, el apetito, regulación de la temperatura

corporal, la memoria y la percepción del dolor. En la periferia están implicados en el control de la secreción neuroendocrina, motilidad gástrica y función de la vejiga y en el control de las respuestas inmunológicas.<sup>42</sup>

## **4. EFECTOS DEL CONSUMO DE MARIHUANA EN ÓRGANOS Y SISTEMAS**

Se considera que el consumo ocasional de marihuana no implica consecuencias graves en el organismo, no obstante según su aumento en el uso habitual también puede incrementar el riesgo. Esto se fundamenta en que al ser una planta de uso ilegal, en ciertas ocasiones puede ser que sea sometida a manipulaciones o preparaciones que la afecten, incrementando su peligro.<sup>4, 28</sup>

El uso de marihuana tiene efectos nocivos sobre la salud general de los consumidores. Afecta casi todos los sistemas del cuerpo dependiendo de las dosis y vías de administración.

En personas no consumidoras las dosis bajas pueden producir aumento de la frecuencia cardiaca sin cambios en la presión arterial; mientras que en dosis moderadamente altas se puede producir una disminución de la presión arterial, ocasionando hipotensión ortostática en dosis elevadas. Un dato clínico importante es el enrojecimiento conjuntival debido a la dilatación de los vasos conjuntivales, incremento del apetito y sed.<sup>43</sup>

En general los efectos a los pocos minutos de haber fumado marihuana son taquicardias, relajación de conductos bronquiales, dilatación de vasos sanguíneos de los ojos, sequedad en la boca e hipotermia, poca coordinación motora y del equilibrio. En cuanto al consumo crónico se ha registrado que hay un deterioro de la memoria a corto plazo y disminución de la concentración, no obstante, los efectos son particulares según el órgano o sistema.<sup>44, 45</sup>

## **4.1 Sistema nervioso central**

La marihuana interactúa con neurotransmisores y neuromoduladores entre los que se encuentra la acetilcolina, dopamina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), histamina, serotonina, glutamato, noradrenalina, prostaglandinas y péptidos opioides. Como resultado de estas interacciones tenemos la analgesia, aumento del apetito, regulación del sistema muscular y acciones hormonales.<sup>43, 45, 3</sup>

La taquicardia y la hiposalivación son efectos que se pueden percibir después del consumo de marihuana y esto es debido a que THC actúa sobre la liberación de la acetilcolina. Otra acción es la antiemética la cual resulta de la inhibición de la activación de la serotonina. También tiene efectos sobre el movimiento por la interacción con proteínas GABAérgicas, sistemas de transmisión de glutamato y receptores dopaminérgicos.<sup>31</sup>

Las reacciones agudas de pánico y ansiedad son los efectos adversos más frecuente del uso de marihuana, así como las sensaciones de despersonalización, alteración de la percepción de la realidad, pérdida del control y paranoia que está relacionada más con el entorno del consumidor.<sup>28</sup>

## **4.2 Psique y cognición**

Desde el punto de vista psíquico el consumo de marihuana produce un periodo inicial de euforia que se continua con somnolencia, sedación e incluso depresión. Los efectos conductuales de la marihuana dependen en gran medida del consumidor, ambiente, expectativas, entre otros factores, y han sido expresados como una experiencia agradable y relajante por un lado, pero por el lado social sus efectos se traducen en risa e hilaridad.

Algunas veces se presenta ansiedad que puede llegar a pánico. También se pueden alternar fases de bienestar y disforia. Se mejora el gusto y las ganas de comer aumentan, hay también inducción del sueño.<sup>2, 4, 16, 23, 35</sup>

Los efectos psíquicos inician pocos minutos después de haber inhalado, comenzando con un periodo de excitación, euforia y sentimiento de bienestar. También se presenta un deterioro de la memoria y del aprendizaje y hay también confusión y dificultad para realizar operaciones o seguir indicaciones sencillas. También se produce una interrupción del habla, no hay continuidad en las frases. Los efectos psicológicos han sido divididos en cuatro grupos:<sup>14</sup>

- a) Afectivo (euforia y risa fácil).
- b) Sensoriales (aumento de la percepción de los estímulos externos y del propio cuerpo de la persona).
- c) Somáticos (sensación de que el cuerpo flote o se hunde en la cama).
- d) Cognitivos (distorsión de la percepción, falta de memoria, dificultad de concentración).

### **4.3 Sistema circulatorio**

Los componentes de la marihuana pueden inducir a taquicardia, aumento de gasto cardiaco y una mayor demanda de oxígeno. Cuando su consumo es crónico puede generar tolerancia, y por tanto la necesidad de aumentar las dosis de marihuana para conseguir los efectos deseados lo cual entonces induce bradicardia, hipotensión ortostática y extrasístoles ventriculares.<sup>11, 29, 47</sup>

Ciertos endocannabinoides son producidos por el endotelio vascular, macrófagos y plaquetas circulantes actuando sobre la resistencia vascular de

las arterias coronarias y el cerebro, lo cual se reduce por la activación directa de los receptores CB1, un efecto similar puede ser presentado ante el THC.<sup>4</sup>

#### **4.4 Sistema respiratorio**

La marihuana produce broncodilatación, laringitis, traqueítis y bronquitis por el humo del cigarro de marihuana.<sup>29</sup>

Ciertos efectos nocivos del consumo de marihuana en el sistema respiratorio se asocian principalmente al humo del cigarro de marihuana. En fumadores crónicos se tienen síntomas de bronquitis como tos, sibilancias, producción de esputo y enfisema. De igual forma, los fumadores de marihuana son más propensos a sufrir infecciones respiratorias ya que los macrófagos alveolares, aunque se encuentran en mayor número, su función fagocítica se encuentra afectada.<sup>9, 11, 29, 48</sup>

#### **4.5 Ojos**

Los receptores canabinoides tienen una amplia distribución en el caso del ojo se encuentran en la retina, epitelio de la córnea y parte anterior del ojo.<sup>4, 8, 14</sup>

En el ojo se pueden observar hiperemia conjuntival a causa de la dilatación de los vasos conjuntivales lo que da un aspecto de enrojecimiento al ojo. También se presenta una disminución de la presión intraocular así como algunas veces se puede presentar ptosis.<sup>4</sup>

## **4.6 Sistema Endocrino**

Los compuestos de la marihuana intervienen en la regulación del eje hipotalámico-hipofisiario influyendo sobre los procesos hormonales como en el caso de la prolactina y gonadotropinas, donde THC produce una estimulación de la liberación de ACTH (hormona adrenocorticotrópica) y corticoesteroides. También se produce una reducción de TRH (hormona liberadora de trirotropina) y de los niveles plasmáticos de  $T_3$  y  $T_4$ .<sup>4</sup>

## **4.7 Función gonadal y reproductora**

En general, la marihuana produce una disminución de la secreción de la hormona estimuladora de folículo (FSH), prolactina y hormona luteinizante (LH), lo que incrementa los ciclos anovulatorios.<sup>12, 23</sup>

En el hombre, la marihuana ocasiona una reducción en el tamaño y peso de los testículos e involución de las células de Leydig que secretan la testosterona. También se puede alterar el número de espermatozoides en personas que han fumado todos los días varios cigarrillos de marihuana, y también se ha demostrado que las dosis elevadas de marihuana inhiben la reacción acrosomal durante la fecundación.<sup>14, 44</sup>

En cuanto al interés sexual se sabe que de primera instancia el consumo de marihuana produce un aumento en éste, sin embargo en fumadores crónicos ocasiona una disminución de la libido. El consumo crónico también ocasiona ciclos anovulatorios, lactinemia y galactorrea en las mujeres, mientras que en los hombre produce anomalías estructurales y/o en la movilidad de los espermatozoides y oligospermia.<sup>44</sup>

## **4.8 Sistema inmune**

Por la complejidad del sistema inmunológico no se ha descrito bien cuál es la función exacta de la marihuana sobre él.

En estudios *in vitro* las exposiciones altas de marihuana han producido la disminución de la función de los macrófagos, las células *natural killers* y los linfocitos, mientras que en estudios *in vivo* no se ha aclarado aún si el hecho de fumar marihuana produce efectos de importancia sobre el sistema inmune.<sup>29, 21</sup>

## **4.9 Aparato digestivo**

El consumo de marihuana inhibe la motilidad gastrointestinal, e inhibe el vaciado gástrico además de producir una disminución del ácido gástrico por la activación de los receptores CB1.<sup>4</sup>

También hay registros de que puede ocasionar diarrea pero esto lo han asociado más a la contaminación por *E. coli* o *Salmonella*.<sup>8</sup>

## **4.10 Efectos en salud oral**

En general los consumidores de marihuana presentan un estado bucal muy deteriorado donde su índice CPO es mayor, tienen mayor índice de placa y por tanto presentan problemas periodontales.<sup>29</sup>

Un efecto secundario al consumo de marihuana es la xerostomía, por lo tanto el consumo crónico de marihuana puede aumentar el riesgo de desarrollar caries.<sup>49, 50</sup>

También el hecho de fumar marihuana puede llevar a alteraciones en el epitelio bucal, lo que lleva a una “estomatitis por cannabis” que se presenta con leucoedema e hiperqueratosis de la mucosa bucal. Entre los signos y síntomas agudos se presenta irritación y anestesia superficial del epitelio bucal, sialectasia y xerostomía. En el consumo crónico la estomatitis por marihuana se presenta como una inflamación crónica del epitelio bucal y leucoplasia, que puede evolucionar a una neoplasia.<sup>29, 50, 51</sup>

En el periodonto, los efectos del consumo de marihuana son hiperplasia gingival difusa y pérdida simultánea de hueso alveolar. Sin embargo es difícil decir hasta que punto influye el consumo de marihuana ya que hay que tomar en cuenta también diversos factores como edad, higiene bucal, salud general y consumo de otras sustancias. En la tabla 3 se presentan las implicaciones dentales en el tratamiento de consumidores de marihuana.<sup>29, 50, 51</sup>

**Tabla 3. Implicaciones dentales en el tratamiento de consumidores de marihuana.<sup>43</sup>**

Los consumidores suelen tener mala salud bucal y periodontal
Los pacientes con intoxicación de marihuana pueden sufrir ansiedad aguda y disforia durante el tratamiento dental.
Los anestésicos locales que contienen epinefrina pueden prolongar la taquicardia después de una dosis aguda de marihuana.
Los fumadores crónicos de marihuana tienen un riesgo mayor de desarrollar leucoplasia y cáncer bucal, candidiasis y otras infecciones bucales.

## 5. CONSUMO RECREATIVO Y ADICCIÓN

A través de la historia, el consumo y uso de la marihuana ha cambiado. En la actualidad esta se considera como una droga ilegal en la mayoría de los países. Sin embargo, a pesar de su restricción ésta se consume en la mayoría de las ocasiones con finalidades recreativas o lúdicas sin control del mismo en la mayoría de los casos.

Generalmente el uso de marihuana se debe a la somnolencia y tranquilidad que es capaz de inducir. Estar bajo sus efectos facilita recordar sucesos olvidados en los cuales no hay una secuencia de orden. La percepción del tiempo y espacio se ven alteradas, puede producir conductas impulsivas sin llegar a la violencia; de igual forma también se puede experimentar un estado depresivo al finalizar el consumo.<sup>11, 52, 53</sup>

En si los motivos o factores asociados por los que se consume marihuana se pueden englobar en: <sup>4</sup>

- Sensación de bienestar
- Obtener moderada euforia
- Relajar
- Aliviar la ansiedad
- Intensificar emociones
- Obtener distorsiones sensoriales
- Evitar síntomas de abstinencia
- Mitigar trastornos de personalidad
- Mitigar efectos psicoestimulantes de otras drogas
- Potenciar efectos depresores de otras drogas

El consumo de la marihuana como droga de abuso se ha extendido en la mayoría de los países, siendo la droga ilegal más consumida a nivel mundial, es decir su consumo puede ser catalogado como adictivo. La adicción se define como una enfermedad física y psicoemocional según la Organización Mundial de la Salud, donde existe un estado de intoxicación crónica y periódica ocasionada por el consumo repetido de una sustancia natural o sintética.<sup>4</sup>

Las adicciones se caracterizan por presentar tolerancia, es decir la necesidad de consumir mayores dosis de una sustancia para que se presenten los efectos característicos de su consumo; dependencia, que es la necesidad de consumir cierta sustancia; y síndrome de abstinencia, que se presenta por una serie de síntomas al suspender el consumo.<sup>56</sup>

## **5.1 Tolerancia**

La marihuana es capaz de producir tolerancia a los principales efectos farmacológicos. Generalmente cuando se habla de tolerancia, se hace referencia a una alteración en la farmacocinética incluyendo la absorción, distribución, metabolismo y excreción, pero en el caso de la marihuana la tolerancia se relaciona más con la farmacodinamia de THC atribuyéndose a la disminución del número de receptores canabinoides lo que va a ocasionar la disminución de los efectos psicoactivos.<sup>8, 11, 47</sup>

El uso esporádico o en dosis bajas de la marihuana no produce tolerancia, sin embargo el hecho de consumirla frecuentemente y utilizar cada vez dosis más elevadas sí puede ocasionarla, lo que induce a un individuo a consumir una dosis mayor de la droga para conseguir el mismo efecto que conseguía anteriormente con una dosis menor.

## 5.2 Dependencia

La dependencia es la necesidad de consumir una sustancia, de tal manera que se presentan cambios en el comportamiento de los individuos de tal manera que sus prioridades cambian siendo el consumo de la sustancia la principal y más importante en comparación con otros aspectos habitualmente considerados más importantes. Los consumidores de marihuana refieren un aumento en la sensación de bienestar, euforia moderada, relajación y alivio de la ansiedad.<sup>4, 56</sup>

El consumo de marihuana tiene efecto sobre la vía dopaminérgica del sistema mesolímbico, al igual que todas las drogas de abuso. Ésta vía está ubicada en el mesencéfalo, y es el sistema más implicado en la dependencia producida por las drogas psicoactivas. Dos zonas muy importantes para la dependencia de sustancias son el área tegmentaria ventral y el núcleo *accumbens*, sobre las cuales tiene acción el consumo de marihuana. El área tegmentaria ventral es una zona con alto contenido de neuronas que son liberadoras de dopamina. Los cuerpos celulares de estas neuronas envían proyecciones hacia zonas del cerebro que están involucradas en la emoción, pensamiento, memoria y la planificación y ejecución del comportamiento. El núcleo *accumbens* es una zona del cerebro implicada en la motivación y el aprendizaje y en el señalamiento del valor motivacional de los estímulos. El consumo de sustancias como la marihuana aumentan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* que interviene en las consecuencias hedónicas del estímulo reforzador aumentando la probabilidad de que se repita su consumo (figura 12).<sup>55, 56</sup>

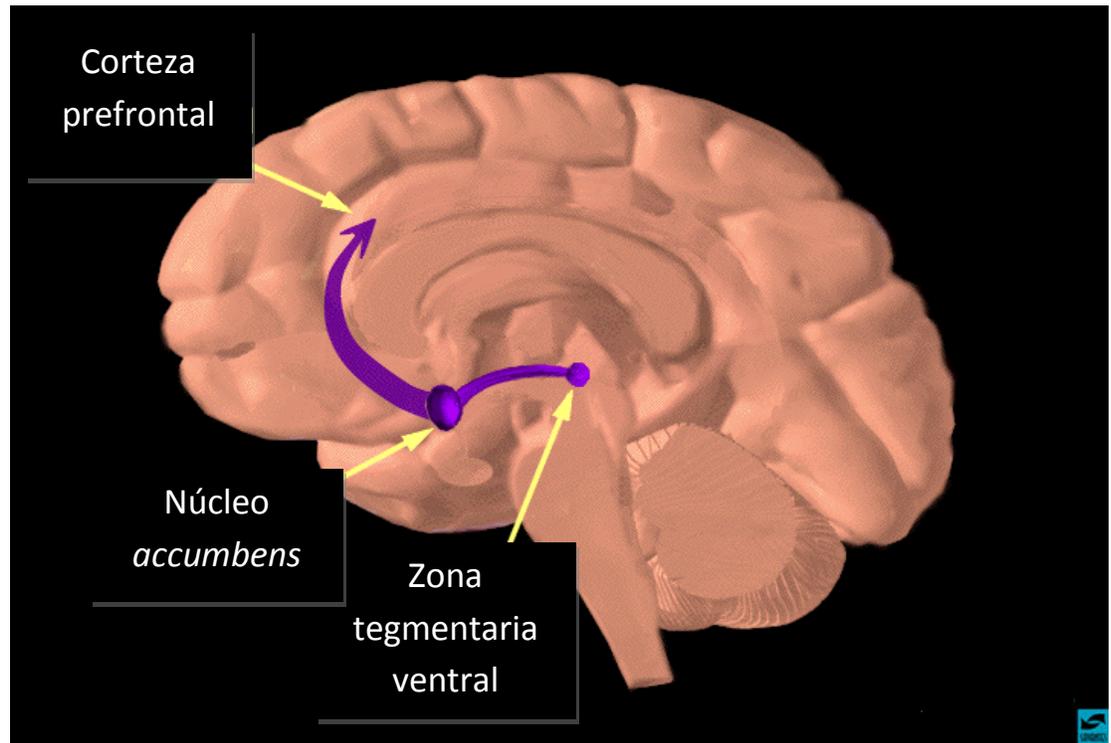


Figura 12. Vía dopaminérgica mesolímbica.<sup>55</sup>

Hay autores que proponen que la marihuana no causa dependencia física en los consumidores, sin embargo hay otros que describen la presencia de los signos del síndrome de abstinencia en consumidores crónicos tales como pérdida de peso, nerviosismo, insomnio, temblor y aumento de la temperatura corporal, pero éstos sólo se han presentado cuando los consumidores crónicos dejan de manera súbita el consumo de marihuana.

La OMS propone seis criterios de la clasificación de enfermedades (CIE-10) donde si una persona cumple con al menos tres de éstos criterios durante el año anterior, se considerará que tiene una dependencia al consumo de sustancias (tabla 4).<sup>55</sup>

**Tabla 4. Criterios diagnósticos de la dependencia del consumo de sustancias en la CIE-10<sup>55</sup>**

1) Deseo intenso o compulsivo de consumir la sustancia.
2) Dificultades para controlar el consumo de la sustancia, sea con respecto a su inicio, a su finalización o a su magnitud.
3) Estado fisiológico de abstinencia al detener o reducir el consumo de la sustancia, puesto de manifiesto por el síndrome de abstinencia característico de esa sustancia o por el consumo de la misma sustancia (u otra muy parecida), con la intención de evitar o aliviar los síntomas de abstinencia.
4) Presencia de tolerancia, que hace que sean necesarias mayores dosis de la sustancia psicoactiva para lograr los efectos producidos originalmente por dosis menores.
5) Abandono progresivo de otras fuentes de placer y de diversión a causa del consumo de la sustancia psicoactiva y aumento del tiempo necesario para obtener o tomar la sustancia, o para recuperarse de sus efectos.
6) Persistencia en el consumo de la sustancia, pese a la existencia de pruebas evidentes de sus consecuencias manifiestamente perjudiciales, como los daños hepáticos causados por el consumo excesivo de alcohol, los estados de ánimo depresivos consecutivos al gran consumo de una sustancia o el deterioro de la función cognitiva relacionado con el consumo de una sustancia. Debe investigarse si el consumidor es o podría llegar a ser consciente de la naturaleza y gravedad de los perjuicios.

Dentro de éste mismo informe la OMS señala que el cannabis presenta una rápida tolerancia a la mayoría de los efectos producidos y que el síndrome de abstinencia es raro en el consumo de marihuana, probablemente a la prolongada vida media de los canabinoides; y señala que la exposición prolongada a la marihuana puede producir un deterioro

cognitivo persistente y que también hay riesgo de exacerbación de enfermedades mentales.<sup>55</sup>

El efecto principal del consumo de marihuana deriva de los efectos psicoactivos del THC. Este depende de la dosis, forma de preparación, tipo de planta, vía de administración, personalidad y antecedentes culturales y sociales.

Actualmente, el consumo de la marihuana ha tomado un concepto dual, por un lado existe el consumo recreativo y por el otro su consumo terapéutico. En cuanto al sentido recreativo o lúdico existen diferentes formas de utilización de la marihuana, las cuales contienen diferentes concentraciones de THC dependiendo de su preparación.<sup>4</sup>

La marihuana generalmente se fuma ya sea sola o con tabaco consiste en una preparación seca y triturada de las flores, hojas y tallos pequeños de la planta contiene una concentración entre un 5% a 14% de THC cuando el cigarrillo es de un peso estándar; a esta preparación también se le llama grifa, maría o hierba. Ésta preparación es la preferida por los consumidores ya que al fumarla se consiguen efectos más rápidos. El cigarro de marihuana contiene aproximadamente de .5 a 1g de marihuana.<sup>4</sup>

Por otro lado está el aceite de cannabis que contiene entre un 15% a 30% de THC. El exudado resinoso de la planta o *hachís* que se presenta como pastillas de 0.5-2g para fumar ya sea sólo o mezclado con tabaco contiene un 10% a 20% de THC. Otras formas de consumo de la marihuana son *charas*, *bhang*, *ganja*, *kif*, *kabac*, *grifa*, *djoma* y *trakrouri* que generalmente son para fumar. La marihuana también puede administrarse por vía oral generalmente mezclada con alimentos como galletas, panqués sopas, entre otros.<sup>4, 20</sup>

## 6. EPIDEMIOLOGÍA DEL CONSUMO DE MARIHUANA

El cannabis o marihuana es la sustancia ilícita que más se produce y consume a nivel mundial. En 2009, entre 2.8% - 4.5% (125 – 203 millones) de la población mundial entre 15 – 64 años habían consumido marihuana al menos una vez en el último año.<sup>54</sup>

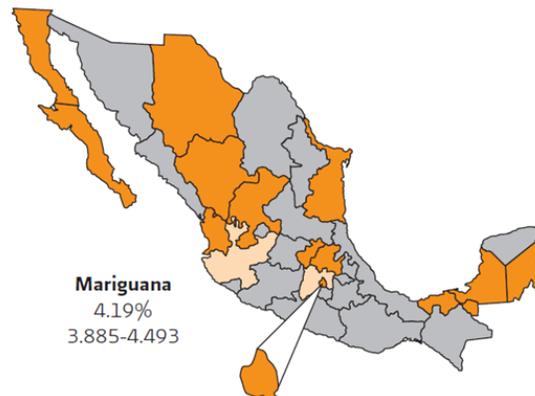
La producción de cannabis se lleva a cabo en todos los continentes y en casi todos los países, por lo que la mayor parte del tráfico de esta hierba es intrarregional. La producción de drogas en Norte América está principalmente relacionada con el cannabis, estimulantes de tipo anfetamínico y opiáceos.<sup>54</sup>

En cuanto al consumo, en Norteamérica se estima que la tasa de prevalencia entre la población de 15 – 64 años es de 10.7%, por encima de la media mundial.<sup>54</sup>

En México la marihuana es de las drogas de mayor consumo entre la población desde que se aplicó la primera Encuesta Nacional de Adicciones en 1988. El consumo de esta droga aumentó un 3.5 a 4.2% de 2002 a 2008 en la población de México. La población femenina que la ha consumido alguna vez es de 1.42% y de la población masculina de 7.17% de consumidores. También se tiene registro de que el inicio en el consumo de marihuana es antes de la mayoría de edad en un 55.7% de los consumidores. El Distrito Federal es uno de los estados que presentan una mayor consumo de marihuana con un 6.6% de incidencia acumulada en la población total de 12 a 65 años (figura 13).<sup>57</sup>

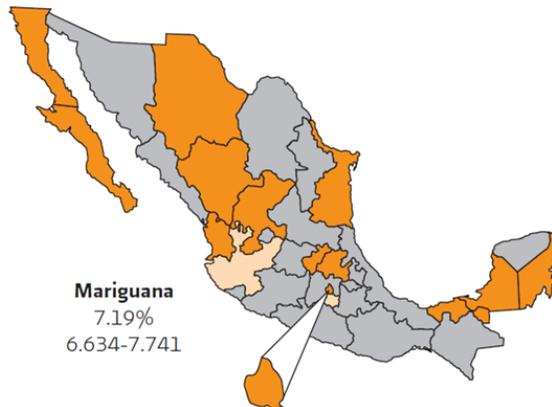
**Mapa A7**

Uso de drogas en población total. México, ENA 2008



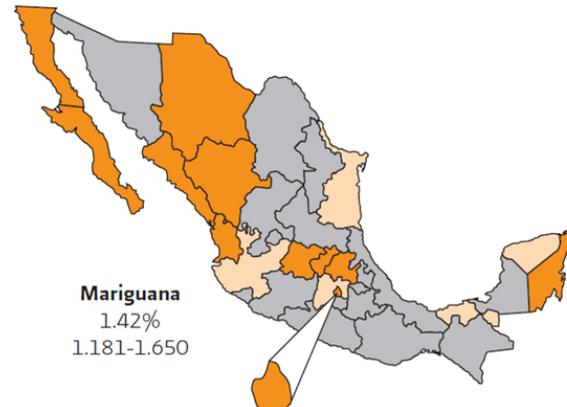
**Mapa A8**

Uso de drogas en hombres. México, ENA 2008



**Mapa A9**

Uso de drogas en mujeres. México, ENA 2008



- Estados con porcentajes más elevados
- Estados cerca del promedio
- Estados con porcentajes más bajos

**Figura 13. Uso de la marihuana en México.<sup>57</sup>**

## 7. POSIBLES USOS TERAPÉUTICOS

Se tiene registro del uso de marihuana como medicamento en la antigua China donde su uso era para dolores reumáticos, estreñimiento, trastornos del sistema reproductor femenino, malaria, entre otros. Hua T'ó quien se conoce como fundador de la cirugía en China, utilizaba un preparado de la planta, el cual al ser tomado con vino servía para anestesiarse a los pacientes durante las intervenciones quirúrgicas.<sup>18, 63</sup>

A inicios del siglo XX las indicaciones médicas de la marihuana abarcaron tres áreas dentro de la Enciclopedia Analítica de la Práctica de la Medicina de Sajous (1924):<sup>18</sup>

1. Sedantes o hipnóticos. En insomnio, insomnio senil, melancolía, manía, *delirium tremens*, corea, tétanos, rabia, fiebre del heno, bronquitis, tuberculosis, tos, parálisis, bocio, espasmos de vejiga, gonorrea.
2. Analgésicos. En dolores de cabeza, migraña, astenopía, menopausia, tumores cerebrales, tic doloroso, neuralgia, úlcera gástrica, indigestión, neuritis múltiple, alteraciones en el útero, dismenorrea, inflamación crónica, aborto inminente, hemorragia post-parto, reumatismo agudo, eczema y alivio de dolor dental.
3. Otros usos. Para aumentar el apetito y digestión, dispepsia, diarrea, disentería, cólera, nefritis, hematuria, diabetes mellitus, palpitaciones cardiacas, atonía en la mujer e impotencia en el hombre.

Con la identificación de receptores canabinoides y la existencia de canabinoides endógenos, se ha producido un incremento en las investigaciones sobre la marihuana enfocados a sus efectos terapéuticos.

Entre los principales usos de la marihuana se encuentran el control del vómito, estimulación del apetito, en glaucoma, control del dolor crónico, espasmos musculares como en el caso de la esclerosis múltiple, insomnio, control de ciertas depresiones, asma, migraña e hipertensión arterial. Actualmente también se está estudiando los efectos sobre los mecanismos de proliferación de células cancerosas.

La gran variedad de los efectos farmacológicos de la marihuana han sido de interés para definir los diferentes usos terapéuticos de la marihuana y sus compuestos activos entre las cuales están:

## **7.1 Analgesia**

El dolor es una función de protección del cuerpo en presencia de agentes nocivos para los tejidos. El dolor se caracteriza por producir un estado de excitación y de estrés lo cual produce un aumento de la presión arterial, frecuencia cardíaca, diámetro pupilar y de las concentraciones de cortisol en plasma, y también se presentan contracciones musculares locales. La percepción del dolor es un fenómeno complejo que depende del tipo e intensidad del estímulo así como de las vías del dolor.<sup>16, 58</sup>

En los nervios periféricos se encuentran las neuronas aferentes primarias que se clasifican por su diámetro y velocidad de conducción en fibras A $\beta$ , fibras A $\delta$  y fibras C.<sup>58, 59</sup>

Las neuronas aferentes primarias transfieren la información dolorosa mediante la liberación de neurotransmisores excitatorios postsinápticos que generalmente son el glutamato, sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y présinápticos como el óxido nítrico y las prostaglandinas.<sup>58</sup>

Uno de los posibles usos clínicos de la marihuana es el relacionado con sus acciones analgésicas y antiinflamatorias, principalmente en el tratamiento del dolor de cabeza, migraña, cólicos menstruales y dolor postquirúrgico, así como dolor de espalda baja y espasmos musculares. Existen reportes anecdóticos donde atribuyen que el fumar marihuana ha aliviado el dolor crónico que va de leve a intenso, los cuales han sido corroborados en estudios controlados. Hay fármacos que pueden cumplir con estas funciones como lo son los opiáceos y diversos analgésicos sintéticos, sin embargo los primeros pueden crear adicción y desarrollar tolerancia, mientras que los segundos en ocasiones no son lo suficientemente eficaces. Los cannabinoides pueden disminuir el dolor causado por diferentes enfermedades.<sup>26, 19, 20, 64</sup>

El sistema endocanabinoide tiene un papel importante en la modulación del dolor, ya que al producirse éste se va a inducir la liberación de anandamida en el área gris periacueductal. En general, los cannabinoides inhiben la transmisión glutamatergica en el cerebro y participan en la excitabilidad neuronal. El efecto producido se debe a que los receptores CB1 participan en el control de la nocicepción a nivel espinal y supraespinal.<sup>2, 35, 65</sup>

Walker y cols. en 2002, concluyeron que al administrar sistémicamente los cannabinoides suprimían la neurotransmisión nociceptiva en el asta dorsal espinal y el núcleo ventral posterior lateral del tálamo sin alterar las neuronas no nociceptivas. Existen evidencias de que el THC y los cannabinoides que se administran directamente en la médula espinal, tronco encefálico o tálamo previenen la transmisión del dolor.<sup>2, 35, 60, 65, 66</sup>

Investigaciones actuales indican que el canabidiol o CBD (cannabinoides no psicoactivo) tiene un potente efecto analgésico, además de no producir

efectos psicomiméticos, no obstante al conseguir su efecto terapéutico máximo a pesar de administrar mayor dosis ya no podrá aumentarse dicho efecto.<sup>60</sup>

## **7.2 Glaucoma**

El glaucoma es una enfermedad causada por el aumento de la presión intraocular, la cual puede terminar en ceguera por afección del nervio óptico. La presión intraocular normal varía entre 11 y 21 mmHg, la cual es determinada por el equilibrio entre la producción y el drenaje del humor acuoso que ocupa las cámaras anterior y posterior del ojo. Existen varios tipos de glaucoma que son: glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma de ángulo abierto y, glaucoma primario de ángulo abierto.<sup>58, 61</sup>

El tratamiento del glaucoma está dirigido a la disminución de la presión intraocular, esto generalmente con fármacos que faciliten el drenaje del humor acuoso, disminuyendo su producción o por ambas vías. Entre los fármacos que se emplean están los betabloqueadores que actúan disminuyendo la producción de humor acuoso; los agonistas adrenérgicos que reducen la producción y favorecen el drenaje de humor acuoso; mióticos que mejoran el drenaje del humor acuoso; inhibidores de la anhidrasa carbónica que actúan disminuyendo la producción de humor acuoso; y también existe la iridectomía periférica láser que es un tratamiento definitivo del glaucoma agudo.<sup>26, 58, 61</sup>

El descubrimiento de que la marihuana tenía la acción de disminuir la presión intraocular fue por estudios hechos a cargo de la DEA y la Universidad de California los cuales en realidad iban dirigidos a la posibilidad de encontrar alteraciones fisiológicas específicas para identificar a los consumidores de marihuana. En estos estudios se observó que la

disminución de la presión intraocular era hasta de un 45% a los 30 minutos de haberlo fumado durando el efecto de 4 a 6 horas, sin tener relación con las dosis administradas.<sup>20</sup>

Estudios indican que el THC reduce la presión intraocular, con lo cual se detiene el proceso degenerativo que conduce a la ceguera, ya sea fumando o por vía oral, no obstante se considera que la mejor vía de administración es la vía tópica, con la finalidad de evitar la producción de efectos psicotrópicos, sin embargo esto no es viable aun, ya que la mayoría de los compuestos de la marihuana son hidrofóbicos.<sup>29</sup>

### **7.3 Neurotoxicidad y neuroprotección**

#### **7.3.1 Anticonvulsivantes**

Los cannabinoides de la marihuana en especial el canabidiol (CBD) y THC son activos como anticonvulsivantes.

CBD inhibe las convulsiones tónicas y clónicas inducidas por inhibidores de GABA, ácido 3-mercaptopropiónico, picrotoxina, ácido isonicotínico y bicuculina, pero no bloquea las convulsiones inducidas por estricnina. El CBD es el prototipo para el tratamiento de las convulsiones ya que tiene propiedades diversas, como el hecho de no ser un agente psicoactivo lo cual es una ventaja más para su uso en casos de epilepsia.<sup>52</sup>

#### **7.3.1 Accidentes cerebrovasculares**

Los accidentes o enfermedades cerebrovasculares son trastornos isquémicos o hemorrágicos y anomalías vasculares cerebrales como aneurismas intracraneales y malformaciones arteriovenosas. El efecto

neuroquímico de estas alteraciones produce un aumento de la liberación de glutamato en las terminaciones sinápticas, al igual que se originan radicales libres que provocan la destrucción catalítica de las membranas afectando funciones vitales de las células.<sup>58</sup>

Se ha reportado que el uso de la marihuana en este aspecto tiene que ver con su acción antioxidante al reducir los efectos destructivos de los radicales libres con lo cual se previene la muerte neuronal después de un infarto cerebral. Estudios sobre el canabidiol, reportan la presencia de efectos secundarios, sin embargo aun conserva su efecto no psicoactivo.<sup>4, 16</sup>

## **7.4 Enfermedades neurodegenerativas**

Los desórdenes neurodegenerativos son caracterizados por una pérdida progresiva de la función neuronal en una o más regiones del sistema nervioso central lo cual conduce a deficiencias específicas que van incrementando conforme pasa el tiempo.<sup>58</sup>

### **7.4.1 Esclerosis Múltiple**

La esclerosis múltiple se caracteriza por inflamación, demielinización y gliosis, que producen un bloqueo del impulso nervioso. Las lesiones pueden ocurrir en diferentes instantes comenzando de manera repentina o insidiosa, y en diferentes localizaciones del sistema nervioso central, de las cuales dependerán las manifestaciones clínicas. Es un trastorno progresivo en el cual una de sus manifestaciones clínicas es la espasticidad muscular que es el aumento de la resistencia o tono de un músculo a la distensión pasiva, y está relacionado con la afección de las motoneuronas superiores y que afecta predominantemente a los músculos flexores de las extremidades superiores y músculos extensores de las extremidades inferiores.

Generalmente los espasmos musculares son tratados con fármacos como baclofeno, diacepan o dantroleno, los cuales dan resultados parciales.<sup>26, 58</sup>

Los compuestos de la marihuana por medio de los receptores CB1 y CB2 pueden actuar como relajantes musculares en los espasmos musculares, así como analgésicos para el dolor presente en la esclerosis múltiple.<sup>52</sup>

#### 7.4.2 Enfermedad de Alzheimer

Es un proceso neurodegenerativo caracterizado por la pérdida de memoria, así como cambios en las habilidades cognitivas, interfiriendo con el estado de ánimo, razonamiento y expresión oral.<sup>8, 67</sup>

Esta enfermedad está caracterizada por la acumulación de la proteína  $\beta$ -amiloide, lo cual conduce a la muerte neuronal particularmente de la neurocorteza e hipocampo, resultando en una atrofia cerebral.<sup>8</sup>

La base fisiológica de los efectos positivos de los componentes de la marihuana es que el aumento de la deposición de  $\beta$ -amiloide provoca la liberación de endocannabinoides en las neuronas y la neuroglia, por lo que se activan las vías de neuroprotección por medio de receptores CB1 y modulan la liberación de mediadores de la inflamación en la microglia por medio de los receptores CB2.<sup>50</sup>

#### 7.4.3 Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es también una enfermedad neurodegenerativa progresiva, causada por degeneración de neuronas dopaminérgicas en la sustancia *nigra pars reticulata*, lo cual ocasiona una

reducción de los niveles de dopamina en el cuerpo estriado presentándose bradicinesia, temblor en reposo, rigidez muscular, marcha festinante y postura en flexión.<sup>58, 61</sup>

El tratamiento clásico de la enfermedad de Parkinson es con levodopa o con anticolinérgicos. En modelos animales se ha estudiado los efectos de la unión de los cannabinoides a sus receptores, reportando alivio de los síntomas, sin embargo aun son controversiales dichos resultados, puesto que algunos reportes indican que la enfermedad se ve exacerbada.<sup>11, 54</sup>

#### 7.4.4 Síndrome de Gilles de la Tourette

El síndrome de Tourette es un trastorno neuroconductual caracterizado por múltiples tics motores y vocalizaciones. Algunas personas también pueden presentar trastornos conductuales como ansiedad, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y trastorno obsesivo-compulsivo.<sup>58</sup>

Se desconoce la fisiopatología de éste síndrome, y a menudo los pacientes solo requieren educación y asesoría al respecto. No hay un tratamiento farmacológico específico, solo cuando los tics son discapacitantes e interfieren en la calidad de vida de estos pacientes.<sup>58, 61</sup>

Con respecto al uso de la marihuana, los pacientes refieren que al consumirla los tics se ven disminuidos y los problemas conductuales también se ven atenuados, sin embargo nada es concluyente aún.<sup>4, 52</sup>

## 7.5 Náusea y vómito

Generalmente la indicación del uso de marihuana para las personas que reciben tratamientos de quimioterapia, donde uno de los efectos secundarios es el vómito.<sup>69</sup>

El vómito es un proceso fisiopatológico el cual es producido en respuesta a señales que estimulan la zona del vómito localizada en el núcleo del tracto solitario y la formación reticular, donde se activan los centros motores produciendo una fase inicial de náuseas, relajación del estómago y contracción retrograda del intestino delgado, terminando en la fase de expulsión por contracción del diafragma y musculatura abdominal.<sup>26, 58</sup>

Existen diferentes fármacos antieméticos que actúan en diferentes niveles del proceso del vómito de manera específica como es el caso de los antagonistas dopaminérgicos, antagonistas serotoninérgicos, antihistamínicos, anticolinérgicos, corticoesteroides y benzodiazepinas.<sup>28</sup>

En estudios realizados los resultados arrojan que el THC actúa probablemente a nivel pre o postsináptico para atenuar la enosis producida por la activación de los receptores de serotonina. Esto es debido a la acción antiemética de los receptores CB1, principalmente los que se encuentran en la formación lateral del bulbo, que es el centro cerebral del vómito.<sup>16, 26, 68</sup>

Actualmente existe un medicamento que está aprobado para tratar las náuseas y vómitos producidos por un tratamiento de quimioterapia, éste es el dronabinol, el cual contiene como sustancia activa en THC y generalmente es prescrito a pacientes que no han respondido al tratamiento antiemético convencional. Sin embargo, hay autores que no consideran equivalentes los efectos del dronabinol y la marihuana, además de que la vía de

administración oral del dronabinol da como resultado una biodisponibilidad variable del fármaco.<sup>4, 11, 16, 26</sup>

## **7.6 Anorexia**

Se ha sugerido también el uso de los cannabinoides en trastornos alimenticios así como en pacientes con SIDA o cáncer ya que todos presentan una falta de apetito.

La capacidad de estimulación del apetito de la marihuana fue descrita en los estudios hechos por O'Shaughnessy en la primera mitad del siglo XIX y es un efecto también referido por los consumidores recreativos.<sup>18</sup>

La base fisiológica del funcionamiento de los cannabinoides ha sido determinada en roedores, donde la concentración de los endocannabinoides hipotalámicos aumenta después de dieciocho horas sin consumir alimento, por lo tanto se concluye que los cannabinoides actúan como inductores del apetito.<sup>11, 23</sup>

El consumo de marihuana ha sido referido como beneficio en la estimulación de la ingesta de alimentos en Asociaciones o Grupo dedicados al cuidado y atención de pacientes con SIDA, sin embargo, estos no son estudios controlados como en el caso del dronabinol en donde los resultados fueron un aumento del apetito en los pacientes, por lo cual su efecto debe ser considerado como posible, ya que aún es controversial.<sup>23, 26</sup>

## 7.7 Antineoplásico

La evidencia respecto a la actividad antitumoral de los compuestos cannabinoides ha aumentado. Se considera que sus compuestos pueden tener efectos sobre la inhibición del crecimiento tumoral mediado por la detención del ciclo celular o apoptosis, así como la disminución de la neovascularización y metástasis.<sup>70</sup>

Las propiedades antiproliferativas de los compuestos de la marihuana fueron descritas por primera vez por Munson y colaboradores en un estudio de adenocarcinoma de pulmón, sin embargo estos estudios fueron retomados hasta 1990 donde se concluyó que tanto los cannabinoides vegetales como los endógenos tienen actividades antiproliferativas en células tumorales cultivadas (tabla 5)<sup>42</sup>

Tabla 5. Tumores susceptibles a la inhibición del crecimiento.<sup>42</sup>

Tumor	Efecto	Receptor
Carcinoma pulmonar	Disminución del tamaño; inhibición del crecimiento celular	No definido
Glioma	Disminución del tamaño; apoptosis	CB1, CB2
Epitelioma tiroideo	Disminución del tamaño; detención del ciclo celular	CB1
Linfoma/leucemia	Disminución del tamaño; apoptosis	CB2
Carcinoma de piel	Disminución del tamaño; apoptosis	Cb1, CB2
Carcinoma uterino	Inhibición del crecimiento celular	No definido
Carcinoma de mama	Detención del ciclo celular	CB1
Carcinoma de próstata	Apoptosis	CB1?
Neuroblastoma	Apoptosis	Vaniloide

Los cannabinoides afectan varias vías celulares mediante la activación de sus receptores, los cuales están acoplados a proteínas G, inhibiendo la adenilato ciclasa, la vía de la proteína quinasa A y regulando el paso de iones  $Ca^{2+}$  y  $K^+$ , y también están relacionados con la regulación de vías de señalización implicadas en el control del crecimiento y diferenciación celular como las vías MAPK, (ERK JNK y p38).<sup>36</sup> Los efectos celulares y moleculares reportados son:

Tabla 6. Posible mecanismo de acción antitumoral de los cannabinoides. <sup>36</sup>	
Proceso	Posible mecanismo
Inducción de la apoptosis	Acumulación de ceramida por síntesis de novo, activación sostenida de ERK e inhibición de AKT
Detención del ciclo celular	Inhibición de la adenilato ciclasa y activación sostenida de ERK? Inhibición del factor de señalización de crecimiento
Inhibición de la angiogénesis y metástasis	Disminución de la expresión de factores proangiogénicos metaloproteinasas de la matriz, inhibición de la migración celular endotelial y supervivencia

## CONCLUSIONES

Señalada como una droga meramente tóxica, ahora sabemos que no todo es malo alrededor de la marihuana, ya que al conocer el sistema canabinoide se pueden crear fármacos a partir de la marihuana, para el tratamiento de los síntomas de diferentes enfermedades como epilepsia, accidentes cerebrovasculares, esclerosis múltiple, Alzheimer, Parkinson, síndrome de Tourette, náusea y vómitos ocasionados por quimioterapia, en el tratamiento de anorexia, analgesia y como agente antineoplásico.

En un futuro será importante que los estudios que se hagan sobre la marihuana y sus efectos terapéuticos sean más formales, para comprobar su uso como una alternativa terapéutica y que de ser una droga que encierra una gran variedad de tabúes dentro de la sociedad pase a formar parte de los fármacos con utilidad médica y odontológica donde se establezcan dosis y vías de administración adecuadas, para lo cual los países deberán estar preparados en relación a las legislaciones sobre la marihuana.

Actualmente en la consulta dental no es aplicado algún derivado de la marihuana, pero se espera que en un futuro como resultado de las investigaciones se obtengan fármacos que se puedan aplicar dentro de la terapéutica odontológica, sin embargo también es importante conocer que efectos sistémicos puede presentar un paciente que consume marihuana de forma recreativa. En éste trabajo fueron expuestas las implicaciones fisiológicas, siendo deber del profesional conocer los alcances e implicaciones de dichos efectos en la práctica.

Aún queda mucho que decir acerca de la marihuana pero las investigaciones son prometedoras para definir los usos como alternativa terapéutica.

*“Todas las cosas tienen veneno, y no hay nada que no lo tenga.  
Si una cosa es veneno o no, depende solamente de la dosis”*

Paracelso

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conrad C. Cannabis para la salud. Barcelona: Martínez Roca, 1997. Pp. 7-22
2. Guy G., Whittle B., Robson P. Uso terapéutico del cannabis y los cannabinoides. España: Pharma editores, 2006. Pp. 1-27
3. Tsutahara N., Weems Y., Arreguin-Arevalo A., Nett T., LaPorte M., Uchida J. et. al. Effects of endocannabinoid 1 and 2 (CB1; CB2) receptor agonists on luteal weight, circulating progesterone, luteal mRNA for luteinizing hormone (LH) receptors, and luteal unoccupied receptors for LH *in vivo* in ewes. Prostaglandins and other lipid mediators 2011; 94: 17-24
4. Lorenzo P., Ladero J., Leza J., Lizasoain I. Drogodependencias. Farmacología, patología, psicología, legislación. 3ª ed. España: Editorial Médica Panamericana, 2009. Pp. 303-357
5. Richardson J., Kilo A., Hargreaves K. Cannabinoid reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB<sub>1</sub> receptors. International Association for Study of Pain 1998; 75: 111-119
6. Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas. Organización Mundial de la Salud Suiza 2004.
7. Broeckers M. Cannabis. Italia: AT, 2002. Pp. 89; 105; 133; 137; 139; 164; 209
8. Nezahualcoyotzi C., Muñoz G., Martínez I., Florán B., Limón I. La marihuana y el sistema endocannabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica. Rev. Biomed. 2009; 20: 128-153
9. Rodríguez U., Carrillo E., Soto E. Cannabinoides: Neurobiología y usos médicos. Elementos 2005; 60: 3-9
10. Turner C., Elsohly M., Cheng P., Lewis G. Constituents of *Cannabis sativa* L., XIV: Intrinsic problems in classifying cannabis based on a single cannabinoid analysis. Journal of Natural Products 1979; 42(3): 317-319

11. Di Marzo V. Cannabinoids. Estados Unidos: Landes Bioscience, 2004. Pp. 84-92; 147-174
12. Fowler Ch., Holt S., Nilsson O., Jonsson K., Tiger G., Jacobsson S. The endocannabinoid signaling system: Pharmacological and therapeutic aspects. *Pharmacol. Biochem. and Behavior* 2005; 81: 248-262
13. Green A., De-Vries K. Cannabis use in palliative care – an examination of the evidence and the implications for nurses. *Journal of Clinical Nursing* 2010; 19: 2454-2462
14. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(4): 327-360
15. Turner C., Elsohly M., Boeren E. Constituents of *Cannabis sativa* L. XVII. A review of the natural constituents. *Journal of natural products* 1980; 43(2): 169-234
16. Nahas G. G., Sutin K., Harvey D., Agurell S. *Marihuana and Medicine*. Estados Unidos, 1999. Pp. 91-120
17. Hemphill J., Turner J., Mahlberg P. Cannabiboid content of individual plant organs from different geographical strains of *Cannabis sativa* L. *Journal of Natural Products* 1980; 43(1); 112-122
18. Zuardi A. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr* 2006; 28(2); 153-157
19. Grispsoon L. Opinion piece: Medical Marihuana Reconsidered. *Addiction Research* 1998; 6(5): 385-394
20. Grispsoon L., Bakalar J. *Marihuana. La medicina prohibida*. España: Paidós, 1997. Pp. 25-47
21. Kalant H. Medicinal use of cannabis: History and current status. *Pain Res Manage* 2001; 6(2): 80-91
22. Abood M. Molecular Biology of Cannabinoid Receptors. *HEP* 2005; 168-81-115
23. Felder C., Joyce K., Briley E., Mansouri J., Mackie K., Blond O. et. al. Comparison of the Pharmacology and Signal Transduction of the Human Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors. *Molecular Pharmacology* 1995; 48: 443-450
24. Huestis M. Human Cannabiboid Pharmacokinetics. *Chemistry & Biodiversity* 2007; 4: 1770-1804

25. Lorenzo P., Moreno A., Lizasoain I., Leza J., Moro M., Portolés A. Velázquez, Farmacología básica y clínica. 18ª. Ed. México: Panamericana, 2008. Pp.8
26. Iversen L. The science of Marijuana. Oxford University Press, 2000. Pp. 40-75; 140-175
27. Guyton C.; Hall E. Tratado de fisiología médica. 10ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2001. Pp. 624-631
28. Meana J., Pantoja L. Derivados de Cannabis ¿Drogas o medicamentos? Avances en farmacología de drogodependencias, Vol 8. España: Bilbao ediciones, 1988. Pp. 24-29; 82-89
29. Bosier B., Muccioli G., Hermans E., Lambert D. Functionally selective cannabinoid receptor signaling: Therapeutic implications and opportunities. Biochemical Pharmacology 2010; 80: 1-12
30. Howlet A., Barth F., Bonner T., Cabral G., Castellás P., Devane W., et. al. International Union Of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid Receptors. Pharmacol. Rev. 2002; 54: 161-202
31. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. Clin Pharmacokinet 2003; 42(4): 327-360
32. Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. Cannabinoids 2006; 1(1): 10-14
33. Glass M., Northup J. Agonist Selective Regulation of G Proteins by Cannabinoid CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> Receptors. Molecular Pharmacology 1999; 56: 1362-1369
34. Tao Q., Mcallister S., Andreassi J., Nowell K., Cabral G., Hurst D., et. al. Role of a Conserved Lysine Residue in the Peripheral Cannabinoid Receptor (CB<sub>2</sub>): Evidence for subtype Specificity. Molecular Pharmacology 1999; 55: 605-613
35. Guindon J., Hohmann A. The Endocannabinoid System and Pain. CNS Neurol. Disord Drug Targets 2009; 8(6): 403-421
36. Guzmán M. Cannabinoids: Potential anticancer agents. Nature Reviews 2003; 3: 745-755
37. Pertwee R. The diverse CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptor pharmacology of three plant cannabinoids:  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and  $\Delta^9$ -

- tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology* 2008; 153: 199-215
38. Guzmán M., Galve-Roperh. Endocannabinoides: un nuevo sistema de comunicación en el cerebro. <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/911/879> (13-08-2011; 13:43)
39. Hudson B., Hérbert T., Kelly M. Ligand- and Heterodimer-Directed Signaling of the CB<sub>1</sub> Cannabinoid Receptor. *Molecular Pharmacology* 2010; 77:1-9
40. Hanus L. Pharmacological and Therapeutic Secrets of Plant and Brain (Endo) Cannabinoids. *Medicinal Research Reviews* 2009; 29(2): 213-271
41. Sugiura T., Kondo S., Kishimoto S., Miyashita T., Nakane S., Kodaka T., et. al. Evidence Thath 2-Arachodonoylglycerol but Not *N*-Palmitoylethanolamine or Anandamide Is the Physiological Ligand for the Cannabinoid CB2 Receptor. *The Journal of Biological Chemistry* 2000; 275(1): 605-612
42. Greineisen W., Turner H. Immunoactive effects of cannabinoids: Considerations for the therapeutic use of cannabinoid receptor agonists and antagonists. *International Immunopharmacology* 2010; 10: 547-555
43. Cho CM., Hirsch R., Johnstone S. General and oral health implications of cannabis use. *Australian Dental Journal* 2005; 50(2): 70-74
44. Nahas G., Frick H., Lattimer J. Latour C., Harvey D. Pharmacokinetics of THC in brain and testis, male gametotoxicity and premature apoptosis of spermatozoa. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2002; 17: 103-113
45. Nahas G., Harvey D., Sutin K. Psychoactive Cannabinoids and Membrane Signaling. *Human Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2000; 15: 535-549
46. Tsutahara N., Weems Y., Arreguin-Arevalo A., Nett T., LaPorte M., Uchida J. et. al. Effects of endocannabinoid 1 and 2 (CB<sub>1</sub>; CB<sub>2</sub>) receptor agonists on luteal weight, circulating progesterone, luteal mRNA for luteinizing hormone (LH) receptors, and luteal unoccupied receptors for LH *in vivo* in ewes. *Prostaglandins and other lipid mediators* 2011; 94: 17-24

47. Wikler A. Aspects of tolerance and dependence on cannabis. *Annals New York Academy of Sciences*. 1976; 282: 126-147
48. Lee M., Hancox R. Effects of smoking cannabis on lung function. *Expert Rev. Respir. Med.* 2011; 5(4): 537-547
49. López R., Baelum V. Cannabis use and destructive periodontal diseases among adolescents. *J. of Clinical Periodontology* 2009; 36: 185-189
50. Murray W., Poulton R., Broadbent J., Moffitt T., Caspi A., Beck J., Welch D., et.al. Cannabis Smoking and Periodontal Disease Among Young Adults. *J Ame Med Association* 2008; 299(5): 525-531
51. Vesteege P., Slot D., Van der Velden U., Van del Weijden G. Effect of cannabis usage on the oral environment: a review. *Int J Dent Hygiene* 2008; 6: 315-320
52. Hill A., Williams C., Whalley B., Stephens G. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacology & Therapeutics* 2011; 1-19
53. Iversen L. Long-term effects of exposure to cannabis. *Current Opinion in Pharmacology* 2005; 5: 69-72
54. World Drug Report 2011 Viena: United Nations Office Drugs and Crime, 2011. Pp. 18-38; 175-194; 217-221
55. Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas. Organización Mundial de la Salud Suiza 2004.
56. Cami J. Bases neurobiológicas de la adicción a drogas. *The New England Journal of Medicine*, 2003; 349: 975-986
57. Encuesta Nacional de Adicciones 2008 México. Pp. 39-56; 106-138
58. Fauci A., Braunwald E., Kasper D., Hauser S., Longo D., Jameson J., Loscalzo J. Harrison. *Principios de medicina interna*. 17a. ed. México: McGraw Hill, 2009. Pp. 81; 187; 2539; 2549; 2611.
59. Macouzet C. Anestesia local en odontología. México: Manual moderno, 2005. Pp. 12-16
60. Morisset V., Ahluwalia J., Nagy I., Urban L. Possible mechanisms of cannabinoid-induced antinociception in the spinal cord. *European Journal of Pharmacology* 2001; 429: 93-100
61. Beers M., Berkow R. *El manual de Merck de diagnóstico y tratamiento*. 10ª. Ed. España; Harcourt, 1999. Pp. 735

62. Zajicek J., Apostu V. Role of Cannabinoids in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2011; 25(3): 187-201
63. Pertwee R. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *British J of Pharmacology* 2006; 147: 163-171
64. Klein T. Cannabinoid-Based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nature Reviews* 2005; 5: 400-411
65. Walker J., Hohmann A., Martin W., Strangman N., Huang S., Tsou K. The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sciences* 1999; 65: 665-673
66. Whiteside G., Gottshall S., Boulet J., Chaffer S., Harrison J., Pearson M., Turchin P., et. al. A role for cannabinoid receptors, but not endogenous opioids, in the antinociceptive activity of CB<sub>2</sub>-selective agonist, GW405833. *European Journal of Pharmacology* 2005; 528: 66-72
67. Preet A., Qamri Z., Nasser M., Prasad A., Shilo K., Zou X., Groopman J., et. al. Cannabinoid Receptors, CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>, as Novel Targets for Inhibition of Non-Small Cell Lung Cancer Growth and Metastasis. *Cancer Prevention Research* 2011; 4: 65-75
68. Elphick M., Egertocá M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signaling. *Phil. Trans R. Soc Lond. B.* 2001; 356: 381-408
69. Montour J., Dutz W., Harris L. Modification of Radiation Carcinogenesis by Marihuana. *American Cancer Society* 1981; 47(6):1279-1285
70. Bifulco M., Laezza C., Pisanti S., Gazerro P. Cannabinoids and cáncer: pros and cons of an antitumour strategy. *British J of Pharmacology* 2006; 148: 123-135
71. Saghafi N., Lann D., Schmidt B. Cannabinoids attenuate cancer pain and proliferation an a mouse model. *Neuroscience Letters* 2011; 488: 247-251