

Marihuana: visión toxicológica

Silvia Cortese

*Médica Especialista en Toxicología y Terapia Intensiva
Adicciones, Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires
División Toxicología del Hospital General de Agudos Juan A. Fernández
Toximed Argentina
Docente de la Carrera de Especialistas de la Cátedra de Toxicología, UBA
Titular de la Cátedra de Toxicología, UCA
E-mail: dra.s.cortese@gmail.com*

Introducción

En nuestro país actualmente existen varios proyectos de ley en discusión en la Cámara de Diputados respecto a la legalización de la marihuana, el uso medicinal de la misma, el aceite de marihuana y más. La trasmisión de estos proyectos a la comunidad es muy confusa, comenzando porque no se hace diferencia entre despenalización del usuario y legalización de las sustancias. La realización de este dossier es de fundamental importancia para dar un tratamiento científico al tema, más allá de

las opiniones personales sobre la despenalización/legalización de las sustancias, que es otro gran tema.

No somos los únicos que hablamos sobre esto: ya en EEUU, con un debate político sobre los posibles riesgos y beneficios del consumo de cannabis como telón de fondo, la ola de iniciativas de legalización y liberalización continúa extendiéndose. Cuatro estados (Colorado, Washington, Oregon y Alaska) y el Distrito de Columbia han aprobado leyes que legalizaron el

Resumen

El consumo de marihuana en la adolescencia, junto al de alcohol, se encuentra naturalizado desde el mundo de los adultos. Dentro de las sustancias ilegales, es la más extendida en el mundo y en particular en el país. Es necesaria una visión más científica sobre la sustancia. Conocer y difundir los conocimientos sobre su toxicidad y efectos adversos es menester, particularmente en la adolescencia. La interferencia de un tóxico durante la fase del neurodesarrollo en áreas relacionadas con aspectos cognitivos y de control de impulsos puede producir consecuencias negativas en el futuro del usuario.

Palabras clave: Marihuana - Cannabinoides - toxicidad

MARIJUANA: A TOXICOLOGICAL APPROACH

Abstract

From an adult perspective, both marijuana and alcohol consumption are becoming natural. Among illegal substances, marijuana has disseminated all over the world and specially in Argentina. Thus, a scientific approach towards this issue must be developed and we should spread what we know about toxicity and adverse effects, particularly among adolescents. The impact of this kind of toxic during the neurodevelopmental period, both in cognitive and impulse control areas, may involve negative consequences for users at a later age.

Keywords: Marijuana - Cannabinoids - toxicity

cannabis para uso recreativo por parte de adultos, y otros 23 más del Distrito de Columbia ahora regulan el consumo de cannabis con fines médicos. Estos cambios de política podrían desencadenar una amplia gama de consecuencias no deseadas, con repercusiones profundas y duraderas para los sistemas de salud y sociales de nuestro país. El uso de cannabis está emergiendo como uno entre muchos factores que interactúan y que pueden afectar el desarrollo del cerebro y la función mental. Para informar al discurso político con evidencia científica, se revisó la literatura para identificar lo que se sabe y lo que se desconoce acerca de los efectos del consumo de cannabis en la conducta humana, incluyendo la cognición, la motivación y la psicosis (1).

Hace más de una década el consumo de determinadas drogas estaba asociado a la marginalidad. Hoy el consumo de cannabis forma parte del rito de la fiesta y, entre los jóvenes, que son los mayores consumidores de esta droga ilegal, la fiesta no es considerada un peligro sino una fuente de recreación y evasión. El cannabis es la droga ilegal más consumida y es aquella en la que se inician a la edad más temprana (2).

Hubo un cambio en la percepción de riesgo respecto al consumo de marihuana. Según datos de SEDRONAR: la prevalencia de vida de consumo de marihuana en los estudiantes de nivel medio en el año 2014 fue del 18.8% en los varones y 13.2% en las mujeres. La prevalencia de año baja al 11.8%, semejante al informe europeo. La prevalencia de consumo en el último mes fue de 7.6%. El dato que hay que considerar es que quedan por afuera todos aquellos jóvenes no escolarizados.

En EEUU la marihuana es la droga ilícita más comúnmente consumida: 22,2 millones de usuarios -prevalencia en el último mes-, de acuerdo con la encuesta del National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) año 2014. Las emergencias médicas relacionadas con marihuana se han incrementado. El Drug Abuse Warning Network (DAWN) estimó que en el 2011 hubo cerca de 456.000 consultas a unidades de emergencias en las cuales la marihuana estaba mencionada en la historia clínica, un 21% más que en el 2009 (3).

En Europa, el informe de EMCDDA refiere que los nuevos datos muestran asimismo una importancia creciente del cannabis en los sistemas de tratamiento de la drogodependencia en ese continente, habiendo aumentado el número de demandas de tratamiento. Este aumento debe entenderse en el contexto de la prestación de servicios y de las prácticas de derivación. Por ejemplo, en algunos países las derivaciones ordenadas por el sistema de justicia penal representan una alta proporción de los nuevos tratamientos. Además, estudios realizados en entornos de accidentes y de urgencias indican un aumento de los casos de problemas graves de salud asociados al consumo de productos de cannabis de alta potencia. En el contexto de la mayor disponibilidad de este tipo de productos, es evidente la necesidad de mejorar la supervisión de los problemas graves asociados a su consumo.

La prevalencia de vida de uso de cannabis en la población de 15 a 64 años fue del 23.3% y la prevalencia de

año baja al 5.7%, aumentando hasta un 11.7% cuando la población es de 15 a 34 años.

El cannabis es la droga que se incauta con más frecuencia, ya que supone 8 de cada 10 incautaciones en Europa, lo que refleja la prevalencia relativamente alta del consumo de esta droga (4).

La reciente aparición de cannabinoides sintéticos ha añadido una nueva dimensión al mercado de cannabis. En los últimos años se han detectado 130 cannabinoides sintéticos. Se sospecha que la mayor parte de estas sustancias se han fabricado en China. Cannabinoides sintéticos como K2 o Spice pueden producir reacciones graves e incluso mortales, mientras que otros cannabinoides producen efectos secundarios menos graves (dato obtenido por el sistema de alertas con que cuenta el Observatorio de Drogas de Europa, pero de importancia para la Argentina, aunque aún no se han informado decomisos).

Planta

Cannabis es una palabra de origen indoeuropeo, que nos llega a través del latín vulgar y que se traduce en castellano por cáñamo. Es un arbusto verde de hojas perennes, lobuladas, serradas y llamativas, sin apenas exigencias del suelo para su cultivo, y que desde hace miles de años se ha usado por su contenido en fibras vegetales susceptibles de ser hiladas y trabajadas para su uso en cordelería, cestería, elaboración de tejidos, pasta de papel, relleno de tapizados, carrocerías de coches, molduras, mechas de encendido, etc.

La planta es dioica, y, por tanto, con ejemplares machos y hembras. Éstas florecen con mayor fuerza, en forma de cogollos (inflorescencia tipo cima) con una polinización rica en aceites esenciales y resinosos. La planta puede alcanzar los seis metros de altura.

El contenido de cannabinoides depende de varios factores, como la parte de la planta, la variedad o genotipo de que se trate y el momento en que es recolectada. La mayor concentración de cannabinoides se encuentra en los brotes florecientes de la planta femenina o cogollos y en las hojas, mientras que las concentraciones son bajas en tallo, raíces y semillas.

La planta, originaria de las regiones próximas al subcontinente indostánico, se expandió discretamente hacia el Asia Central, la actual China y la Persia ancestral, hace no menos de 6000 años.

Existen tumbas mogoles de más de 4000 años de antigüedad donde se han encontrado semillas de cáñamo. Su uso fue muy probablemente medicamentoso o mágico. La verdadera extensión en su consumo comienza con la islamización progresiva de Asia y norte de África, desde los años de 1200 de la Era Común (DC). El cannabis llega a los países del occidente convencional europeo, fundamentalmente a través de la gente de mar. La prohibición musulmana de las bebidas alcohólicas favoreció indirectamente, en alguna forma, el consumo muy controlado del cannabis, no citado por el Corán como prohibido. Se le atribuyeron propiedades medicinales y curativas que, sin embargo, no fueron de uso generalizado. Existen

citas preciosas y poéticas en los textos persas del Gulistan (“El jardín de las Rosas”, de Saadi) y “Las Mil noches y una Noche” recopiladas por Haaram-al-Rashid (5).

Composición química

La marihuana es una mezcla de las hojas secas y trituradas y flores de la planta *Cannabis Sativa*. El principal agente psicoactivo en la marihuana, responsable de la mayoría de los efectos buscados por los usuarios, es el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC). El cannabis en su estado fresco contiene ácido tetrahidrocannabinólico, el cual luego se convierte en THC (6).

El THC se encuentra en la resina producida por las hojas y los brotes principalmente de la planta de cannabis hembra. Esta también contiene más de 500 componentes. Alrededor de 60 compuestos están químicamente relacionados con el THC: son los cannabinoides (7).

El cannabidiol (CBD), el cannabinol (CBN) o la tetrahidrocannabinivarina (THCV) tienen efectos distintos a los del THC, pero actúan también en el sistema nervioso central, algunos con efecto ansiolítico y sedante. El 11-Hydroxy-THC 11-Hydroxy- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (11-OH-THC) se produce cuando el cannabis está cocinado, pero no cuando se fuma; es el metabolito más activo del tetrahidrocannabinol y se produce cuando se ingiere, en su paso metabólico por el hígado. Es más potente que el THC y cruza la barrera hematoencefálica más rápidamente.

El contenido de THC en la planta es variable, entre un 3 a más de 20%. Esta diferencia cambió en las últimas décadas, aumentando la concentración a partir de la mejora en los cultivos y la manipulación genética de la planta.

Modos de uso

Existen diferentes formas de consumo por vía inhalatoria. Algunos usuarios fuman marihuana en cigarrillos armados, otros en pipas de metal o cerámica y pipas de agua, esta última forma logra una temperatura tal que solo extrae los cannabinoides y no aquellos productos nocivos que se generan con la combustión cuando es fumada en forma tradicional.

La marihuana también puede ser ingerida a través de té, brownies, galletitas, mezclada en tortas o diferentes comidas. Además, el hachís, que es una resina que se obtiene de las flores de cannabis hembra, contiene altas dosis de principios activos de marihuana, es fumado con tabaco o en pipas de agua. La concentración de THC es del 20% y en el aceite de hachís puede llegar al 60% según informes de la Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) del 2016.

Tiempo de acción

El efecto dura entre 2 y 6 horas; la velocidad de inicio depende de la forma de consumo. La vía inhalatoria tiene un efecto inmediato y la concentración en sangre y el SNC dependerá de la profundidad y frecuencia de inha-

laciones (pitadas). Cuando es por vía digestiva, el inicio de la acción es a los 30 minutos o más. Aquí la absorción es errática y la biodisponibilidad puede alcanzar tan sólo el 5 al 10%.

Posterior a la absorción, los niveles plasmáticos del THC disminuyen rápidamente, se produce una redistribución multicompartmental. Circula unido a proteínas en un porcentaje del 90%, lo que explica por qué sólo una pequeña proporción de THC pasa al SNC.

Los cannabinoides son muy liposolubles y por ello se unen a la grasa corporal, lo que provoca una prolongación de sus efectos y su acumulación en el organismo. Otros depósitos son el pulmón y el hígado. Por ser liposolubles, atraviesan la barrera placentaria y se acumulan en la leche materna (hasta 8 veces más que en el plasma).

La semivida de eliminación del THC es de 25-36 horas, prolongada debido a que presenta circulación entero hepática, que facilita el reingreso de los cannabinoides al organismo, y la existencia de la acumulación en tejidos grasos, debido a la elevada liposolubilidad de los cannabinoides. Un 80% se elimina a través de las heces y un 20% en la orina como metabolitos (8).

Tras el consumo de un cigarrillo de marihuana puede detectarse el metabolito de THC en orina (orina positiva) durante una semana. En los consumidores crónicos puede ser positiva hasta más de un mes después de dejar de consumir.

Mecanismo de acción

Los cannabinoides se unen a receptores cannabinoides, CB1 y CB2. Estos receptores se localizan en la membrana celular y están acoplados a la proteína G como sistema de transducción.

El receptor CB1 se encuentra ampliamente distribuido en el sistema nervioso central y en menor densidad en el sistema nervioso periférico, mientras que el receptor CB2, de localización fundamentalmente periférica, se distribuye principalmente en las células del sistema inmunológico. Los endocannabinoides son compuestos endógenos que se sintetizan a demanda a partir de los fosfolípidos de membrana y su precursor es el ácido araquidónico. Se sintetizan y liberan en las neuronas post-sinápticas y se unen a receptores pre-sinápticos, de esta forma modulan la excitabilidad neuronal. A través de la neurotransmisión glutamatérgica, gabaérgica, así como dopaminérgica.

Los endocannabinoides (como la anandamida) podrían estar implicados en diferentes funciones como el aprendizaje, la memoria, las emociones, el refuerzo, la ingesta de comida, la neuroprotección, el dolor y la conducta motora, entre otras (9, 10).

El THC actúa sobre el sistema cerebral de recompensa, que incluye, entre otras, el área ventral tegmental, el núcleo accumbens y la corteza prefrontal. Como la mayoría de drogas de abuso, aumenta la liberación de dopamina en el núcleo accumbens.

Una nueva investigación proporciona una visión más detallada de la estructura del receptor de cannabinoides humanos (CB1). Estos hallazgos proporcionan informa-

ción clave sobre cómo los cannabinoides naturales y sintéticos, incluyendo el tetrahidrocannabinol (THC), se unen al receptor CB1 para producir sus efectos. La investigación fue financiada por el Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (NIDA). Estos nuevos conocimientos son fundamentales considerando los posibles usos terapéuticos de la marihuana y sus compuestos cannabinoides.

Las moléculas que se dirigen a los receptores CB1 pueden ser muy promisorias en el tratamiento de una variedad de condiciones tales como dolor, obesidad, enfermedades de las células nerviosas y trastornos por uso de sustancias. La directora del NIDA, Nora D. Volkow, dijo: *"Entender cómo estos productos químicos se unen al receptor CB1 ayudará a guiar el diseño de nuevos medicamentos y proporcionar una visión de la promesa terapéutica del sistema cannabinoide del cuerpo"*.

Los investigadores utilizaron un producto químico específico, AM6538, para inactivar y cristalizar el receptor CB1. A continuación, calcularon la estructura tridimensional del complejo CB1-AM6538 a través de cristalografía, que determina la forma molecular del complejo.

El modelo se usó, por ejemplo, para calcular cuánto tiempo cada cannabinoide estuvo unido al receptor CB1, proporcionando así idea sobre los mecanismos por los que algunos productos químicos producen efectos de mayor duración. Constataron que el receptor CB1 consta de múltiples sitios de unión y canales iónicos. Esta estructura compleja permitirá a los químicos diseñar diversos compuestos que se dirigen específicamente a porciones del receptor para producir los efectos deseados (11).

Efectos clínicos

La mayor parte de los estudios sobre el efecto agudo de la marihuana se realizan como estudios experimentales, mientras que los efectos crónicos se evalúan en su mayoría en los hallazgos de estudios de consumidores de cannabis a los que se ha seguido a lo largo de los años. Estos estudios observacionales no controlados tienen las limitaciones metodológicas de los estudios de este tipo: no pueden controlar variables como factores genéticos, psicológicos y sociales previos al inicio del consumo de cannabis.

Efectos agudos

Dependerán de múltiples factores como la dosis, concentración de THC, forma de administración, personalidad del usuario, experiencias previas, y del contexto en que se consuma, entre otros.

La mayoría de los usuarios experimentan euforia y relajación. Se la considera un alucinógeno leve, con efecto depresor, produce desinhibición semejante al alcohol, sequedad en boca y garganta, taquicardia, inyección conjuntival, aumento del apetito. Puede aparecer incoordinación de movimientos y alteración del equilibrio. Se conoce una alta densidad de receptores CB1 en ganglios de la base y cerebelo. Cuando se realizan pruebas el THC causa empeoramiento en la respuesta de test de control

de motricidad fina. El THC disminuye la liberación de GABA en la sustancia nigra resultando en la inhibición del movimiento, que se observa en estos pacientes.

Existe una alteración en la percepción del tiempo y distancia, lo que aumenta la probabilidad de accidentes al conducir vehículos.

Los efectos adversos no deseados más frecuentes son los ataques de pánico, particularmente se observa en aquellos pacientes que ingirieron la marihuana desconociendo haberlo hecho.

Pueden darse cuadros de alucinaciones, incluso psicosis tóxica inducida, en particular en el consumo de altas dosis y alto contenido de THC. Estos efectos son temporales, diferentes y distinguibles de los desórdenes psicóticos crónicos como esquizofrenia. Como cuadros psicóticos clásicos, sí podrían asociarse en aquellos usuarios vulnerables a enfermedades psiquiátricas.

La marihuana afecta significativamente el juicio, la coordinación motora y el tiempo de reacción, y los estudios han encontrado una relación directa entre la concentración de THC en sangre y la capacidad de conducir vehículos (12).

Se observan signos de empeoramiento de la memoria reciente, la atención y otras funciones cognitivas. El uso de cannabis puede afectar las funciones cognitivas, desde la coordinación motora básica hasta la complejidad de las funciones ejecutivas, como la capacidad de planificar, organizar, resolver problemas, tomar decisiones, recordar y controlar las emociones y comportamiento. Estos déficits difieren en severidad dependiendo de la cantidad, la edad de inicio y la duración del consumo de marihuana. Comprender cómo el uso de cannabis afecta las funciones ejecutivas es importante para el personal de salud, ya que los consumidores con trastornos cognitivos relacionados con el cannabis presentan mayor riesgo de recaídas durante el tratamiento (13).

Existen efectos en el SNC que pueden persistir pero no son permanentes, como trastornos en el sueño, alteraciones en el aprendizaje y la coordinación motora.

Es poco frecuente pero puede causar cuadros de delirium; son cuadros clínicos transitorios y limitados en el tiempo, pero recurrentes en sucesivas exposiciones al tóxico. Desde 2009, el uso de cannabinoides sintéticos (SC) ha surgido como una creciente amenaza para la salud pública en los Estados Unidos (cuadros de delirium asociado o no con convulsiones). Se han notificado varios brotes de toxicidad inesperada y severa relacionados con el uso de SC desde 2012 (14).

La Asociación Americana de Toxicología de EEUU realizó en este año alertas sobre nuevos cannabinoides sintéticos con una acción agonista fuerte sobre los receptores CB1 y CB2 en contraste con el agonismo parcial sobre los CB1 del THC. Dato no menor a tener en cuenta, dado que es un mecanismo de acción diferente: los cannabinoides sintéticos no son marihuana sintética, el cuadro clínico será diferente. No existen reportes aún en Argentina, pero su uso se está extendiendo en Europa y EEUU, siendo probable la aparición de los mismos. Se los describe con nombres como Spice, K2 entre otros. Los cuadros descriptos son: agitación, depresión del SNC,

convulsiones, algunos pacientes con síntomas cardiovascularmente como taquicardia, bradicardia e hipotensión. Estos cannabinoides no se detectan en orina como el THC. El tratamiento serán las medidas de soporte y para la agitación o convulsiones el uso de benzodiazepinas endovenosas como el lorazepam (15).

Efectos crónicos (acumulativos por el uso repetido)

Muchos estudios describen que el uso crónico de marihuana podría ser un factor facilitador para el consumo posterior de otras sustancias.

Está demostrado que cuanto más precozmente se inicia el uso, aumentan entre cuatro y siete veces más las probabilidades de desarrollar un trastorno por uso de marihuana comparado con el uso en los adultos (16).

Respecto al uso crónico el consumo de marihuana puede llevar al usuario a un consumo problemático, que en casos graves toma la forma de adicción. Datos recientes sugieren que el 30% de los usuarios de marihuana pueden tener cierto grado de trastorno por uso de marihuana (17).

La dependencia se evidencia por la *down-regulation* en la producción de sus propios cannabinoides endógenos y los síntomas que aparecen con la suspensión brusca del consumo, reportados por los usuarios como irritabilidad, dificultades en el sueño, cambios en el humor, disminución del apetito, *craving*, síntomas físicos de disconfort. El pico máximo es a la semana y se reducen alrededor de la segunda semana.

Estimar cuál es la cantidad de personas adictas a la marihuana es difícil, pero sí se ha estimado que el porcentaje es del 9% y sube al 17% en los que se iniciaron en la adolescencia temprana.

Estudios en animales y también cada vez más en humanos demuestran que el uso en edades tempranas puede desarrollar cambios a largo plazo o incluso permanentes en el cerebro (18).

Los estudios de imágenes cerebrales en humanos son controvertidos, algunos sugieren que el uso en adolescentes provoca alteraciones en la conectividad interhemisférica, y reducción del volumen cerebral de áreas involucradas con funciones ejecutivas como aprendizaje, memoria y control de los impulsos, en comparación con los no consumidores de THC. Otros estudios no encuentran diferencias estructurales entre usuarios y no usuarios (19, 20, 21).

Los estudios funcionales sugieren que puede causar empeoramiento en las pruebas cognitivas; el grado del deterioro dependerá de la edad de inicio, con qué frecuencia es consumida y por cuánto tiempo es usada.

Los trastornos en la memoria están asociados a que el THC altera cómo es procesada la información en el hipocampo, región encargada de la formación de la memoria.

El sistema cannabinoide es sabido que juega un rol importante en promover la formación de sinapsis durante el desarrollo temprano del cerebro y en la adolescencia en la etapa de poda en la que se redefinen las interconexiones neuronales.

El síndrome amotivacional, estudiado primero por Richard H. Schwartz, caracterizado por abulia, apatía,

pasividad, indiferencia o irritabilidad, dificultad en mantener la atención y fatiga, se asoció al uso crónico de marihuana. Muchos estudios desestiman que esa sea la causa del síndrome y lo asocian con la personalidad y la conducta del individuo más que con el consumo en sí mismo.

Respecto al uso durante el embarazo: en un meta-análisis publicado en febrero del 2016, se revisó el efecto del consumo de marihuana en la madre y el neonato. Se incluyeron 24 estudios en la revisión. Los resultados demostraron que las mujeres que utilizaban cannabis durante el embarazo tuvieron un aumento en las probabilidades de desarrollar anemia (OR 1,36; IC del 95%: 1,10 a 1,69) en comparación con las mujeres que no consumieron cannabis durante el embarazo. Los neonatos expuestos al cannabis intrauterino tuvieron un menor peso al nacer que los no expuestos (OR = 1,77; IC 95%: 1,04 a 3,01). También se evidenció que los expuestos requirieron más observación en unidades de cuidados intensivos que los no expuestos durante el embarazo (OR = 2,02; 1,27 a 3,21). Concluye que el uso de cannabis durante el embarazo puede aumentar los resultados adversos para las mujeres y sus recién nacidos. Dado que cada vez es más aceptado el consumo de cannabis sería de importancia la educación sanitaria a las embarazadas y al personal de salud, como se realiza con el tabaco y el alcohol (22).

Efecto cardiovascular

Existe poca evidencia aún pero hay reportes que advierten que el riesgo de una persona de sufrir un evento coronario agudo dentro de la hora de fumar marihuana aumenta cinco veces respecto a su riesgo habitual (23). En parte se explicaría por el aumento de la TA la FC y la disminución de la capacidad de transporte de oxígeno por la hemoglobina, por la presencia de carboxihemoglobina.

Estudios en ratas demuestran que la exposición a humo de segunda mano (SHS) de marihuana empeora sustancialmente las funciones endoteliales hasta por 90 minutos, más prolongado que en el tabaco. Los hallazgos son similares a los efectos cardiovasculares del tabaco (24).

Efecto pulmonar

Como el tabaco es un irritante de las vías aéreas, puede provocar tos. La temperatura en que se produce la combustión es mayor que con el tabaco, con la producción de sustancias tóxicas para el pulmón. También se alcanzan niveles iguales o mayores de carboxihemoglobina por el monóxido de la combustión. El uso crónico produce aumento de la resistencia de la vía aérea, puede producir enfisema y síntomas de bronquitis crónica. Reduce la respuesta inmunitaria pulmonar, con la consiguiente predisposición a infecciones, incluyendo neumonías.

Efecto cancerígeno

Aunque el humo de marihuana contiene sustancias carcinogénicas, producto de la combustión, no hay evidencia concluyente que demuestre una asociación del uso de marihuana con el cáncer de pulmón (25).

Algunos estudios han podido demostrar la asociación entre el uso de marihuana en la adolescencia y un incre-

mento en el riesgo de desarrollar una forma agresiva de cáncer testicular, que afecta predominantemente a los varones adultos jóvenes (26, 27).

Efecto endócrino y reproductor

El THC disminuye la secreción de hormonas sexuales, con una reducción de la secreción de testosterona y del número y la motilidad de los espermatozoides. En mujeres, el consumo de cannabis produce una reducción del ciclo menstrual, niveles elevados de prolactina que pueden asociarse a la aparición de galactorrea, y menores niveles de andrógenos. Estos son efectos que podrían explicar la reducción de la fertilidad, aunque no ha podido demostrarse definitivamente (28).

Se describe también un síndrome de hiperemesis con el uso crónico, un síndrome caracterizado por náuseas, vómitos y dolor abdominal en forma recurrente con la compulsión por baños calientes, que como está descrito, alivian los síntomas digestivos. Se describe con mayor frecuencia en hombres y en particular en horas de la mañana (29).

El mecanismo de la hiperemesis cannabinoide es desconocido. Se especula que ocurrirían cambios en la función de los receptores cannabinoide, particularmente en el hipotálamo encargados de la regulación de la temperatura corporal y el sistema digestivo, pero se requiere de mayor investigación para establecer un vínculo. El tratamiento del síndrome es el cese del consumo, la rehidratación y el uso de fármacos antieméticos. Si los síntomas persisten después del cese del cannabis, puede sugerir un diagnóstico alternativo. Dada la alta prevalencia actual de abuso de cannabis, el equipo de salud debe conocer este síndrome que se subdiagnostica.

¿Qué dice la evidencia sobre los riesgos de consumo ocasional y regular de cannabis? (30)

El consumo ocasional de cannabis puede duplicar aproximadamente el riesgo de un accidente automovilístico, si los usuarios conducen mientras están intoxicados (31).

El riesgo es menor que el riesgo de conducir bajo el efecto del alcohol, pero sigue siendo una preocupación

para la salud pública. El riesgo aumentará si los conductores usan alcohol y cannabis (32).

El uso regular del cannabis, especialmente por parte de los jóvenes, puede producir un síndrome de dependencia. Los riesgos son mayores (1 de cada 6) si el inicio del consumo fue en la adolescencia (33).

Los jóvenes que presentan trastornos por dependencia tienen mayor riesgo de desarrollar, por ejemplo, cuadros de ansiedad, depresión o desórdenes psicóticos, como así también problemas en la escolaridad y el empleo (34).

El debate que continúa es si el consumo regular es la causa que contribuye para esos resultados, o si esto se explica por la preexistencia de vulnerabilidad a enfermedades psiquiátricas por parte de los usuarios.

En la década de 1970, la disminución de las percepciones de los riesgos del uso de cannabis se visualizó como un incremento en el uso en los estudiantes medios y universitarios; en esa época el uso recreacional o médico era ilegal. Investigaciones recientes en el estado de Colorado demuestran un consumo creciente desde la legalización del uso médico. Después del año 2009, la proporción de adolescentes que creían que el consumo de cannabis era de riesgo disminuyó y las tasas de abuso y dependencia de cannabis han aumentado (35, 36).

Un desafío educativo importante ha sido encontrar formas efectivas y creíbles de encarar la prevención sobre los riesgos y efectos adversos del consumo en los adolescentes (37).

Es una obligación desde nuestro lugar pensar en futuras investigaciones respecto al impacto que tendría la legalización en la percepción de riesgo y en el aumento en el consumo por parte de los adolescentes. Si esto ocurriera, se deberían arbitrar adecuadamente los medios para regular la venta, prohibir la publicidad y que el costo sea alto para evitar el inicio temprano. Iguales consideraciones que deberían tomarse con el alcohol, principal causa de consumo problemático en nuestro país ■

Referencias bibliográficas

- Nora D. Volkow, MD; James M. Swanson, PhD; A. Eden Evins, MD; et al. Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. *JAMA Psychiatry*. 732016;(3):292-297.
- © Ministerio de Sanidad y Política © Secretaría General de Política Social Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas Informes de la Comisión Clínica. Cannabis NIPO: 351-09-054-8 ISBN: 978-84-920522-5-7. Actualización y Revisión del informe nº 1, Cannabis (2006)
- Rockville, MD: Behavioral Health Trends in the United States: Results from the 2014 Center for Behavioral Health Statistics and Quality (CBHSQ). National Survey on Drug Use and Health. Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2015. *HHS Publication* No. SMA 15-4927, NSDUH Series H-50.
- Informe Europeo sobre Drogas. Tendencias y Novedades. Observatorio Europeo de Drogas y de Toxicomanías (EMCDDA). Año 2015.
- © Ministerio de Sanidad y Política © Secretaría General de Política Social delegación del gobierno para el plan nacional sobre drogas Cannabis II. Informes de la Comisión NIPO: 351-09-054-8 ISBN: 978-84-920522-5-7 Actualización y Revisión del informe nº 1, Cannabis (2006).
- Baker PB, Taylor BJ, Gough TA. (Jun 1981), The tetrahydrocannabinol and tetrahydrocannabinolic acid content of cannabis products, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 33 (6): 369-72.7. Nora D. Volkow, M.D. Director National Institute on Drug Abuse.
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *ClinPharmacokinet*. 2003; 42:327-60.
- Pertwee R. receptors and pharmacodynamics: natural and synthetic cannabiniods and endocannabinoids. Guy G.W , Whittle B.A, Robson P.J, editors. The medicinal uses of Cannabis and cannabinoids. London: Pharmaceutical Press. 2004; 103-117.
- Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*. 2004; 47(1):345-58.
- Hua, Alexandros Makriyannis. Structure of primary cannabinoid receptor is revealed. Findings give insight into designing safe and effective cannabinoid medications. Centro de Descubrimiento de Medicamentos de la Northeastern University de Boston et al. NIH. Turning Discovery Into Health® October 2016.
- Hartman RL, Brown TL, Milavetz G, et al. Cannabis effects on driving lateral control with and without alcohol. *Drug Alcohol Depend*. 2015; 154:25-37.
- Rebecca D. Crean, PhD, Natania A. Crane, BA, and Barbara J. Mason, PhD An Evidence-Based Review of Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use on Executive Cognitive Functions. *J Addict Med* 2011;5:1-8.
- Michael D. Schwartz, MD; Jordan Trecki, PHD; Laura A. Edison, DVM, MPH; Alaina R. Steck, MD; Justin K. Arnold, DO; Roy R. Gerona, PHD A Common Source Outbreak of Severe Delirium Associated With Exposure to the Novel Synthetic Cannabinoid ADB-PINACA. *J Emerg Med*. 2015;48(5):573-580.
- [Internet] Disponible en: <http://www.aapcc.org/alerts/synthetic-cannabinoids/>.
- Hasin DS, Saha TD, Kerridge BT, et al. Prevalence of Marijuana Use Disorders in the United States Between 2001-2002 and 2012/2013. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72(12):1235-1242.
- Winters KC, Lee C-YS. Likelihood of developing an alcohol and cannabis use disorder during youth: Association with recent use and age. *Drug Alcohol Depend*. 2008; 92(1-3):239-247.
- Nora D. Volkow, M.D. Director National Institute on Drug Abuse. NIH Publication Number 16-3859, Revised August 2016.
- Pagliaccio D, Barch DM, Bogdan R, et al. Shared Predisposition in the Association Between Cannabis Use and Subcortical Brain Structure. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(10):994-1001.
- Batalla A, Bhattacharyya S, Yücel M, et al. Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PLoS One*. 2013;8(2):e55821.
- Filbey FM, Aslan S, Calhoun VD, et al. Long-term effects of marijuana use on the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(47):16913-16918.
- J K L Gunn, C B Rosales, et al Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6:e009986.
- Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering Myocardial Infarction by Marijuana. *Circulation*. 2001;103(23):2805-2809.
- Wang et al Vascular Impairment by Marijuana Second-hand Smoke. *Journal of the American Heart Association* 20165:e003858.
- Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, et al. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2006; 15(10):1829-1834.
- Lacson JCA, Carroll JD, Tuazon E, Castela EJ, Bernstein L, Cortessis VK. Population-based case-control study of recreational drug use and testis cancer risk confirms an association between marijuana use and nonseminoma risk. *Cancer*. 2012; 118(21):5374-5383.
- Daling JR, Doody DR, Sun X, et al. Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors. *Cancer*. 2009;115(6):1215-1223.
- Ranganathan M, Braley G et al. The effects of cannabinoids on serum cortisol and prolactin in humans. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2008; Dec 16.
- Allen et al Gut 2004;53:1566-70- Sontineni et al *World J Gastroenterology* 2009;15:1264-6- Simonetto et al. *Mayo Clin Proc* 2012;87:114-9.
- Wayne Hall And Katherine Morley Possible causes and consequences of reduced perceptions of the risks of using cannabis. *Clinical Toxicology* (2015), 53, 141-142.
- Asbridge M, Hayden JA, Cartwright J. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344:14-17.
- Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 2009; 374:1383-1391.
- Anthony J. The epidemiology of cannabis dependence . In: Roffman R ,Stephens R, eds. Cannabis Dependence: Its Nature, Consequences and Treatment. Cambridge: Cambridge University Press; 2006:58-105.
- Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 2014; 370:2219-2227.
- Johnston L, O ' Malley P, Bachman J. 1994. National survey results on drug use from the Monitoring the Future Study, 1975-1993. College students and young adults Rockville, MD: National Institute on Drug Abuse.
- Schuermeier J , Salomonsen-Sautel S , Price RK , Balan S , Thurstone C , Min S , Sakai JT . Temporal trends in marijuana attitudes, availability and use in Colorado compared to non-medical marijuana states:2003-11. *Drug Alcohol Depend* 2014; 140:145-155.
- Caulkins JP , Pacula RL , Paddock S , Chiesa J. What we can – and cannot – expect from school-based drug prevention . *Drug Alcohol Rev* 2004; 23:79- 87.