

RIESGOS DEL CANNABIS

Rodrigo Rebajille
Siquiatra

Efectos fisiológicos in vivo o in vitro del THC¹

Para comenzar, es necesario aclarar que los efectos son “dosis dependientes”, es decir que su intensidad tiene una relación directa con la concentración. Además, en algunos casos puede tener un efecto “bifásico”, eso quiere decir que a distintas concentraciones los efectos son diferentes, como es el caso de los síntomas ansiosos en donde a bajas dosis el THC se comporta como ansiolítico y a dosis altas ansiógeno.

Algunos efectos reconocibles y estudiados son:

1- Psiquis y percepción: Fatiga, euforia, sensación de bienestar, disforia (sensación de malestar), ansiedad, reducción de la ansiedad, despersonalización (sensación de estar “fuera de sí”), aumento en la percepción sensorial, intensificación de las experiencias sexuales, alucinaciones, alteración en la percepción del tiempo, gatilla episodios psicóticos agudos y empeora los existentes, sueño.

El uso agudo de la marihuana altera el aprendizaje, memoria y empeora el rendimiento cognitivo y memoria. Fumar y estudiar no es una buena idea y no lo recomendamos.

2- Cognición y rendimiento psicomotor: Pensamiento fragmentado, aumento de la creatividad, alteraciones en la memoria, marcha inestable, ataxia (descoordinación de movimientos), lengua traposa, debilidad. Disminución de la capacidad de contracción pupilar frente a estímulos.

Este tipo de efectos son los que hacen incompatible el consumo de cannabis con manejar automóviles.

3- Sistema nervioso: Analgesia, relajación muscular, estimulación del apetito, vómitos, antiemesis (inhibe el vómito), neuroprotector en isquemia e hipoxia (el THC protege al cerebro frente a situaciones donde no llegue el suministro de oxígeno de forma adecuada).

4- Disminución de la temperatura corporal. Por eso a veces da frío cuando fumamos.

5- Sistema cardiovascular: Taquicardia, aumento del gasto cardíaco, aumento de la demanda de oxígeno, vasodilatación (aumento del calibre de los vasos sanguíneos), hipotensión ortostática (baja la presión cuando me pongo de pie), hipertensión (estando en posición horizontal), inhibición de la agregación plaquetaria (mecanismo de coagulación).

6- Ojos: Inyección conjuntival (ojos rojos), disminución del flujo de lágrimas (ojo seco), disminución de la presión intraocular (es por eso que es un tratamiento eficaz en casos de glaucoma).

7- Sistema respiratorio: broncodilatación.

8- Sistema gastrointestinal: Disminución en la salivación y boca seca, disminución de movimientos peristálticos intestinales (movimientos propios del intestino para el paso de la comida) y disminución del vaciamiento gástrico (paso del contenido gástrico al intestino).

9- Sistema endocrino: Disminución del conteo de espermios en pacientes con gran consumo, disminución transitoria de prolactina (su principal función es la secreción de leche en la mujer) y hormona luteinizante (controla la liberación de testosterona en el hombre y la ovulación en la mujer), aumento transitorio de niveles plasmáticos de cortisol, aumento de grelina y leptina (moduladores del apetito), disminución del péptido YY (modulador del apetito entre otras cosas). Hay evidencia, aunque no concluyente, respecto a la infertilidad y alteración del ciclo menstrual.

10- Sistema inmunológico: Potencial inmunoestimulador, anti inflamatorio (disminuye las citokinas pro inflamatorias) y anti alérgico.

11- Desarrollo fetal: Acortamiento del embarazo, evidencia inconsistente de bajo peso al nacer, alteraciones en el rendimiento cognitivo y desarrollo cerebral del feto. Asociación con uso de marihuana durante el embarazo y bajo rendimiento escolar.

12- Material genético y cáncer: Potencial actividad antineoplásica, inhibición en la síntesis de ADN, ARN y proteínas.

13- Hígado: Podría aumentar el riesgo de cirrosis e hígado graso en pacientes portadores de hepatitis C con consumo importante.

Toxicidad

No existen registros de dosis letales en humanos. En ratas es entre 800-1900 mg/Kg de THC de acuerdo al sexo y grupo. En perros no hubo casos fatales con dosis de hasta 3000mg/Kg así como tampoco 9000mg/Kg en monos¹³.

Consideremos que un pito de marihuana contiene 1 gramo (un buen pito) a una concentración del 20% de THC (pito fuerte) que el fumador es experimentado (absorbe un 35% del THC) y pesa 70 kilos (flaco para el promedio chileno) se necesitarían entre 800 y 1900 pitos para alcanzar la dosis letal en ratas.

Efectos de uso a largo plazo

1- Dependencia: Entendemos como dependencia el desarrollo de tolerancia, la existencia de un síndrome de abstinencia y un patrón de consumo compulsivo. Se define por sensación de angustia, resultado del cúmulo de problemas recurrentes que tiene una persona por una falta de control sobre el consumo de cannabis continuado, a pesar de los daños que esta forma de consumo supone³⁸. Del total de usuarios de cannabis se estima que 1 de cada 10 (10%) consumidores de marihuana sufrirá dependencia, y 1 de cada 6 (16%) de los consumidores que iniciaron en la adolescencia^{16, 38}. En comparación, los riesgos de dependencia hacia otras sustancias son de 32% para nicotina, 23% para heroína, 17% cocaína, 15% alcohol y 11% para estimulantes. Se entiende además, que las consecuencias sociales y a la salud derivadas de la dependencia a la marihuana son probablemente menos severas que aquellas reportadas en personas con dependencia a alcohol u opioides¹⁶.

2- Tolerancia: La tolerancia al THC está bien documentada mostrando que a medida que consumimos marihuana de manera continuada, nuestro organismo habitúa su comportamiento a la nueva sustancia, requiriendo mayores dosis si se desea sentir el mismo efecto antes experimentado¹⁴. Aún no se tiene muy claro el mecanismo a través del cual se produce la tolerancia al THC, pero se piensa que puede deberse a la regulación a la baja de receptores CB1¹⁴.

3- Abstinencia: En consumidores recreacionales crónicos que dejan de consumir de manera repentina presentan en general molestias como ansiedad, irritabilidad, tensión física, falta de ánimo y falta de apetito, durante aproximadamente 28 días, siendo más pronunciado los primeros 10¹⁵. Se ha observado que pequeñas dosis orales de THC pueden ayudar a reducir o aliviar las molestias del síndrome de abstinencia⁴⁰.

4- Sistema respiratorio: Existen mayores síntomas respiratorios en pacientes usuarios de cannabis tales como sibilancias ("le silba el pecho"), producción de esputo (pollos) y tos crónica¹⁷. Además existe compromiso de la función inmunológica (defensas) del sistema respiratorio con aumento del riesgo de infecciones respiratorias¹⁸. El humo de la marihuana contiene los mismos carcinógenos que el tabaco y algunos de ellos en mayores concentraciones¹⁹.

5- Sistema cardiovascular: Existe evidencia que el uso crónico de marihuana podría aumentar el riesgo de patologías cardiovasculares como angina o infarto.

6- Función cerebral.

a) Rendimiento cognitivo (lo cognitivo se refiere al procesamiento de información, como la atención, memoria, resolución de problemas, etcétera): No es claro que existan disminuciones persistentes en el rendimiento cognitivo de usuarios adultos de marihuana ya que la evidencia es dividida²⁰, existiendo estudios que sugieren un daño permanente a pesar de la abstinencia²¹ y otros que no encuentran diferencia en el rendimiento cognitivo luego de un mes de discontinuado el uso²². La evidencia además sostiene que la discapacidad cognitiva, y la persistencia de esta dependería de la frecuencia y duración del consumo, el tiempo de abstinencia y la edad a la cual se inicial el uso²³. En el caso de los adolescentes, es importante mencionar que las últimas publicaciones enfatizan que éstos son particularmente vulnerables a los efectos adversos de la cannabis debido a que la adolescencia es un período crítico del neurodesarrollo susceptible a los cannabinoides externos²⁴. Se ha descrito en estudios que mientras más temprano el uso de marihuana, mayor el compromiso cognitivo²⁵.

b) Estructura y función cerebral: Se ha encontrado menor actividad en las regiones implicadas en la memoria y atención en usuarios crónicos luego de 28 días de abstinencia²⁶. Se han reportado además cambios estructurales en el hipocampo, corteza prefrontal y cerebelo, sin embargo no se han realizado estudios que correlacionen dichos cambios con una disminución del rendimiento cognitivo.

7- Cannabis y salud mental:

a) Cannabis y psicosis/esquizofrenia: El riesgo de presentar síntomas psicóticos o bien diagnósticos psicóticos se incrementa al doble en adultos jóvenes que son usuarios de cannabis de forma importante²⁹. En el caso de la esquizofrenia si bien no existe una relación causal, la evidencia sugiere que en pacientes jóvenes con un uso importante de marihuana, que además son vulnerables a episodios psicóticos (por diversos factores genéticos y ambientales), presentarían un episodio psicótico aproximadamente 2 años antes que si nunca hubiese utilizado la planta³⁰. Además existe una mayor posibilidad de desarrollar esquizofrenia en pacientes usuarios de cannabis, en donde si bien esta no es una relación causal (la esquizofrenia no está causada por el consumo de marihuana) sí es un factor de riesgo³¹. Esto es especialmente importante en personas que tienen factores de riesgo previos, como por ejemplo antecedentes de parientes de primer grado portadores de la enfermedad. También es necesario mencionar que este riesgo depende de la edad en la que se inicia el uso siendo, mayor al iniciarse en la adolescencia comparado con la adultez³².

b) Cannabis y trastornos afectivos: No existe evidencia concluyente para establecer relación entre uso de cannabis y trastornos afectivos¹⁶.

c) Cannabis y trastorno bipolar: Existe evidencia que asocia el uso de marihuana con un aumento de sintomatología maníaca en pacientes bipolares³³.

d) Cannabis y suicidio: Es poco probable que el uso de marihuana tenga un efecto importante en el riesgo de suicidio consumado, ya sea de forma directa o como consecuencia de trastornos de salud mental secundarios a su uso³⁴.

Marihuana y consumo adolescente:

El cerebro es un órgano dinámico, lo que significa que está en constante cambio, concepto que se conoce como “plasticidad neuronal”. El sistema endocanabinoide cumple un rol regulatorio en el control de esta plasticidad neuronal así como también la sinaptogénesis (generación de nuevas sinapsis) y “poda sináptica” (concepto que explicaremos a continuación)³⁵.

Durante la adolescencia (así como también la niñez) ocurren importantes eventos tanto morfológicos como bioquímicos en el desarrollo neurológico. Uno de ellos es la “poda sináptica” que se refiere al mecanismo mediante el cual, a grandes rasgos, se conservan las conexiones neuronales (sinapsis) que ocupamos y se eliminan aquellas que no³⁶. Como se explicó anteriormente, el sistema endocanabinoide cumpliría un rol modulador en este proceso y su activación por elementos externos (marihuana) interferiría en dicha función³⁵.

Esta interferencia en el neurodesarrollo normal tendría consecuencias en la vida adulta. Se ha descrito que existe una asociación entre el consumo adolescente de marihuana y efectos adversos durante la vida adulta tales como: antecedente de deserción escolar, dependencia a cannabis y otras drogas, episodios depresivos, intentos suicidas y dependencia del sistema de salud³⁷. Asimismo, en pacientes con antecedente de consumo adolescente se han encontrado alteraciones en el rendimiento cognitivo, función ejecutiva, memoria y otros²³⁻²⁴⁻²⁵.

¹ Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42 (4): 327-360.

² Agurell, S, Halldin, M, Lindgren, J-E, et al (1986). Pharmacokinetics and metabolism of 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacological Reviews*, 38, 21-43.

³ Maykut, MO (1985). Health consequences of acute and chronic marijuana use. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 9, 209-238.

⁴ Wall ME, Sadler BM, Brine D, et al. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol, in men and women. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34 (3): 352-63.

- ⁵ Johansson E, Halldin MM, Agurell S, et al. Terminal elimination plasma half life of delta 1-tetrahydrocannabinol (delta 1-THC) in heavy users of marijuana. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37 (3): 273-7.
- ⁶ Blacklard C, Tennes K. Human placental transfer of cannabinoids (letter). *N Engl J Med* 1984; 311: 797.
- ⁷ Hutchings DE, Martin BR, Gamagaris Z, et al. Plasma concentrations of delta-9-tetrahydrocannabinol in dams and fetuses following acute or multiple prenatal dosing in rats. *Life Sci* 1989; 44 (11): 697-701.
- ⁸ Abrams RM, Cook CE, Davis KH, et al. Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol in pregnant sheep and fetus after inhalation of smoke from a marijuana cigarette. *Alcohol Drug Res* 1985-1986; 6: 361-9.
- ⁹ Law B, Mason PA, Moffat AC, et al. Forensic aspects of metabolism and excretion of cannabinoids following oral ingestion of cannabis resin. *J Pharm Pharmacol* 1984; 36 (5): 289-94.
- ¹⁰ Ellis Jr GM, Mann MA, Judson BA, et al. Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38 (5): 572-8.
- ¹¹ Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol*. 2013; 64: 21-47.
- ¹² Macdonald K, Pappas K. Why not pot? A review of the brain-based risks of cannabis. *Innov Clin Neurosci*. 2016; 13 (3-4): 13-22.
- ¹³ Thompson GR, Rosenkrantz H, Schaeppi UH, et al. Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 1973; 25 (3): 363-72.
- ¹⁴ Lichtman A, Martin B. Cannabinoid tolerance and dependence. *Handb Exp Pharmacol*. 2005, 168; 691.
- ¹⁵ Budney A, Hughes J. The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiat*. 2006, 19; 233.
- ¹⁶ Hall W, Degenhardt L. The adverse effects of chronic cannabis use. *Drug Test Analysis*. 2014, 6, 39-45.
- ¹⁷ J Tetrault, K Crothers, B Moore, R Mehra, J Concato, D Fiellin. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: A systematic review. *Arch Intern Med*. 2007, 167, 221.
- ¹⁸ D Tashkin, G Baldwin, T Sarafan, S Dubinett, MD Roth. Respiratory and immunologic consequences of marijuana smoking. *J Clin Pharmacol*. 2002, 42, 71S.
- ¹⁹ D Moir, W Rickert, G Levasseur, Y Larose, R maertens, P White et al. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produces under two machine smoking conditions. *Che Res Toxicol*. 2008, 21,494.
- ²⁰ Volkow, ND, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, et al. Effects of cannabis use on human behavior. Including cognition, motivation, and psychosis: a review. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73 (3): 292-297.
- ²¹ Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsych Soc*. 2003;9(5):679-689.
- ²² Schreiner AM, Dunn ME. Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2012;20(5):420-429.
- ²³ Solowij N, Pesa N. Cannabis and cognition: short and long effects. In: Castle DMR, D'Souza DC, eds. *Marijuana and Madness*. 2nd ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2012:91-102.
- ²⁴ Lubran DI, Cheetham A, Yücel M. Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacol Ther*. 2015;148:1-16.
- ²⁵ Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK, Racine M, Lukas SE. Age of onset of marijuana use and executive function. *Psychol Addict Behav*. 2012; 198(6):442-447.
- ²⁶ R Block, D O'Leary, R Hichwa, J Augustinack, et al. Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;72,237.

- ²⁷ M Lynskey, WD Hall. The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: A review. *Addiction*. 2000; 96, 433.
- ²⁸ D Kandel. *Stages and pathways of drug involvement: examining the gateway hypothesis*. Cambridge university press, New York. 2002.
- ²⁹ Di Forti M, Morrison P, Butt A and Murray RM. Cannabis use and psychiatric and cognitive disorders: the chicken or the egg? *Curr Op Psy*. 2007. 20; 228-234.
- ³⁰ Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, and Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Archives of general psychiatry*. 2011; 68; 555-561.
- ³¹ Castle, DJ. Cannabis and psychosis: what causes what? *F1000 Med Rep*. 2013; 5,1.
- ³² Schubert CD, van Gastel WA, Breetvelt EJ, et al. Cannabis use at a young age is associated with psychotic experiences. *Psychological medicine*. 2011; 41: 1301-1310.
- ³³ Henquet C, Krabbendam L, de Graaf R, ten Have M, van Os J. Cannabis use and expression of mania in the general population. *J Affect Disord*. 2006; 95-103.
- ³⁴ Price C, Hemmingsson T, Lewis G, Zammit S and Allebeck P. Cannabis and suicide: longitudinal study. *BJP* 2009; 195: 492-497.
- ³⁵ Basavarajappa, BS.; Nixon R, Arancio, O. Endocannabinoid System: Emerging Role from Neurodevelopment to Neurodegeneration. *Mini Rev Med Chem*. 2009 April ; 9(4): 448-462.
- ³⁶ Chechik G, Meilijson I, Ruppin E. Neuronal Regulation: A Mechanism for Synaptic Pruning During Brain Maturation. *Neural Computation*. Volume 11 | Issue 8 | November 15, 1999 p.2061-2080.
- ³⁷ Silin E, Horwood J, Patton GC et al. Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *Lancet Psychiatry* 2014; 1: 286-93.
- ³⁸ Anthony, J. C. (2006). *The Epidemiology of Cannabis Dependence*. En R. A. Roffman, & R. S. Stephens, *Cannabis Dependence: Its Nature, Consequences, and Treatment* (págs. 58-95). Cambridge: Cambridge University Press.
- ³⁹ KOURI, Elena M.; POPE JR, Harrison G. Abstinence symptoms during withdrawal from chronic marijuana use. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 2000, vol. 8, no 4, p.483.
- ⁴⁰ BUDNEY, Alan J., et al. Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms. *Drug and Alcohol Dependence*, 2007, vol. 86, no 1, p. 22-29.
- ⁴¹ Lucas, C. J., Galettis, P., and Schneider, J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84: 2477-2482.
- ⁴² SVIZENSKA, I., DUBOVY, P., & SULCOVA, A. . Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures — A short review. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2008, 90(4), 501-511.