

Neurobiología de la drogadicción. Cannabis

(Neurobiology of drug abuse: Cannabis)

Larrinaga Enbeita, Gorka
Univ. del País Vasco
Fac. de Medicina y Odontología
Dpto. de Fisiología
Sarriena s/n
48940 Leioa

Vergel Méndez, Susana
Hospital de Cruces
Servicio de Digestivo
Plaza de Cruces, 12
48903 Barakaldo

BIBLID [1577-8533 (2001), 4; 177-196]

Las preparaciones de la planta Cannabis Sativa han sido utilizadas con fines medicinales y/o lúdicos desde hace mucho tiempo. En la actualidad, junto al alcohol etílico y el tabaco, los cannabinoides son las drogas mas ampliamente utilizadas en nuestro medio. En esta última década, el descubrimiento de un sistema cannabinoide endógeno ha abierto un amplio campo que nos ayudará a comprender cómo actúan los derivados del cannabis e incluso otras drogas en nuestro organismo. Esta revisión hace una descripción general de los cannabinoides, haciendo hincapié en sus mecanismos de acción y efectos farmacológicos.

Palabras Clave: Cannabis. Cannabinoides. THC. Anandamida. Tolerancia.

Cannabis Sativa landareaz eginiko prestakinak medikuntza xedetan eta helburu ludikoetarako erabili dira aspaldidanik. Gaur egun, alkohol etiliko eta tabakoarekin batera, cannabinoideak dira droga hedatuena gure ingurunean. Azken hamarkadan, sistema cannabinoide endogeno bat aurkitzeak alor zabal bat ireki du cannabisaren deribatuek, eta are beste droga batzuek, gure organismoan nola diharduten jakiteko. Berrikuspen honetan cannabinoideen deskribapen orokorra egiten da, eta haien jarduera-mekanismoak eta eragin farmakologikoak nababarmutzen dira.

Giltz-Hitzak: Cannabis. Cannabinoideak. THC. Anandamida. Tolerantzia.

Les préparations de la plante Cannabis Sativa ont été utilisées à des fins médicinales et/ou ludiques depuis déjà de longues années. Actuellement, avec l'alcool éthylique et le tabac, les cannabinoides sont les drogues les plus utilisées dans notre milieu. Au cours de cette dernière décennie, la découverte d'un système cannabinoide endogène a ouvert un vaste champ qui nous aidera à comprendre comment agissent les dérivés du cannabis et même d'autres drogues dans notre organisme. Cette étude fait une description générale des cannabinoides, en mettant l'accent sur ses mécanismes d'action et ses effets pharmacologiques.

Mots Clés: Cannabis. Cannabinoides. THC. Anandamide. Tolérance.

INTRODUCCIÓN

Las preparaciones de la planta cannabis han sido utilizadas con fines medicinales y/o recreativos desde hace mucho tiempo¹. En la actualidad, junto al alcohol etílico y el tabaco, los cannabinoides son las drogas más ampliamente utilizadas en nuestro medio como puede deducirse de diversos estudios epidemiológicos realizados en los últimos años: (Tablas 1 y 2)

	Alguna vez	Más de 10 veces
Heroína	0.6	0
Alucinógenos	7.4	1.5
Cocaína	7.8	1.8
Éxtasis	8	2.7
Anfetaminas	14.5	6
Cannabis	54	31

TABLA 1. Jóvenes vascos de entre 15-24 años que han probado las diferentes drogas. En %.

(Fuente⁴²: Instituto Deusto de Drogodependencias y Observatorio Vasco de Drogodependencias).

<i>HACHÍS</i>	Nunca	Alguna vez	<i>De forma esporádica</i>	Con frecuencia	Habitual
18 años	25.7	15.4	17.3	18.7	22.9
18-23 años	24.3	17.2	14.2	16.5	27.8
24 años	15.1	20.3	10.7	12.5	21.4

TABLA 2. Consumo de hachís en España.

(Fuente: Plan Nacional Sobre Drogas⁴³)

Según apunta el trabajo realizado por el Instituto Deusto de Drogodependencias⁴² ("La cultura de las drogas en los jóvenes: ritos y fiestas") en Euskadi el 31% de los jóvenes entre 15 y 25 años han consumido más de diez veces esta droga.

Según un estudio realizado por el Plan Nacional Sobre Drogas ("Salir de marcha y consumo de drogas"⁴³) el 25% de los jóvenes españoles entre 18 y 25 años consumen hachís de forma habitual.

La importancia social del tema que demuestran estos datos y las numerosas investigaciones que se están realizando en la última década sobre los cannabinoides y el recientemente descrito sistema cannabinoide endógeno nos ha llevado a escribir esta pequeña revisión sobre esta sustancia de uso y abuso milenario: el cannabis.

HISTORIA

Los primeros datos existentes acerca del uso de los derivados del cannabis se remontan al imperio chino. En el "Pen-ts'ao Ching", famosa farmacopea atribuida al emperador Shen Nung (2737 a. C.), ya se incluía la planta *Cannabis Sativa*.

El cultivo de estas plantas se extendió desde sus regiones originarias (probablemente Asia Central) hacia Occidente, fundamentalmente para extraer fibra para la manufacturación de tejidos, sogas, alimento para pequeños animales, etc. Sin embargo fue la expansión del Islam la que desempeñó un papel decisivo en el uso de la planta como sustancia inductora de embriaguez.

Al Continente americano llegó de mano de los españoles en la primera mitad del siglo XVII, quienes utilizaron la fibra para suministrar aparejos para la Armada española.

Dado que en Europa la principal droga era el alcohol, el uso de Cannabis como sustancia psicoactiva comienza a hacerse frecuente a partir de la mitad del Siglo XIX. Pero su uso se populariza en el mundo occidental en los años sesenta y a partir de ahí su consumo ha ido aumentando en casi todos los países.

BOTÁNICA Y PRINCIPIOS ACTIVOS

Los cannabinoides se extraen de la planta *Cannabis Sativa* (Fig.1), planta anual con tallo macho y tallo hembra, típica de las zonas templadas aunque su cultivo salvaje esta muy extendido.

Los machos tienen cantidades mínimas de compuesto psicoactivo, mientras que la mayor cantidad de Cannabinoides se encuentra en las flores sin germinar de las hembras². El número y cantidad de compuestos químicos de la planta también varía³ según el clima, tipo de suelo, forma de cultivarlo, modo de preparación para el consumo. etc.

Entre los constituyentes de la Cannabis Sativa se han descrito más de 60 Cannabinoides diferentes, que tienen en común su estructura carbocíclica (generalmente formado por tres anillos). Entre ellos el de mayor potencia psicoactiva es el *D⁹-tetrahidrocannabinol* (*D⁹-THC* o *THC*) por lo que ha sido muy estudiado respecto a su actuación sobre el cerebro (Fig.2). El THC es muy liposoluble, lo que le confiere unas características en relación a su distribución en el organismo y eliminación de éste que le diferencia de otras drogas. Las propiedades psicoactivas de una muestra determinada de cannabis dependerán de su contenido en THC.

Otros Cannabinoides presentes en la planta y que también han sido estudiados son:



Fig. 1. Hembra de *Cannabis Sativa*.

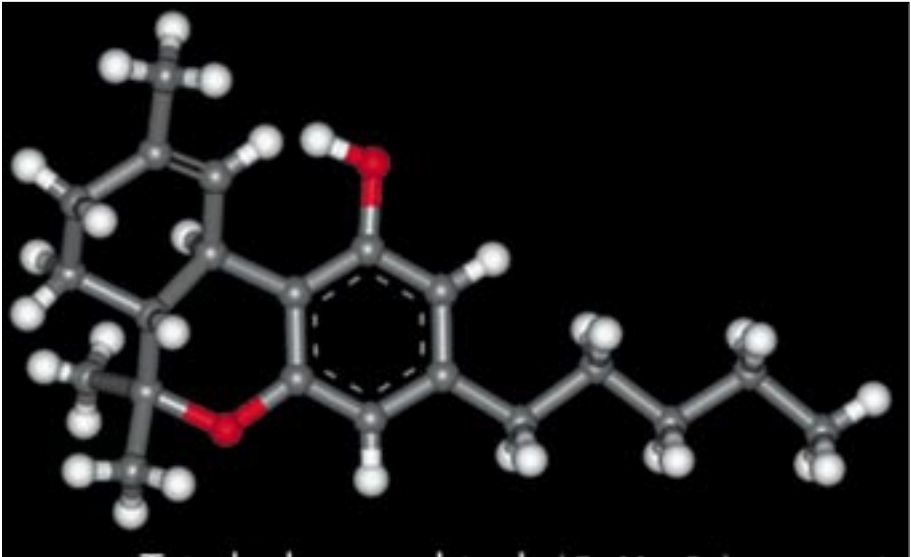


Fig. 2. Estructura química del Tetrahidrocannabinol (THC).

- El *D*⁸-THC tiene un perfil farmacológico muy parecido al THC pero aparece en concentraciones mucho más pequeñas que el THC.

- El *Cannabinol (CBN)* presenta una décima parte de actividad psicoactiva que el THC. A este compuesto se le relaciona más con la modulación del sistema inmune atribuida desde hace tiempo a los Cannabinoides⁴⁻⁵.
- El *Cannabidiol (CBD)* está prácticamente desprovisto de propiedades psicoactivas y también se le atribuye carácter inmunomodulador⁶. (Fig.3)

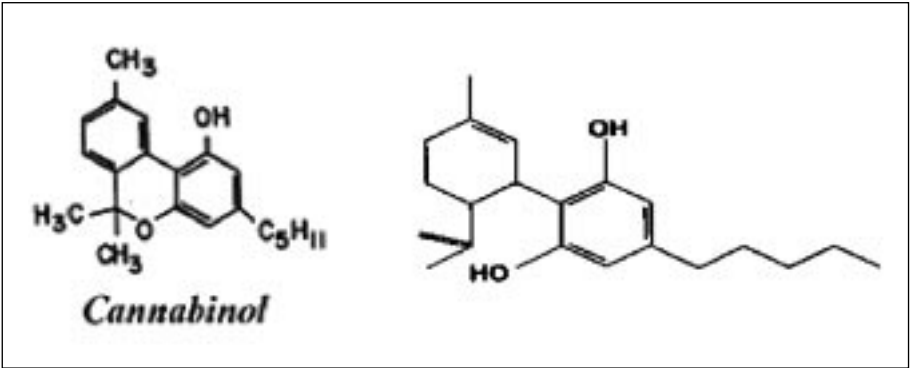


Fig. 3. Estructura química del cannabinol (CBN) y del cannabidiol (CBD).

Debido al extensísimo número de Cannabinoides que se encuentran en la planta de Cannabis Sativa es posible que varios de ellos actúen de manera sinérgica, aditiva e incluso antagónica. Por ejemplo, se ha visto que el CBD, que no tiene actividad psicotrópica por sí mismo, puede potenciar los efectos del THC porque es un inhibidor del citocromo P-450 hepático, enzima que hidroliza el THC en el hígado⁷.

También se ha descrito que un extracto de cannabis conteniendo entre un 3% y un 5% de THC, CBN y CBD aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica facilitando la entrada de estos compuestos al cerebro⁸.

Hay que destacar que a partir de finales de los 80 comenzaron a diseñarse los primeros cannabinoides sintéticos, que muestran perfiles farmacológicos similares a los naturales y que se vienen utilizando para la caracterización estructural de receptores cannabinoides. (Fig.4)

PREPARACIONES UTILIZADAS

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN. FARMACOCINÉTICA

La preparación más empleada para el consumo en nuestro país es el *hachis*, exudado resinoso que se prensa y se presenta en forma de pastillas. Su Contenido en THC es de un 10-20%. Los grandes productores son Marruecos, Afganistán y Pakistán.

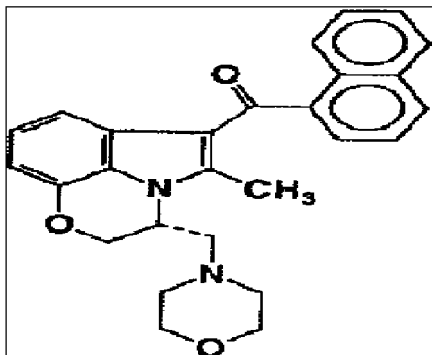


Fig. 4. Cannabinoide sintético WIN 55,212-2.

La *marihuana* es la segunda más empleada y se trata de la preparación seca y triturada de flores, hojas y tallos de pequeño tamaño. Contiene un 5-15% de THC y los países donde más se produce son México, Colombia, Jamaica, EEUU, etc.

La *resina* o *aceite* de cannabis no es muy empleada en nuestro medio. Es secretada por las brácteas y las terminaciones de los tallos y también cubre las flores. Es la principal fuente de principios activos (15-30% THC).

La vía de administración de mas difusión en nuestro medio es la *inhala-da*, normalmente mezclado con tabaco. La vía oral o ingestión, normalmente acompañado con alimentos o bebidas, es menos efectiva que la fumada, pero son más posibles las intoxicaciones sobre todo con productos de gran pureza.

Tras la inhalación del humo de un cigarrillo de hachís o marihuana, los niveles plasmáticos de THC llegan al máximo (100mg/dl) en pocos minutos pero desaparecen rápidamente, lo que pone de manifiesto su importante redistribución debida a su gran liposolubilidad. Esta hace que el THC quede atrapado en los tejidos durante un tiempo y que el periodo de eliminación por orina y heces pueda ser de hasta un mes. La capacidad de fijación del THC a los tejidos grasos explica también el fenómeno de *tolerancia inversa* que se asocia al consumo crónico de cannabis. Se trata de intoxicaciones agudas por THC en sujetos consumidores en situaciones como: periodos de abstinencia, tras dosis mínimas de THC, o tras periodos de escasa ingestión de comida (liberación de sustancias activas a la sangre desde reservorios grasos).

SISTEMA CANNABINOIDE ENDÓGENO. MECANISMOS DE ACCIÓN

El que una droga de abuso produzca determinados efectos psicológicos está relacionado con su capacidad de influir sobre alguna de las actividades

desarrolladas por el cerebro. La caracterización estructural de las sustancias implicadas en la actuación de estas drogas es el paso inicial para conocer los mecanismos de acción. El conocimiento de estos mecanismos servirá para explicar los efectos atribuidos a su utilización.

Las sucesivas etapas que fueron necesarias para la caracterización del sistema opioide endógeno se están reproduciendo en el estudio de los mecanismos de actuación de los cannabinoides en el organismo. Desde que en 1964 se determinó la estructura del THC⁹ hasta hoy se han ido describiendo y sintetizando gran número de cannabinoides y se han ido descubriendo receptores protéicos y sus ligandos endógenos.

Las vías de actuación de los cannabinoides mejor conocidas son mediadas por dos tipos de receptores, de naturaleza proteica, denominados *CB1* (localizado en el SNC y testículos¹⁰) y *CB2* (sistema inmune¹¹) (Tabla 3) y acoplados a proteínas G_i. Los CB1 se encuentran ampliamente distribuidos por el SNC en regiones que participan en la coordinación motora, la memoria, el control del dolor, sistemas de recompensa, etc.

	Receptores CB1	Receptores CB2
Localización	SNC Terminales Nerviosos periféricos Testículos	Células del sistema inmune
Ligandos endógenos	Anandamida 2-araquidonilglicerol	2-araquidonilglicerol
Otros agonistas	Naturales: THC, CBD, CBN Sintéticos: CP-55,940 WIN-55,212	Similares al CB1, con algunas diferencias en la relación estructura-actividad
Antagonistas	SR141716	SR144528
Mecanismo intracelular	Inhibición de la adenilil ciclasa y canales Ca ²⁺	Inhibición de la adenilil ciclasa

TABLA 3. Principales características de los receptores CB1 y CB2.

La descripción de estos receptores puso en marcha la búsqueda de cannabinoides endógenos que actúen sobre ellos y hoy en día ya se conocen más de cinco, de los que destacamos la araquidoniletanolamida o *ananda-*

*mida*¹² (la palabra *ananda* proviene del sánscrito y significa fuente de vida) y el *2-araquidonilglicerol*¹³ (Fig.5).

Si los endocannabinoides se pueden considerar o no neurotransmisores es una cuestión en discusión. Poseen características similares a ellos (hay síntesis, liberación, inactivación y recaptación) pero también algunas diferencias esenciales. Su concentración en el cerebro es bastante mas baja que la de los neurotransmisores aunque la liberación sea parecida (estimulada por la despolarización de la membrana y la entrada de calcio al interior de la neurona). No se almacenan en vesículas quizás por su naturaleza hidrófoba. Se sintetizan "de novo" a partir de un precursor.

La unión de un agonista cannabinoide (natural, sintético o endógeno) al receptor CB1 provoca en la neurona una inhibición del sistema adenilil ciclasa con la consiguiente disminución de los niveles de AMPc y de la actividad fosforiladora de algunas proteínas quinazas: (Fig.6)

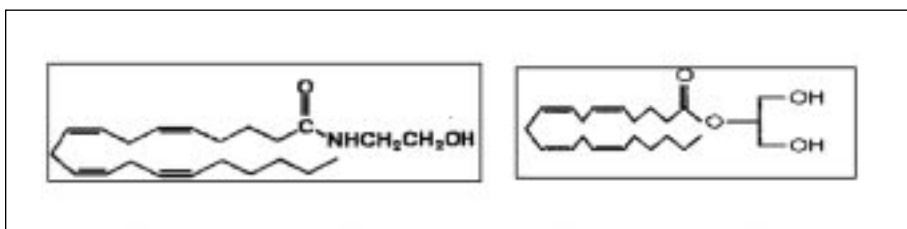


Fig. 5. Cannabinoides endógenos. Anandamida y 2-araquidonilglicerol.

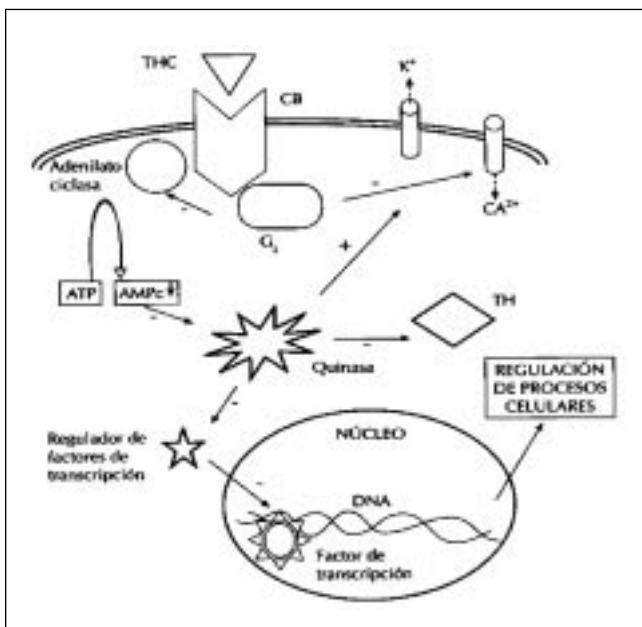


Fig. 6. Mecanismo de acción del THC a nivel celular (p.e. la neurona).

- La defosforilación de algunos canales de potasio. (que conduce a un aumento de salida de potasio hacia exterior) y el cierre de canales de calcio acoplados a la estructura del CB1 (bloqueando la entrada de calcio a la neurona) provocan una *inhibición de la actividad bioeléctrica neuronal y de la liberación del neurotransmisor presente en la terminal sináptica*¹⁴.

- La defosforilación de algunos factores de transcripción podría conducir a la “cronificación” de determinadas actividades metabólicas por modificar la expresión génica.

El acoplamiento con proteínas Gi y la inhibición del sistema adenilil ciclasa es un rasgo común a la activación de receptores opioides, dopaminérgicos y de cannabinoides, lo cual puede significar que este mecanismo está en la base de las propiedades reforzadoras de estas sustancias como drogas de abuso. Unos datos que apoyan esta hipótesis son:

- Los agonistas CB1 estimulan el área tegmental ventral (VTA), una importantísima área dentro de los circuitos de recompensa.

- El THC aumenta selectivamente los niveles de dopamina en el núcleo accumbens (NaC), lugar clave en el efecto reforzador de las drogas de abuso. También lo hace en el cuerpo estriado y la corteza medial prefrontal¹⁵.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS CANNABINOIDES

En el apartado anterior hemos descrito la acción que ejerce un derivado cannabinoide sobre una célula que tenga en su superficie receptores para éste, como por ejemplo una neurona. Esta acción induce un cambio en la función de la célula que en relación al órgano o tejido en el que se encuentre dará lugar a una gran variedad de efectos que se resumen en este último apartado. Por un lado, se hace un repaso de las acciones de los cannabinoides sobre el sistema nervioso central, y en segundo lugar, se describen las acciones sobre otros órganos. En ambos subapartados se harán algunas menciones sobre el posible potencial terapéutico de algunos derivados del cannabis en concordancia con las numerosas publicaciones que están surgiendo sobre el tema y por el debate social existente en algunos países.

1. ACCIONES SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

1.1. Efectos psíquicos subjetivos

Es importante destacar que la presencia de estos efectos, su intensidad y duración no dependen únicamente de la potencia del cannabis utilizado, de la vía de administración, la manera de preparar los cigarrillos o la técnica de fumado. Las características psicológicas del sujeto y el contexto (por ejemplo el consumo en grupo o no) son unas variables a tener muy en cuenta y que pueden afectar a las propiedades psicoactivas del cannabis.

Los efectos comienzan a los 10-20 minutos de la inhalación del cannabis y pueden durar entre 1 y 4 horas a lo largo de los cuales irá apareciendo una sensación de bienestar y euforia, locualidad y megalomanía, alteración de la percepción temporal, visual, auditiva y alteración de la memoria inmediata, etc. que terminan con un estado de somnolencia y accesos bulímicos. (Fig. 7)

“Es primero una cierta hilaridad, estrafalaria, irrefrenable, la que nos domina. Esos accesos de alegría sin motivo, de los que uno casi se avergüenza, se repiten frecuentemente interrumpiendo intervalos de estupor durante los que uno intenta en vano concentrar la atención. Las palabras más sencillas, las ideas más triviales, adquieren un sentido insólito y original (...). Parecidos y relaciones incongruentes, imposibles de prever brotan del cerebro (...). Pronto las relaciones entre ideas resultan tan vagas, el hilo conductor que conecta los conceptos tan tenue, que sólo nuestros cómplices nos pueden comprender (...). El bienestar ocupa un importante lugar en las sensaciones provocadas por el hachís; un bienestar muelle, perezoso, callado derivado del ablandamiento de los nervios”.

(De la obra *Paraisos artificiales*)
Charles Baudelaire, 1860.



Fig. 7. Foto y extracto de un texto de Baudelaire que describe los efectos subjetivos del hachís.

1.2. Efectos psicopatológicos

1.2.1. POR INTOXICACIÓN AGUDA

Los trastornos mentales que pueden desarrollarse en el curso de la inhalación o ingesta de cannabis dependen también de las variables comentadas en el apartado anterior.

- *Ansiedad y ataques de pánico*: Es la reacción adversa más frecuente. Se estima que el 50-60% de los que han consumido cannabis en alguna ocasión la han experimentado. Sucede más en consumidores novatos o cuando existe un estado emocional previo alterado. Su duración es corta, desaparece en pocos minutos. Cursa con inquietud, despersonalización, sentimientos de pérdida de control, miedo a morir e ideas paranoides. La ansiedad puede alcanzar tal grado de intensidad que desencadene un ataque de pánico. Algunos autores lo asemejan con una versión atenuada del

mal viaje ("bad trip") que se puede originar en las intoxicaciones con LSD. Normalmente se resuelve de manera espontánea y en pocos casos requiere de ansiolíticos.

- *Delirium*: Su clínica no difiere de la derivada de otras causas y la duración es de horas a pocos días. Cursa con alteraciones de la conciencia (estado confusional), sensoroperceptivas (alucinaciones visuales, etc.), psicomotoras (comportamiento violento o absurdo) y del pensamiento y memoria (paranoia, etc).

- *Transtorno psicótico*: La psicosis cannábica se asemeja a un episodio agudo de esquizofrenia paranoide. Existe discusión sobre si se requiere una personalidad predispuesta o basta con un consumo importante de cannabis para que pueda desencadenarse. En la DSM-IV se define por la presencia de delirios prominentes y alucinaciones (raramente) en las dos horas siguientes al consumo de la sustancia sin disminución del nivel de consciencia, ni significativas pérdidas de las capacidades intelectuales. No deben persistir más de 6 horas después de acabar el consumo. En general, presenta una buena respuesta al tratamiento (ansiolíticos y neurolépticos en caso necesario) y su pronóstico es más favorable si cesa por completo el consumo de droga.

1.2.2. POR CONSUMO CRÓNICO

- *Alteraciones inespecíficas de las funciones cognitivas*: Un consumo prolongado y frecuente de cannabis puede dar lugar a una disminución persistente de la adecuada función focalizadora de la atención y una merma en el rendimiento intelectual que llevan a un descenso en la capacidad de aprendizaje, observable en el fracaso escolar de los adolescentes consumidores.

- *Alteraciones afectivas*: En los años sesenta se acuñó el término "*síndrome amotivacional*" para describir la pérdida del deseo por trabajar o competir en los jóvenes consumidores de marihuana. Este síndrome se caracteriza por una clínica de apatía, incapacidad para hacer frente a nuevos problemas o desarrollar planes futuros, empobrecimiento afectivo (predominio de indiferencia sobre la tristeza), deterioro de hábitos personales, etc. Como consecuencia hay una falta total de voluntad propia (estado abúlico), un descenso en el rendimiento escolar o laboral y retraimiento social. Este síndrome se diferencia de un estado depresivo en que hay una pérdida de capacidad introspectiva que hace que el sujeto no busque ayuda médica por no ser consciente de su conducta patológica. De todas formas, hoy en día sigue abierta la discusión sobre si este síndrome es consecuencia o causa del consumo crónico de cannabis. En esta línea el consumo de cannabis podría ser un síntoma subyacente de una disfunción de la personalidad y en ese caso el síndrome amotivacional sería un síntoma más de dicho trastorno. Lo mismo se plantea con otro trastorno afectivo presente en algunos consumidores crónicos de cannabis que es la *depresión*. ¿Toman la droga para aliviar una depresión subyacente o es ésta la que desencadena el trastorno?

- *Alteraciones sensoroperceptivas y del pensamiento:*

Trastornos psicóticos: El cannabis es capaz de desencadenar un episodio psicótico en pacientes con esquizofrenia, siendo junto con la interrupción del tratamiento neuroléptico la causa más frecuente de nuevos brotes. Los pacientes con esquizofrenia manifiestan que utilizan el cannabis para paliar la falta de ánimo y sensación de vacío que les produce el tratamiento con antipsicóticos. Otro tema en discusión es si el cannabis por si solo es capaz o no de desencadenar un primer episodio en una persona "predispuesta".
Reviviscencias ("flashbacks"): Es una recurrencia transitoria de los sentimientos y percepciones experimentados originariamente bajo la influencia de la droga. Cursan con distorsiones visuales, intensas reexperimentaciones de emociones, despersonalización y síntomas físicos de un estado de ansiedad intenso. Son episodios que duran entre unos segundos a varias horas y se vivencian como algo horrible. Son mucho más frecuentes en consumidores de LSD.

1.3. Efectos reforzadores positivos, dependencia, tolerancia y abstinencia

En este punto conviene hacer una descripción de lo que son los *circuitos cerebrales de recompensa*:

A lo largo de la escala evolutiva, el cerebro ha desarrollado una serie de mecanismos necesarios para la supervivencia del individuo o de la especie: son los denominados circuitos cerebrales de premio o de recompensa. Estos circuitos refuerzan las conductas útiles y extinguen las dañinas, y son activados por un conjunto de impulsos relacionados con el placer y el dolor, la satisfacción emocional y sexual, el hambre, la sed, y la saciedad. La activación de estas vías produce una compulsión poderosa ("craving") a mantener este estado de estimulación o satisfacción. Estos circuitos son fundamentalmente *vías dopaminérgicas mesolímbocorticales* (Fig.8) que se originan en el área tegmental ventral y se conectan con el núcleo accumbens y con otras regiones (corteza prefrontal, límbica, etc.) constituyendo el *haz prosencefálico medial*.

Los cannabinoides, al igual que otras drogas de abuso, son capaces de activar los circuitos de recompensa¹⁶⁻¹⁷ ya que pueden inducir la liberación selectiva de dopamina en diferentes áreas que conforman esos circuitos (núcleo accumbens, corteza prefrontal, estriado, etc.) o activarlos vía receptores CB1 (como por ejemplo en el AVT).

El consumo crónico de cannabis da lugar a un fenómeno de tolerancia cuyo sustrato celular se asemeja a la inducida por otras drogas de abuso como por ejemplo los opiáceos. Es decir, la necesidad de aumentar las dosis de cannabis para poder obtener los efectos iniciales viene determinada por una "hipertrofia" de la cascada celular dependiente de la adenilil ciclase¹⁸. La tolerancia afecta más a los efectos orgánicos del cannabis que a los psicológicos.

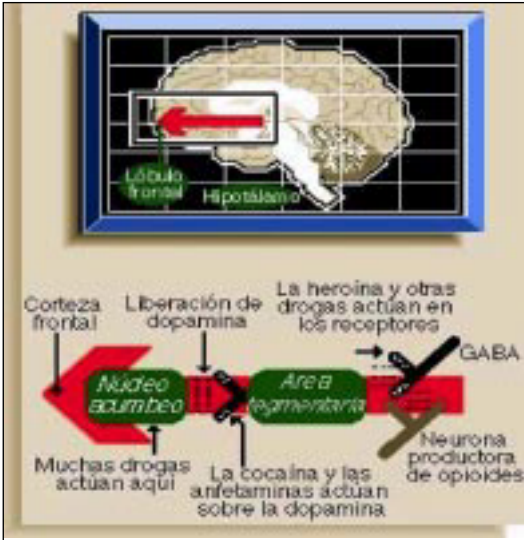


Fig. 8. Circuitos de recompensa (vías dopaminérgicas mesolímbocorticales).

Si el consumo crónico de cannabis da lugar a nivel celular a una inversión de los efectos agudos –con formación de AMPc, mayor actividad fosforiladora de la proteína quinasa A y de los factores de transcripción– sería lógico pensar que al cesar el consumo se desencadene un síndrome de abstinencia o de rebote cuya sintomatología vendría dada por la localización y funciones de los receptores CB presentes en el organismo. Sin embargo, el síndrome de abstinencia al cannabis no es de la magnitud de otras drogas de abuso (opiáceos, cocaína, etc.), probablemente debido a la gran liposolubilidad del THC que hace que su eliminación sea lenta y la semivida plasmática larga, aliviándose así la sintomatología de la abstinencia.

Los síntomas y signos en una abstinencia espontánea a cannabis se caracterizan por irritabilidad, trastornos del sueño, inquietud motora, sudoración, náuseas, etc. aunque son de difícil evaluación y en clasificaciones como el DSM-IV no figuran descritos los criterios para este síndrome.

El desarrollo de antagonistas de los receptores CB ha permitido desencadenar en animales de experimentación cuadros de abstinencia bruscos, con sintomatología mucho más florida que las abstinencias espontáneas⁴⁴.

1.4. Acción analgésica

Se trata de uno de los efectos mejor caracterizados de los cannabinoides, los cuales pueden bloquear la transmisión del impulso doloroso a tra-

vés de receptores CB1 situados en la médula espinal y en la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo. En la antinocicepción inducida a nivel espinal parecen estar implicados también el receptor k opioide y su ligando endógeno, la dinorfina. A su vez, la liberación de anandamida a nivel periférico puede modular la iniciación de los estímulos dolorosos a través de la interacción con los receptores CB2¹⁹. Se sabe por ejemplo que los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden bloquear la degradación de anandamida²⁰, lo que podría contribuir al poder analgésico de estos fármacos.

Los estudios experimentales en animales parecen confirmar el papel potenciador de los derivados del cannabis y sus análogos en la modulación de la analgesia mediada por opioides²⁵ y el papel potenciador de la morfina²¹ o de los inhibidores enzimáticos de la degradación de opioides²² en la acción antinociceptiva de los cannabinoides.

Estos y otros datos apuntan hacia la existencia de vías de transmisión cannabinérgicas implicadas en los mecanismos endógenos del control del dolor.

En humanos, la terapéutica del dolor agudo cuenta con diversas alternativas, principalmente el uso de AINEs y fármacos opiáceos. Los problemas clínicos se presentan en la terapéutica del dolor crónico, fundamentalmente en el de procesos cancerosos. En este tipo de dolor crónico, el uso mantenido de opiáceos supone la aparición de tolerancia y la necesidad de incrementar las dosis hasta niveles extremos. Ello conlleva la aparición de efectos adversos como estreñimiento y sedación, que son mal tolerados por los pacientes y pueden inducir abandonos en el tratamiento. La posibilidad de emplear como herramienta analgésica una combinación de dosis más baja de opiáceo y un derivado cannabinoide supone una alternativa útil desde el punto de vista clínico.

Recientemente, un grupo británico ha evaluado con éxito el uso de *nabilona* (cannabinoide sintético) en el dolor crónico²⁰⁻²³, aunque la presencia de efectos adversos típicos de los derivados del cannabis (mareo, sedación, disforia, etc.) pueda suponer un factor limitante para su uso terapéutico.

1.5. Acción antiemética

La capacidad del THC y análogos como la nabilona para inhibir ciertos tipos de vómitos está demostrada y se basa en la amplia presencia de receptores CB1 en diversos núcleos troncoencefálicos encargados de regular el mecanismo del vómito²⁴ (área postrema, núcleo dorsal del vago y núcleo del tracto solitario).

Las náuseas y los vómitos son síntomas de diferentes cuadros patológicos con origen diverso que en general responden bien a los antieméticos establecidos. Sin embargo, los vómitos asociados al tratamiento del cáncer con quimioterapia y radioterapia presentan resistencia a estos tratamientos en una cuarta parte de las veces aproximadamente. Es este grupo de vómi-

tos, no resueltos farmacológicamente, el más susceptible de ser abordado en la actualidad mediante derivados cannabinoides naturales o sintéticos, tanto como fármacos coadyuvantes o como fármacos de elección.

En Estados Unidos el *dronabinol* (THC en presentación oral) y en el Reino Unido la nabilona están comercializados con la única indicación de antieméticos en vómitos inducidos por el tratamiento antineoplásico.

1.6. Efectos sobre la ingesta

Uno de los comentarios más frecuentes en los consumidores de cannabis es la sensación de aumento del apetito. No está definido si este incremento del apetito conlleva a un incremento del peso, probablemente porque los estudios realizados no se han prolongado suficientemente. El efecto antiemético pudiera contribuir en cierta medida al aumento en la ingesta de alimentos.

En Estados Unidos se aprobó la indicación del dronabinol en pacientes con SIDA, en los que destaca un síndrome caquetizante que contribuye a acortar la supervivencia de estos enfermos. Esta decisión fue resultado de un estudio realizado en 1995 con este tipo de pacientes donde se demostraba que el THC era eficaz para incrementar el apetito, disminuir las náuseas y vómitos, prevenir la pérdida de peso y mejorar el estado de ánimo³¹.

La posibilidad de utilizar estos preparados en pacientes con SIDA o incluso en los casos de cáncer con pérdida de apetito, náuseas y vómitos no debe descartarse aunque existe todavía una necesidad de ensayos más numerosos y mejor controlados.

1.7. Actividad anticonvulsivante

El cannabidiol y el THC (sobre todo su metabolito 11-OH-D⁹-THC) muestran actividad anticonvulsivante en modelos animales. Este efecto es debido a que estos derivados deprimen la transmisión neuronal cortical entre los dos hemisferios; acción más relacionada con una potenciación de los mecanismos GABAérgicos que los glicinérgicos.

Aunque en el año 1980 un ensayo clínico con CBD mostró eficacia terapéutica al asociarlo a tratamientos convencionales²⁶, posteriores ensayos han demostrado su ineficacia²⁷⁻²⁸. Por ello se podría decir que no existen evidencias para un uso terapéutico de los cannabinoides en cuadros de epilepsia humana.

1.8. Acciones sobre el tono neuromuscular

Los derivados del cannabis pueden producir ciertas alteraciones del movimiento como ataxia, debilidad muscular y temblor que podrían deberse a la importante presencia de receptores CB1 en la sustancia nigra reticular,

ganglios de la base y cerebelo²⁴⁻²⁹. Los datos existentes en animales de experimentación han planteado estudiar la posible eficacia de los cannabinoídes en aquellos síndromes caracterizados por espasticidad (fundamentalmente la esclerosis múltiple y las lesiones de médula espinal) pero los datos todavía se pueden considerar anecdóticos²⁸.

Otro tema que está dando lugar a un debate es la repercusión del consumo de cannabis sobre las habilidades psicomotrices como por ejemplo la conducción de vehículos³⁰.

1.9. Efectos sobre la memoria y la esfera cognitiva

Los derivados del cannabis inducen un trastorno de memoria, afectando sobre todo a la memoria reciente. La alta presencia de receptores CB1 en el hipocampo, área cerebral relacionada con la memoria, explica su sustrato anatómico. Los cannabinoídes son capaces de inducir un déficit en la atención mantenida y en la organización e integración de información compleja, incluyendo la percepción del tiempo. Se podría afirmar que el consumo mantenido de cannabis produce un deterioro cognitivo que puede alterar el rendimiento escolar y laboral de los consumidores.

2. ACCIONES SOBRE OTROS ÓRGANOS

2.1. Acción sobre la presión intraocular

Los derivados del cannabis pueden reducir la presión intraocular²⁸. El mecanismo de acción se desconoce, no se sabe si se da a nivel local o a nivel sistémico, aunque se sospecha de lo segundo. Lo que sí se sabe es que la tolerancia a este efecto se presenta relativamente rápido³².

El uso de los derivados del cannabis en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto (patología ocular que cursa con una hipertensión ocular grave que puede llevar a la ceguera) se ha ensayado en algunas ocasiones³³ pero son necesarios nuevos ensayos que concreten aspectos como la vía de administración, duración del tratamiento, asociaciones farmacológicas, seguridad, etc. antes de su indicación terapéutica³⁴.

2.2. Efectos en el sistema inmune

Los efectos de los cannabinoídes sobre diversos componentes del sistema inmune parecen mediados por el receptor CB2. Diversos estudios realizados "in vitro" han descrito que los cannabinoídes pueden inhibir distintas funciones inmunes³⁷ como la interacción entre linfocitos T cooperadores y linfocitos B, producción de anticuerpos por células B, etc. Por ello, existe una idea generalizada de que los cannabinoídes tienen un carácter inmunosupresor. A estos ensayos se les achaca el empleo de cantidades suprafiológicas de cannabinoídes.

En experimentos realizados con concentraciones fisiológicas de cannabinoides se ha visto un efecto inmunoestimulador (proliferación de linfocitos B³⁸, estimulación metabólica de esplenocitos³⁹, etc.).

El mejor conocimiento de la funcionalidad de los receptores CB2 nos aportará respuestas sobre los efectos que ejercen los cannabinoides en nuestro sistema de defensa.

2.3. Efecto sobre células tumorales

Actualmente se están abriendo nuevas líneas de investigación que demuestran la capacidad de los cannabinoides de provocar apoptosis celular (muerte celular programada). En ensayos realizados con animales se ha visto que el THC y un agonista sintético, el WIN-55,212-2, son capaces de disminuir e incluso hacer desaparecer gliomas malignos⁴⁰, uno de los tumores cerebrales más agresivos que se conoce. Esta regresión del tumor por apoptosis de las células tumorales está mediada por receptores cannabinoides.

Otros estudios han demostrado el efecto antiproliferativo de la anandamida en el cáncer de mama y parece que también está mediado por receptores cannabinoides y la vía de la proteína quinasa A y las MAP quinasas⁴¹ (MAPK).

2.4. Acción sobre el aparato respiratorio

La vía de administración del cannabis más empleada es la inhalatoria (fumada) y su consumo crónico o en grandes cantidades puede dar lugar a alteraciones que van desde una bronquitis o un enfisema hasta un carcinoma bronquial³⁵⁻³⁶. Esto es debido a que los cigarrillos de hachís o marihuana tienen distintos tipos de sustancias tóxicas como benceno, tolueno, nitrosaminas, benzopirenos, etc. muchos de ellos reconocidos como agentes carcinógenos. Si a esto se le añade que los cigarrillos de cannabis llevan también cantidades importantes de tabaco sería lógico pensar el importante daño que ejerce su consumo sobre el aparato respiratorio.

Sin embargo, se ha demostrado que el THC es un compuesto capaz de inducir una broncodilatación duradera, tanto animales de experimentación como en humanos sanos y en asmáticos. Su empleo en forma de aerosol podría estar indicado para pacientes con asma como tratamiento coadyuvante o en pacientes que no respondan a tratamientos estándar²⁸.

2.5. Efectos cardiovasculares

La administración aguda de cannabinoides produce una caída de las resistencias periféricas con una consiguiente hipotensión ortostática y una taquicardia de rebote. Se desarrolla rápidamente tolerancia a estos fenómenos cardiovasculares.

2.6. Efectos en el feto

Algunas evidencias ponen de manifiesto cierto retraso comportamental y de desarrollo en niños de 4 a 9 años y que fueron expuestos a cannabinoides durante el periodo de gestación. También parece que el consumo materno de cannabis se asocia a una tasa más alta de prematuridad y de inmadurez fetal, así como complicaciones obstétricas. Sin embargo, es difícil deslindar estos efectos de los efectos del tabaco³⁰, que, como se sabe, normalmente acompaña al cannabis en los cigarrillos de hachís o marihuana.

REFERENCIAS

1. LORENZO P, LADERO JM, LEZA JC, LIZASOAIN I. *Drogodependencias*. Editorial Médica Panamericana. (1999).
2. ESCOHOTADO A. *Historia general de las drogas*. Editorial Espasa Calpe. (1999).
3. 1.^{as} Jornadas de expertos en cannabis de la Comunidad de Madrid. *Cannabis. ¡Hasta donde!*. Ediciones Harcourt. (1999).
4. HERRING HC, KOH WS, KAMINSKI NE. *Inhibition of the cyclic AMP signaling cascade and nuclear factor binding to CRE and kappa elements by cannabinal, a minimally CNS-active cannabinoid*. *Biochem.Pharmacol.* 55: 1013-23. (1998).
5. CONDIE R, HERRING A, KOHS WS, LEE M, KAMINSKI NE. *Cannabinoid inhibition of adenilato cyclase-mediated signal transduction and interleukin 2 (IL-2) expression in the murine T-cell line EL4.IL2*. *J.Biol.Chem.* 271: 13.175-13.183. (1996).
6. SRIVASTAVA MD, SRIVASTAVA BI, BROHUARD B. *Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alter cytokine production by human immune cells*. *Inmunopharmacology.* 40: 179-185. (1998).
7. BORNHEIM LM, KIM LY, LI J, PEROTTI BYT, BENEZ LZ. *Effect of cannabidiol pretreatment on the kinetic of tetrahydrocannabinol metabolites in mouse brain*. *Drug metabolism and disposition.* 23: 825-831. (1995).
8. AGRAWAL AK, KUMAR P, GULETI A, SETH PK. *Cannabis induced neurotoxicity in mice: effect of cholinergic (muscarinic) receptors and blood barrier permeability*. *Res. Commun. Subst. Abuse.* 10: 155-86. (1989).
9. GAONI Y, MECHOULAM R. *Isolation, structure, elucidation and partial synthesis of an active constituent of hashis*. *J.Am.Chem.Soc.* 86: 1646-47. (1964).
10. HERKENHAM M, LYNN AB, JOHNSON MR, MELVIN LS, DE COSTA BR, RICE KC. *Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study*. *J Neurosci.* 11: 563-583. (1991).
11. MUNRO S, THOMAS KL, ABU-SHAAR M. *Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids*. *Nature* 365: 61-65. (1993).
12. DEVANE WA, HANUS L, BREUE A, PRTWEE RG, STEVESON LA, GRIFFIN G, GIBSON D, MANDELBAUM A, ETINGER A, MECHOULAM R. *Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor*. *Science* 258: 1946-1949. (1992).

13. MECHOULAM R, BEN-SHABAT S, MEIRI W, HOROWITZ M. *Carbachol, an acetylcholine receptor agonist, enhances production in rat aorta of 2-arachidonoyl, a hypotensive endocannabinoid.* Eur.J.Pharmacol. 362: R1-R3 (1998).
14. DEADWYLER SA, HAMPSON RE, CHILDERS SR. *Functional significance of cannabinoid receptors in brain.* Pertwee R. (ed) Cannabinoid receptors. Academic Press. London, pp 205-231 (1995).
15. ADAMS IB, MARTIN BR,. *Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans.* Addiction. 91: 1585-1614. (1996).
16. DI CHIARA G, IMPERATO A. *Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens by opiates, alcohol, and barbiturates: studies with transcerebral dialysis in freely moving rats.* Ann.NY.Acad.Sci 473: 367-381. (1986).
17. CHEN J, PAREDES W, LI J, SMITH D, LOWINSON J, GARDNER EL. *D⁹-Tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis.* Psychopharmacology 102: 156-162. (1990).
18. DILL GA, HOWLETT AC. *Regulation of adenylate cyclase by chronic exposure to cannabimimetic drugs.* J.Pharmacol.Exp.Ther. 244: 1157-1163 (1987).
19. CALIGNANO A, LA RANA G, GLUFFRIDA A, PIOMELLI D. *Control of pain initiation by endogenous cannabinoids.* Nature 394:277-281 (1998).
20. HIRST RA, LAMBERT DG, NOTCUTT WG. *Pharmacology and potential therapeutic uses of cannabis.* Br.J.Anaesth. 81: 77-84 (1998).
21. RECHE I, FUENTES JA, RUIZ-GAYO M. *Potentiation of D⁹- tetrahydrocannabinol induced analgesia by morphine in mice: Involvement of m and k opioid receptors.* Eur.J.Pharmacol.. 318:11-16 (1996).
22. RECHE I, RUIZ-GAYO M, FUENTES JA. *Inhibition of opioid-degrading enzymes potentiates D⁹-tetrahydrocannabinol-induced antinociception in mice.* Neuropharmacology 37:215-222 (1998).
23. NOTCUTT WG, PRICE M, CHAPMAN G. *Clinical experience with nabilone for chronic pain.* Pharmac.Sci. 3:551-555 (1997).
24. GLASS M, DRAGUNOW M, FAULL RLM. *Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain.* Neuroscience 77: 299-318. (1997).
25. MENG ID, MANNING BH, MARTIN MJ, FIELDS HL. *An analgesia circuit activated by cannabinoids.* Nature 395: 381-383 (1983).
26. CUNHA JM, CARLINI EA, PEREIRA E, RAMOS OL, PIMENTEL C, GAGLIARDI R, SANVITO WR, LANDER N, MECHOULAM R. *Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients.* Pharmacology 21: 175-185. (1992).
27. AMES FR, CRIDLAND S. *Anticonvulsivant effect of cannabidiol.* South Afric. Med. J. 69:14 (1986).
28. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION. *Therapeutic uses of cannabis.* Harwood Academic Publishers. Amsterdam. (1997).
29. WESTLAKE TM, HOWLETT AC, BONNER TI, MATSUDA LA, HERKENHAM M. *Cannabinoid receptor binding and messenger RNA expression in human brain: an in vitro receptor autoradiography and in situ hybridization histochemistry study of normal aged and Alzheimer's brains.* Neuroscience 63:637-652 (1992).

30. HALL W, SOLOWIJ N. Adverse effects of cannabis. *The lancet* 352: 1611-1616 (1998).
31. BEAL JA, OLSON R, LAUBENSTEIN L, MORALES JO, BELLMAN P, YANGCO B, LEFKOWITZ L, PLASSE TF, SHEPARD KV. *Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS*. *J.Pain Symptom Manage.* 10: 89-97 (1995).
32. JONES RT, BENOWITZ N, HERNING RI. *Clinical relevance of cannabis tolerance and dependence*. *J.Clin.Pharmacol.* 21: 143S-152S (1981).
- 33 (a). MERRITT JC, CRAWFORD WJ, ALEXANDER PC, ANDUZE AL, GELBART SS. *Effect of marijuana on intraocular and blood pressure in glaucoma*. *Ophthalmology* 87:222-228 (1980).
- 33 (b). MERRITTJC, OLSEN JL, ARMSTRONG JR, MCKINNON SM. *Topical D⁹-tetrahydrocannabinol in hypertensive glaucomas*. *J.Pharmacy and Pharmacol.* 33:40-41. (1981).
34. AMERICAN ACADEMY OF OFTALMOLOGY. *The use of Marijuana in the treatment of glaucoma*. Statement by the board of Directors of the American Academy of Ophthalmology. San Francisco, CA (1992).
35. BARSKY SH, ROTH MD, KLEERUP EC, SIMMONS M, TASHKIN DP. *Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco*. *J.Natl.Cancer Inst.* 90: 1189-1205. (1998).
36. HALL W. *The respiratory risks of cannabis smoking*. *Addiction* 93: 1461-1463. (1998).
37. KLEIN TW, NEWTON C, FRIEDMAN H. *Cannabinoid receptors and inmunity*. *Immunol.Today* 19: 373-381 (1998).
38. DEROQ JM, SÉGUI M, MARCHAND J, LE FUR G, CASELLAS P. *Cannabinoids enhance human B-cell growth at low nanomolar concentrations*. *FEBS Letters.* 369: 177-182. (1995).
39. SANCHEZ C, VELASCO G, GUZMAN M. *Metabolic stimulation of mouse spleen lymphocytes by low doses of D⁹-tetrahydrocannabinol*. *Life Sci.* 60:1709-1717. (1997).
40. GALVE-ROPERH I, SANCHEZ C, CORTES ML, DEL PULGAR TG, IZQUIERDO-M, GUZMAN-M. *Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide acumulatin and extracellular signal-regulated kinase activation*. *Nature Med.* 6:313-319. (2000).
41. MELCK D, RUEDA D, GALVE-ROPERH I, DE-PETROCELLIS L, GUZMAN M, DIMARZO V. *Involvement of the cAMP/protein kinase A pathway and of mitogen-activated protein kinase in the anti-proliferative effects of anandamide in human breast cancer cells*. *FEBS-Lett.* 463:235-240. (1999).
42. INSTITUTO DEUSTO DE DROGODEPENDENCIAS. *La cultura de las drogas en los jóvenes: ritos y fiestas*. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. (Junio 2000).
43. Estudio recogido del Plan Nacional Sobre Drogas. *Salir de Marcha y consumo de drogas*. *El País*. (18 de Julio del 2000).
44. COOK SA, LOWE JA, MARTIN BR. *CB1 receptor antagonist precipitates withdrawal in mice exposed to D⁹-tetrahydrocannabinol*. *J.Pharmacol.Exo.Ther.* 285: 1150-1156. (1998).