



Cannabis: efectos en el sistema nervioso central. Consecuencias terapéuticas, sociales y legales

Victor Manuel Rivera-Olmos,^a Marisela C. Parra-Bernal^b

Cannabis: Effects in the Central Nervous System. Therapeutic, societal and legal consequences

The consumption of marijuana extracted from *Cannabis sativa* and *indica* plants involves an important cultural impact in Mexico. Their psychological stimulatory effect is widely recognized; their biochemical and molecular components interact with CB1 and CB2 (endocannabinoid system) receptors in various central nervous system structures (CNS) and immune cells. The psychoactive element Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC) can be reproduced synthetically.

Systematic reviews show evidence of therapeutic effectiveness of therapeutic marijuana only for certain symptoms of multiple sclerosis (spasticity, spasms and pain), despite attempts for its widespread use, including refractory childhood epilepsy. Evidence indicates significant adverse effects of smoked marijuana on the structure, functioning and brain connectivity. Cannabis exposure during pregnancy affects fetal brain development, potentially leading to later behavioral problems in children. Neuropsychological tests and advanced imaging techniques show involvement in the learning process in adolescents with substance use. Also, marijuana increases the cognitive impairment in patients with multiple sclerosis.

Social and ethical consequences to legally free marijuana for recreational use may be deleterious transcendently. The medicinal or psychoactive cannabinol no addictive effect requires controlled proven efficacy and safety before regulatory approval studies.

En el siglo XVI, las semillas y la hierba de cáñamo (cannabis) eran originalmente utilizadas para producir fibras de cuerdas de barco y tejidos; posteriormente, fueron traídos a la Nueva España por Hernán Cortés en, aproximadamente, 1521, y la planta comenzó a ser cultivada en la región a partir de 1545.

La planta de cannabis ya era conocida por más de dos milenios en China e India, donde además de sus utilidades textiles, las hojas de la variedad botánica *índica*, eran procesadas para ser fumadas y experimentar su atractivo efecto psicodélico. En su forma de hachís (*Cannabis sativa*), la cual se extrae de resinas de plantas de marihuana, se presenta como bloques que al pulverizarlos se pueden utilizar para elaborar cigarrillos o en artefactos para su inhalación. Esta variedad se difundió en Persia, los países del medio oriente, el norte de África y aún continúa su consumo (ilegal) en Europa y en los Estados Unidos.

Impacto cultural e histórico en México. Accesibilidad terapéutica

Debido a la influencia de los esclavos africanos llegados a México entre los siglos XVII y XIX, y por los efectos medicinales ancestralmente asignados a la planta por el folclor popular, esta tendió a emplearse furtivamente en algunos niveles sociales. Dado que tradicionalmente las curanderas eran llamadas "Marías" o "Juanas", con el transcurso del tiempo la conjunción de los términos resultó en la mixtura lingüística: marihuana (fonéticamente también expresada como marihuana), palabra comúnmente usada en español, mientras que en inglés y ciertos idiomas romances el término se adhiere a la etimología original: marijuana.

A través de la historia, el consumo habitual de la marihuana pasó de ser un acto ritual medicinal a tener un uso recreativo y psicológicamente estimulante, siendo considerado durante el siglo XIX y los años tempranos del XX "como una mala costumbre" de los grupos sociales "peligrosos": léperos, prisioneros y soldados.

Durante la Revolución Mexicana de 1910, el consumo de marihuana fue común tanto por las fuerzas

Keywords / Palabras clave

Cannabis	Cannabis
Medical Marijuana	Marihuana Medicinal
Legislation, Drug	Legislación de Medicamentos
Drug and Narcotic Control	Control de Medicamentos y Narcóticos

^aProfesor Emérito Distinguido, Departamento de Neurología, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, EUA

^bHospital México Americano, Universidad de Guadalajara, Ex Presidenta de ANNIMSS, Presidenta Fundadora del Colegio de Neurólogos de Jalisco, Guadalajara, Jalisco, México

El consumo de la marihuana conlleva un importante impacto cultural en México. Su efecto psicológicamente estimulante es ampliamente reconocido, sus componentes bioquímicos y moleculares interactúan con los receptores CB1 y CB2 (sistema endocannabinoide) en diversas estructuras del sistema nervioso central (SNC) y de las células inmunes. El elemento psicoactivo Δ-9-Tetrahidrocannabinol (THC) puede ser reproducido sintéticamente.

Revisiones sistemáticas muestran evidencia en efectividad del consumo de marihuana terapéutica solo para ciertos síntomas de esclerosis múltiple (espasticidad, espasmos y dolor), a pesar de los intentos para su uso extenso, incluyendo epilepsias infantiles refractarias. La evidencia señala importantes efectos adversos de

la marihuana fumada sobre las estructuras, el funcionamiento y la conectividad cerebral. La exposición al cannabis durante el embarazo afecta el desarrollo cerebral del feto, pudiendo generar problemas conductuales tardíos en los hijos. Pruebas sensitivas neuropsicológicas y avanzadas técnicas imagenológicas demuestran afectación en el proceso de aprendizaje en adolescentes consumidores. Asimismo, la marihuana aumenta el deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple. Las consecuencias sociales y éticas al liberar legalmente marihuana para uso lúdico pueden ser trascendentamente deletéreas. El cannabinol medicinal sin efecto psicoactivo o adictivo requiere de estudios controlados de eficacia y seguridad comprobadas antes de su aprobación regulatoria.

Resumen

rebeldes como por las federales (popularmente se le reconocía como “mota” o “yerba”), así como por los soldados del Gobierno durante la llamada Guerra Cristera entre 1928 y 1929.¹

Posteriormente, sus efectos fueron pregonados en México por la intelectualidad bohemia, artistas y escritores desde 1920, dando origen a la “cultura de las azoteas” en la Ciudad de México, donde “se fumaba, desataba y creaba” hasta la actualidad.²

A través de su cultivo, el cuál es ilegal en México sobre todo en cantidades industriales, la exportación ilícita a los Estados Unidos (EUA), donde existe una gran demanda en la mayoría de los estados, ha sido motivo de preocupación transnacional, constituyéndose en elemento de las actividades del denominado narcotráfico.

Cannabis: efectos en el sistema nervioso central (SNC) y consecuencias legales

En México, durante las últimas décadas se han desarrollado activismos sociales a favor de la liberación de la marihuana por algunas organizaciones, como la llamada Derecho Cultural Psicoactivo así como por el Movimiento Cannábico Mexicano. Las iniciativas Conde, introducidas en la LX legislatura del Congreso mexicano (2006-2009) por la Diputada Federal, Elsa Conde, no produjeron resultados en esa época. Otros esfuerzos políticos y constitucionales más recientes, como la propuesta sobre el derecho a la producción y consumo de cannabis con fines personales de carácter lúdico promovida por la Sociedad Mexicana de Autoconsumo Responsable y Tolerante (SMART), que fue presentada para debate en la Primera Sala de la Suprema Corte de Justicia de la Nación en noviembre de 2015, ha provocado un gran interés en el tema y polémica a nivel nacional.

La legalización de la marihuana para uso recreativo se sustenta en la premisa sobre la necesidad de

desriminalizar un hábito que, teóricamente, es menos peligroso y menos tóxico a largo plazo que el tabaquismo y alcoholismo, y por supuesto menor al de otras drogas ilícitas, narcóticos y estupefacientes.

Otros grupos promueven la aprobación de formulaciones de cannabinoides (productos derivados de la marihuana) para uso medicinal, incluyendo el cannabinol (CBD). La mayoría de estos productos son propuestos con bases primordialmente anecdóticas, más que evidenciables.

Para evaluar adecuada y razonablemente esta preocupación de salud pública, la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de la Secretaría de Salud, órgano con la responsabilidad de aprobación y monitoreo de medicamentos (y moléculas terapéuticas nuevas), de acuerdo con su estructuración estatutaria actual, requeriría de estudios controlados que mostraran datos convincentes y aceptables de eficacia y seguridad aplicados a cualquier cannabinolido propuesto como medicamento.

Existen muy pocos cannabinoides que han prevalecido al desafío de ensayos controlados. La nabilona es el único cannabinolido sintético de Δ-9-Tetrahidrocannabinol (THC), hasta ahora aprobado en México. Se utiliza como tratamiento de segunda línea para la náusea y vómito refractario causados por quimioterapia para cáncer, y como adyuvante en el manejo de dolor crónico. La nabilona está categorizada dentro del Grupo II de medicamentos restringidos en la fracción I, Estupefacientes (Artículo 226 de la Ley General de Salud, México).

Dos productos de CBD a los que se les han atribuido efectos beneficiosos en el manejo de ciertos tipos de epilepsia infantil de difícil control continúan bajo estudio y se les ha otorgado la denominación de “drogas huérfanas” por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los EUA), adhiriéndose a estrictas normas institucionales y regulatorias. Por razones humanitarias y de compasión, y debido al

gran interés mediático, a pesar de que en los EUA los estudios que buscan establecer su eficacia real y seguridad no se han completado, la COFEPRIS aprobó en 2015 el uso de uno de estos compuestos por una instrucción judicial a favor de una paciente mexicana. El medicamento fue donado por la compañía farmacéutica productora del mismo y enviado de los EUA. Este intento de tratamiento debe estar bajo estricto monitoreo neuropediátrico.

El cultivo actual de marihuana se ha desarrollado con una gran sofisticación técnica. El THC es el mayor componente químico y farmacológicamente activo presente en las plantas de marihuana, principalmente en las hojas y flores femeninas no fecundadas.

Dependiendo del proceso de cultivo y de las manipulaciones botánicas, la concentración de THC en las plantas de marihuana se ha incrementado de 3 a 3.5% en 1980 a más de 20% en la última década.³ El CBD se encuentra presente en una proporción menor en las hojas y mayormente en el tallo (cáñamo), que está prácticamente desprovisto de THC. El análisis químico tan solo ha demostrado trazos de esta molécula en cáñamo,⁴ el cual se utilizaba como material para elaborar papel, fibras y tejidos, ahora en desuso. La concentración de CBD en ciertos elementos anatómicos de la planta se ha aprovechado industrialmente para la producción de aceites que se ofrecen en la actualidad como otra modalidad para uso medicamentoso oral, con efectos psicoactivos presumiblemente mínimos o ausentes. Otros constituyentes sin aparentes propiedades psicoactivas son: cannabigerol y cannabinol.

Los compuestos de marihuana y los cannabinoides activan receptores endocannabinoides en el SNC, siendo los principales: CB1 y CB2. Los receptores CB1 se encuentran en alta concentración en el hipocampo, cerebelo, ganglios basales, corteza prefrontal y sistema límbico⁵ (cuadro I). Los receptores CB2 se localizan en células inmunes y regulan descargas de citoquinas.⁶

Es factible que los receptores endocannabinoides interactúen, asimismo, con neurotransmisores dentro del SNC, haciendo su efecto fisiopatológico aún más complejo.

La industria farmacéutica internacional ha producido extracto oral de cannabis (EOC), varios productos de CBD y compuestos sintéticos de THC. Su administración oral en forma de tabletas o de aceite (favorecida en pediatría) produce efectos farmacodinámicos y quinéticos más consistentes y medibles que la administración fumada, vaporizada o en forma de aerosol rociado por vía oromucosal.

El efecto (sensación) al fumar un cigarrillo de marihuana es experimentado por el sujeto después de unos segundos o minutos, con un efecto máximo después de 30 minutos y con duración del efecto de entre 2 y 3 horas. La concentración plasmática máxima de THC ocurre dentro de los primeros 10 minutos y disminuye aproximadamente a 60% del nivel pico a los 15 minutos y 20% hacia los 30 minutos después de la inhalación repetida. Si el cigarrillo se comparte con otros fumadores, la absorción sistémica de THC es entre 25 y 27% del contenido total.⁷

Cuadro I Concentración de receptores CB1 en el cerebro

Región cerebral	Función
Alta densidad CB1	
Substantia Nigra	Gratificación, adicción, función motora dopamínica
Cerebelo	Coordinación y control motor
Globus pálido	Movimiento voluntario, tono muscular
Núcleo caudado	Aprendizaje, sistemas de memoria, control motor
Moderada densidad CB1	
Corteza cerebral	Proceso de toma de decisiones, cognición, conducta emocional
Putamen	Movimiento, aprendizaje, tono muscular
Amígdala	Ansiedad y estrés, emoción y miedo, dolor
Hipocampo	Memoria y aprendizaje
Baja densidad CB1	
Hipotálamo	Control neuroendocrino, apetito, temperatura corporal
Mínima o ausente densidad CB1	
Mesencéfalo, región pontina, médula oblongata, tálamo	Diversas funciones motoras, sensoriales y autonómicas

Cuadro II Evidencia médica de efectividad de Cannabinoides

Problema neurológico	Resultado
Espasticidad	EOC es efectivo/EOC y THC son <i>posiblemente efectivos</i> (O), (S) hasta 1 año THC y Nabiximols son probablemente efectivos (S)
Dolor central neuropático y espasmos dolorosos en EM	EOC es efectivo THC y Nabiximols son <i>probablemente efectivos</i> (S)
Disfunción vesical neurogénica	Nabiximols son <i>probablemente efectivos</i> reduciendo frecuencia urinaria hasta 10 semanas (O)
Epilepsias infantiles refractarias en extremo	CBD son <i>posiblemente efectivos</i> (S y O), pero se requiere completar los estudios basados en evidencia

EOC = Extracto oral de cannabinoides; THC = Δ-9-tetrahidrocannabinol; EM = Esclerosis Múltiple; O = objetivamente; S = subjetivamente

Evidencia médica de eficacia de cannabinoides

Las revisiones sistemáticas basadas en evidencia para evaluar ensayos terapéuticos aleatorizados y controlados, han sido realizadas por la American Academy of Neurology (AAN),⁸ la Swiss Federal Office of Public Health (SFOPH)⁹ y la División de Abuso de Drogas y Alcohol de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard.¹⁰

El Subcomité de la AAN para el Desarrollo de Guías (Terapéuticas), revisó 1729 documentos de las fuentes más referenciadas de literatura en MEDLINE, Web of Science y Scopus, entre otras, concentrando datos de 63 artículos formales, seleccionando 33 que cumplían con criterios de estudios Clase I, II y III proveyendo evidencia analizable.

Adjudicando niveles de evidencia al resultado de los estudios empleando cannabinoides que fueron analizados como “efectivo”, “probablemente efectivo” y “posiblemente efectivo”, el CBD y el THC mostraron resultados positivos con diferentes niveles de calidad en espasticidad secundaria a esclerosis múltiple (EM), así como en dolor central neuropático y espasmos dolorosos en EM (cuadro II).

Resultados de esa misma revisión mostraron un resultado “probablemente inefectivo”, “eficacia incierta” o “calidad de evidencia insuficiente” para CBD y TCH en disfunción vesical y temblor en EM, enfermedad de Huntington, disquinesia relacionada a dopamina en enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, distonía cervical y epilepsia. La marihuana fumada se clasificó como “ineficaz” o de “eficacia incierta” en las entidades nosológicas en las que fue estudiada como modalidad terapéutica específica (cuadro III).

El análisis realizado por SFOPH se basó en 79 estudios (6462 participantes), pero solo 4 fueron considerados de bajo riesgo de parcialidad. Las conclusiones fueron semejantes a las obtenidas por la AAN.

La revisión clínica discutida por el Departamento de Abuso de Sustancias de la Universidad de Harvard abordó 28 estudios aleatorizados registrados en MEDLINE publicados entre 1948 y 2015. Los resultados confirman los efectos ya mencionados en ciertos síntomas de EM, tales como espasticidad y dolor neuropático. Todas las revisiones sistemáticas realizadas y reportadas en la actualidad han arribado independiente y consistentemente a las mismas conclusiones.

De las revisiones actuales se deduce un efecto robusto de evidencia terapéutica en espasticidad y en dolor central neuropático pero solamente en EM, sin haberse demostrado efecto en espasticidad desarrollada después de un ataque cerebrovascular y hemiplejia, mielopatía postraumática y otras causas etiológicas. Las limitaciones principales de manejo de dolor central neuropático con EOC incluye el hecho que su efecto no se ha confirmado persista más allá de 6 semanas, aunque los estudios fueron diseñados con 1 año de observación.¹¹

Mientras objetivamente no se ha demostrado el beneficio consistente a largo plazo del consumo de la marihuana con fines terapéuticos, potenciales efectos adversos asociados a su uso crónico se desconocen. También se ha desafiado el concepto de que la eficacia de EOC sea superior a la de los medicamentos estándar, ya que no se han realizado estudios comparativos head-to-head (mano a mano).

El efecto de los cannabinoides en neoplasias se ha investigado in vitro y en animales de experimentación, sin embargo su indicación clínica como tratamiento primario o coadyuvante no se justifica dada la ausencia de estudios basados en evidencia.

Su potencial utilidad en el manejo de dolor oncológico es teóricamente factible pero falta comprobación con estudios específicos.

Uno de los aspectos médicos que ha recibido gran publicidad en vista del impacto emocional involucrado es el uso de cannabinoides en niños con epilep-

Cuadro III Evidencia Médica de falta de efectividad de Cannabinoides

Problema neurológico	Resultado
Espasticidad	Mariguana fumada es de <i>eficacia incierta</i>
Dolor Central Neuropático en EM	Mariguana fumada es de <i>eficacia incierta</i>
Disfunción Vesical	Nabiximols son de <i>eficacia incierta</i> en disfunción global THC y EOC son <i>inefectivos</i> en síntomas
Tremor en EM	THC y EOC son <i>probablemente inefectivos</i>
Enfermedad de Huntington	Nabilona y CBD son de <i>eficacia incierta</i>
Disquinesia relacionada a dopamina en enfermedad de Parkinson	Cannabinoides son <i>probablemente inefectivos</i>
Síndrome de Tourette y distonía cervical	THC y Dronabinol tienen <i>eficacia desconocida</i> (falta de datos analizables)

EOC = Extracto oral de cannabinoides; THC = Δ-9-tetrahidrocannabinol; CBD = Cannabidiol

sias catastróficas poco comunes y con una resistencia extrema a terapias, que está claramente representado por los síndromes de Lennox-Gastaut y Dravet. Para el estudio piloto utilizando Epidiolex, un producto natural en forma de aceite, procesado y purificado para proveer esencialmente 100% de CBD, la FDA concedió al producto la denominación de droga huér-fana y un código de identificación como IND (Investigational New Drug). Epidiolex fue administrada a 19 niños con epilepsias severamente refractarias en quienes habían fracasado, en promedio, 12 medicamentos antiepilepticos por paciente. Utilizando escalas subjetivas no controladas, administradas y evaluadas por los padres mismos, después de 3 meses, el 33% de los pacientes con el síndrome de Dravet se reportaron libres de crisis.¹²

Estudios controlados con datos de eficacia y seguridad a largo plazo son esenciales para documentar el beneficio real para los pacientes con este tipo de epilepsias.

Dos estudios controlados con placebo se están llevando a cabo en la actualidad, por lo que información objetiva y datos más sólidos y veraces se encontrarán disponibles en el futuro cercano.

En algunos casos, bajo la presión mediática y la naturales expectativas de los pacientes y sus familiares para obtener opciones terapéuticas extraordinarias (realistas o no) que solucionen sus padecimientos, se producen justificaciones humanitarias que han resultado en acciones judiciales, motivando decisiones extraoficiales de las agencias reguladoras, aprobando en instancias individuales el acceso a cannabis para algún paciente con epilepsia intratable a pesar de la falta de evidencia científica de su efecto perdurable y falta de toxicidad a largo plazo y a pesar del hecho de que el compuesto no haya sido legalmente aprobado (como sucede en el caso de la niña que recibe Epidio-

lex bajo la disposición del Tercer Juzgado de Distrito hacia COFEPRIS).

Aspectos de seguridad y preocupación sanitaria. Efectos adversos

En la comunidad, y en la mayoría de países, existe el concepto tradicional de que el uso de mariguana fumada, ya sea de forma esporádica, con fines lúdicos o crónicamente por dependencia fisiológica, es ilegal, inapropiado y peligroso para la salud. En nuestros días, su consumo es más frecuente, flexible y aceptable, pues sus promotores han organizado campañas efectivas para su tolerancia social y aprobación legal.

A pesar de la aparente tendencia a una nueva actitud sociológica hacia el cannabis, los notables efectos conductuales y psiquiátricos exhibidos por algunos de los consumidores continúa siendo una preocupación observacional no solo folclórica, sino también con implicaciones clínicas.

Proponentes de la legalización para usos lúdico y medicinal exhiben como ejemplo el hecho de su legitimización en Canadá, Argentina, Colombia, Chile, Uruguay, algunos países de Europa y 20 de los 50 estados de la Unión Americana, cuatro de los mismos con legalización absoluta para uso recreacional y cultivo libre (Alaska, Colorado, Oregón y Washington). Este fenómeno de aceptación global y de diseminación del uso de cannabis conlleva, sin embargo, la aparición de ciertas circunstancias clínicas de consideración y que deben evaluarse y estudiarse adecuadamente para la protección de la comunidad.

Datos gubernamentales de los EUA (National Institute of Drug Abuse, NIH) derivados del monitoreo sobre actitudes en el uso de drogas entre estudiantes de secundaria y preparatoria, que, aunque estos indi-

can que las tasas permanecieron estables entre 2013 y 2014, muestran que la proporción de estudiantes de octavo grado (equivalente a primero de secundaria en el sistema educacional mexicano) que fuman marihuana fue de 6.5%, con un incremento a 21.2% para el doceavo grado (equivalente al último año de preparatoria). De todo el grupo de estas edades escolares (13 a 16 años), el 6% reportó fumar marihuana diariamente.

El aumento en la accesibilidad al cannabis aparentemente se ha reflejado en situaciones clínicas consecuentes reportadas en eventos especializados. La American Academy of Addiction Psychiatry reporta un aumento notable en visitas a los servicios de Emergencia debido a problemas de salud relacionadas al consumo de cannabis, en forma fumada o comestible. Entre 2007 a 2012, en los estados que han legalizado la marihuana recreacional y/o médica, y más notablemente en Colorado, uno de los primeros estados en liberar la marihuana y sus múltiples formas de consumo, las visitas a Emergencia aumentaron en 50.4%. Sin embargo, el aumento más alto, de 55%, se notó particularmente en Hawái.¹³

Enfermedades psiquiátricas reportadas como emergencias asociadas a cannabis han incluido (utilizando DSM-5 terminología de la American Psychiatric Association): Desorden de uso de Cannabis, Intoxicación con Cannabis y Síndrome de abstinencia de Cannabis.¹⁴ Otro estudio que analizó a 229 pacientes con el espectro clínico de esquizofrenia, con seguimiento de 10 años después de la primera hospitalización, mostró una alta incidencia de uso de cannabis (66.2%) en este cohorte, mientras la correlación con síntomas de psicosis y su desarrollo precoz, ocurrió independientemente de las comorbilidades presentes.¹⁵ Se ha estimado que el 1% de los fumadores de marihuana están en riesgo de desarrollar efectos psiquiátricos severos, incluyendo alucinaciones y suicidio.

En pacientes susceptibles con historia familiar de esquizofrenia, algunos síntomas subclínicos pudieran desenmascararse con el uso del cannabis.¹⁶ La psicosis aguda en esquizofrénicos expuestos a marihuana se considera como una emergencia psiquiátrica.

Estudios en 1577 adolescentes canadienses, con edades de 12-21, con una calificación de riesgo poligénico alto para esquizofrenia y que son fumadores de marihuana, mostraron disminución del espesor cortical cerebral (usando técnicas de resonancia magnética), en comparación con los jóvenes del grupo comparativo que nunca habían fumado ($137 = -2.36$; $P = 0.2$);¹⁷ la correlación anormal fue más notable en varones. Los autores utilizaron datos de 3 series amplias (Canadian Saguenay Youth Study, IMAGEN y ALSPAC), cada una abordando un aspecto diferente para la correlación final, infiriendo por los resultados

presentados que el consumo de cannabis parece interferir en la maduración de la corteza cerebral.

De acuerdo con las guías 2015 producidas por un comité del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), se debe insistir en la abstención de fumar marihuana durante el embarazo y la lactancia, debido a los potenciales efectos de sus componentes activos en el desarrollo cerebral del feto. Estudios epidemiológicos realizados por el ACOG indican que entre un 2 a 5% de las mujeres usan marihuana durante embarazo, lo cual aumenta entre 15 a 28% en mujeres urbanas jóvenes con problemas económicos. Conclusiones presentadas por la revisión sistemática de la literatura realizada por el comité del ACOG incluye que los niños expuestos a la marihuana in utero tienden a tener más problemas de visión y coordinación, más lapsos de atención y problemas conductuales que los niños que no estuvieron expuestos.¹⁸

Conductas delincuenciales se han reportado en niños adolescentes (promedio de 14 años de edad) quienes tienen mayor riesgo de convertirse en usuarios de marihuana si fueron productos de madres que la fumaron durante el embarazo.¹⁹

El incremento en consumo y accesibilidad a ciertas formas artesanales de cannabis se ha relacionado con reportes de eventos cerebrovasculares (CV). En algunos casos, la hemorragia cerebral ha ocurrido después de fumar marihuana sintética conocida popularmente como *Spice*,²⁰ la cual se consideraba inocua.

Fumar marihuana regularmente, se ha reportado como causa directa de eventos isquémicos oclusivos multisegmentales, los cuales se desarrollan durante el acto o inmediatamente después de fumar un cigarrillo o de compartirlo (*joint*).²¹ Esta relación temporal ocurrió en 81% de los casos, mientras que 22% padecieron otro evento CV subsecuente a reexposición a cannabis. La asociación de otros factores de riesgo vascular en estos casos fue nímita.

Se aduce que estos fenómenos se deben al efecto vascular espasmódico inducido por descarga de citoquinas y por la activación de receptores CB2 del sistema endocannabinoide.

Al concentrarse el TCH en el SNC primordialmente a través de inhalación fumando marihuana, un complejo cuadro de fenómenos fisioneuropsicológicos se desarrolla en el individuo, con duración e intensidad variables, dependientes estos de la dosis inhalada, del estado emocional premórbido, y de multitud de factores individuales como: masa corporal, metabolismo, funcionamiento pulmonar y hepático, presencia de otros agentes farmacológicos y, sobre todo, de alcoholemia asociada.

La *reacción marihuana* aguda afecta (aunque de manera temporal) al individuo entre apenas unos

minutos (pico de efecto en ≥ 30 minutos) hasta 4 horas, y raramente por períodos más prolongados. Durante el período de efecto diversas reacciones (muy individualizadas) se desarrollan incluyendo, generalmente: euforia, ansiedad, depresión, distorsión de la realidad, ocasionalmente un efecto psicodélico, desinhibición frontal, falta de control social, mareo, incoordinación, reducción en el tiempo de reacción y elementos de ataxia.

Concentraciones de TCH en sangre de 2 a 5 ng/ml, se asocian con deterioro substancial para operar un vehículo motorizado. El THC es, después del alcohol, la substancia psicotrópica más frecuentemente determinada en sangre en 4-14% de los conductores que han sufrido lesiones o muerto en accidentes de tráfico.²² Sin embargo, en vista de las limitaciones técnicas para medir de manera consistente y uniforme los niveles séricos de THC, es factible que la epidemiología real de los accidentes asociados al consumo de marihuana sean subestimados.²³

El efecto del cannabis en las estructuras subcorticales del cerebro ha sido estudiado en 483 gemelos y hermanos a través del Human Connectome Project, de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en EUA, de los cuales 262 reportaron haber fumado marihuana durante su vida. El cannabis se relacionó a un tamaño menor de la amígdala izquierda (2.3%; $p = .007$) y del estriado ventral derecho (3.5%; $p < .005$). En vista de los factores genéticos involucrados, los autores atribuyeron estos hallazgos a predisposición junto a un posible efecto ambiental asociado.²⁴

Utilizando diversas técnicas de imagen, como: resonancia magnética (RM) estructural, visualizando morfología basándose en voxels, imágenes con tensor de difusión y anisotropía funcional, 48 adultos fumadores de marihuana fueron estudiados en la Universidad de Texas, en Dallas.²⁵ El estudio mostró que los fumadores crónicos de cannabis tienen un volumen cerebral menor debido a la reducción de la corteza órbito-frontal (área comúnmente afectada en adictos), pero además presentan un aumento notable de conectividad estructural y funcional. Los investigadores interpretan este hallazgo como posible reflejo de un complejo neuroadaptativo compensando por la pérdida de substancia gris, pero que eventualmente se degrada. La medición del coeficiente intelectual en este grupo mostró valores más bajos.

En Santiago de Chile, investigadores estudiaron diferencias entre 40 estudiantes de secundaria y preparatoria consumidores de marihuana y 40 no consumidores, ambos grupos con edades entre 15 y 18 años de edad. El criterio de inclusión para los consumidores fue de un mínimo de 4 episodios de consumo exclusivamente durante el último mes y consumo habitual mínimo por 18 meses. Se encontró compromiso coin-

cidente con neuroimágenes y pruebas neuropsicológicas afectando aprendizaje en el grupo consumidor. El Neuro-SPECT mostró hipoperfusión en diversas regiones: subgenual bilateral (hemisferio izquierdo > derecho), frontal bilateral, giro cingulado anterior y área de Brodmann 36, que proyecta sobre el hipocampo. Numerosas pero consistentes alteraciones neuropsicológicas fueron detectadas en los dominios de atención, concentración, jerarquización, integración viso-espacial, retención inmediata y memoria visual. Estas anormalidades que afectan directamente el proceso de aprendizaje en los fumadores, mostraron diferencias estadísticamente significativas con los no consumidores.²⁶

De acuerdo con la Multiple Sclerosis International Federation (MSIF), la esclerosis múltiple (EM) es considerada como la segunda causa de discapacidad neurológica en el adulto joven después del traumatismo craneoencefálico, esto es reconocido a nivel global incluyendo a México. La causa más común de discapacidad para trabajar por EM es la disfunción cognitiva, la cual afecta entre el 40 a 60% de esta población,²⁷ particularmente al grupo con la forma Secundaria Progresiva. Esta disfunción se ha asociado al desarrollo de atrofia cerebral secundaria al incremento neurodegenerativo y desmielinizante de la enfermedad.

La EM ha sido el único padecimiento neurológico en que CBD han mostrado efecto positivo en el manejo de algunos de sus síntomas con estudios basados en evidencia. Motivados por las observaciones preliminares y por el potencial de que el proceso neurodegenerativo pudiera ser inhibido por cannabinoides sugerido por estudios experimentales en animales,²⁸ se realizó un estudio de 36 semanas controlado con placebo, doble ciego, en 498 pacientes, utilizando dronabinol oral (THC). Durante el ensayo, evaluaciones periódicas utilizando la Escala Extendida del Estado de Discapacidad (EDSS por sus siglas en inglés) como medición neurológica objetiva y la Escala de Impacto de la EM-29 (MSIS-29) como medición subjetiva, provista por los pacientes mismos, fueron empleadas como metas primarias. Mediciones de atrofia cerebral usando resonancia magnética se emplearon como meta secundaria. El estudio no alcanzó significancia estadística y fue negativo para todas las metas.²⁹

Considerando la incidencia de disfunción cognitiva en EM y el interés y popularidad de usar cannabis terapéuticamente en esta enfermedad, además de su accesibilidad legal en Canadá, la Multiple Sclerosis Society of Canada financió un estudio diseñado para integrar evaluaciones psicométricas con varias técnicas de imagenología: resonancia magnética funcional (fRM) en reposo y RM estructural (lesional y volúmenes de tejido con apariencia normal y medidas con tensor de difusión). El diseño del estudio fue seccional transversal, involucrando 20 pacientes con

EM fumadores de marihuana (2-3 veces a la semana, 3-5 veces a la semana o diariamente), comparados con 19 pacientes con EM no fumadores. Los dos grupos fueron compatibles en las diversas variables demográficas: educación, grado de discapacidad y si estaban trabajando o no. Estudios neuropsicológicos practicados en estos pacientes fueron orientados hacia funciones visuales, memoria, velocidad en el proceso de información y capacidades de atención.

Mientras no se encontraron diferencias entre ambos grupos respecto a la disfunción de las redes neurales cerebrales evaluadas por fRM o RM estructural, la correlación psicométrica con los estudios de imagen mostraron anormalidades en regiones parietales y en lóbulos cingulados anteriores, áreas implicadas en el funcionamiento de la memoria. Esto quedó evidenciado predominante en los pacientes con EM fumadores crónicos de marihuana. Las diferencias entre los grupos comparados mostraron significancia estadística en la correlación entre disfunción neuropsicológica y áreas cerebrales afectadas determinadas por avanzadas técnicas de imagen.³⁰ Los autores concluyen que, en vista de que las estructuras cerebrales ya se encuentran afectadas en EM, la exposición a marihuana compromete todavía más la disfunción cognitiva.

Asimismo, el uso crónico de la marihuana afecta la arquitectura de sueño, tanto en el consumidor más joven (15 años) como en los consumidores crónicos adultos (mayores de 18 años). El sueño no restaurador se ve afectado significativamente (OR: 1.67) en adultos, y pueden desarrollar insomnio severo.

Experiencias externas después de la legalización

Excepto por las experiencias europeas típicamente liberales, no existen todavía datos sobre las consecuencias a largo plazo sobre la liberación del cannabis en la comunidad.

Cada país de la Unión Europea tiene complicadas legislaciones y regulaciones sui generis que difícilmente pudieran ser adaptadas por otras culturas y diseños constitucionales. Leyes vigentes aprobadas en EUA, Canadá, Europa, e inclusive en ciertos países de Latinoamérica, no necesariamente reflejan un sentir o una realidad general. Bajo ciertas circunstancias, la apertura legal al cultivo limitado o abierto de plantas de marihuana o la manufactura de productos derivados de la misma (sin regulación sanitaria) potencialmente pudiera facilitar una industria (y monopolios) difíciles de controlar desde el punto de vista sanitario, poniendo en riesgo la seguridad para la comunidad.

Los efectos de estas leyes en la salud de algunas sociedades en Europa, algunos estados de EUA (el 3

de noviembre, 2015, el estado de Ohio votó en contra de la legalización), Canadá y otros lugares continúan siendo analizados y vigilados. La diferencia capital gravita en la aceptación legal de la marihuana fumada contra los productos cannabinoides medicinales que no tengan efecto psicoactivo ni adictivo a largo plazo, basados en evidencia Clase I y, al menos, Clase II que hayan sido aprobados por las agencias reguladoras debido a su comprobado perfil de eficacia y seguridad. Esta última consideración debe ser totalmente excluyente de la primera.

Conclusiones

La literatura mundial y los resultados de estudios basados en evidencia demuestran que el uso de productos derivados de marihuana o CBD puede ser útil en el tratamiento de síntomas de espasticidad, dolor neuropático y espasmos tan solo en EM; pero no son efectivos en otros desórdenes neurológicos y otras patologías. El TCH es efectivo en náusea y vómito provocados por quimioterapia, así como estimulante del apetito en enfermedades emaciantes, como el SIDA y el cáncer, y puede ser un adyuvante en el manejo de dolor. El uso de CBD en dolor oncológico no se ha estudiado.

Existen datos preliminares de que el uso de CBD en epilepsias raras infantiles de control extremadamente refractario pudiera tener un efecto terapéutico en crisis intratables, pero estudios controlados basados en evidencia siguen en curso y no han sido completados. La recomendación es que la utilización de CBD en estos casos sea dentro de un marco de estudio controlado, donde la eficacia real pueda ser determinada y los aspectos de seguridad sean monitoreados.

La marihuana fumada tiene un perfil científico comprobado de gran negatividad desde el punto de vista de la salud pública, no existiendo absolutamente bases racionales para su consideración medicinal.

Se debe enfatizar que por el beneficio de la comunidad en general, no es responsable ni ético exponer a la población en general a consumidores de sustancias o drogas psicoactivas, con la justificación de respetar sus derechos de decisión personales. Los datos objetivos sobre los potenciales efectos deletéreos de la marihuana en el SNC en desarrollo, en aprendizaje en el adolescente, y en la estructura y funcionamiento cerebrales son abrumadores.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Meyer J. La Cristiada, La guerra de los cristeros, México DF, Siglo XXI Editores, Primera edición, 1973.
2. Barrera R. Salvador Novo: Navaja de la Inteligencia. México, DF. Plaza y Valdés, S.A. de C.V., 1999.
3. Martín del Campo SL. Los efectos de las drogas: de sueños y pesadillas. México: Editorial Trillas, 2014.
4. Jones RT. Human effects: an overview. En Peterson RC, editor. Marijuana Research Findings: 1980. Rockville MD. National Institute on Drug Abuse: 1980:54-80.
5. Medical Marijuana and other Cannabinoides. Texas Physicians & Physician Assistants 2016; Vol. 141(4): 2-23.
6. Lovering DM. Presynaptic modulation by endocannabinoids. *Handb Exp Pharmacol* 2008;184:435-477.
7. Skopp G, Richter B, Pötsch L. Serum cannabinoid levels 24-48 hours after cannabis smoking. *Arch Kriminol* 2003;212(3-4):83-95.
8. Koppel BS, Brust JC, Fife T, et al. Systematic review: efficacy of medical marijuana in selected neurological disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014;82: 1556-1563.
9. Whiting PF, Wolf RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(24):2456-2473.
10. Hill KP. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems. A Clinical Review. *JAMA* 2015; 313(24):2474-2483.
11. Wade DT, Makeda P, Robeson P, et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler* 2004;10:434-441.
12. Filloux FM. Can medical marijuana help pediatric patients? *Neurology Reviews* 2014;22(12):1-3.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. DSM-5. Washington D.C. American Psychiatry Association 2013.
14. Brauser D. Cannabis-Related ED Visits Rise in States with Legalized Used. *Medscape Neurology*, December 16, 2014:1-2.
15. Foti DJ, Kotov R, Guey LT, et al. Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. *Am J Psychiatry*. Aug 2010;167(8):987-993.
16. Proal AC, Fleming J, Galvez-Buccolini JA, et al. A controlled family study of cannabis users with and without psychosis. *Schizophr Res* 2014;152:283-288.
17. French L, Gray C, Leonard G, et al. Early Cannabis Use, Polygenic Risk Score for Schizophrenia and Brain Maturation in Adolescence. *JAMA Psychiatry* 2015;72(10):1002-1011.
18. Wu CS, Jew CP, Lu HC, et al. Lasting impacts of prenatal cannabis exposure and the role of endogenous cannabinoids in the developing brain. *Future Neurology* 2014;6(4):459-480.
19. Dag NL, Leech SL, Goldschmidt L, et al. The effects of prenatal marijuana exposure on delinquent behaviors are mediated by measures of neurocognitive functioning. *Neurotoxicology and Teratology* 2011;33(1): 129-136.
20. Rose DZ, Guerrero WR, Mokin MV et al. Hemorrhagic stroke following use of synthetic marijuana "spice". *Neurology*, August 28, 2015; vol 85 (13):1177-1179.
21. Wolff V, Arnsbach JP, Laver V, et al. Cannabis-related stroke. Myth or Reality?. *Stroke* 2013;44:558-563.
22. Valle L, Sebastián J, Rojas Jimenez S. Cannabinoides: un obstáculo cognitivo para conducir con seguridad. *Acta Toxicológica Argentina* 2014; 22(1): 23-32.
23. Ramaekers K, Berghaus G, van Laar M, et al. Dose-related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug Alcohol Depend* 2004;73(2):109-119.
24. Pagliaccio D, Barch DM, Bagdan R, et al. Shared predisposition in the association between cannabis use and subcortical brain structure. *JAMA Psychiatry* 2015;72(10):994-1001.
25. Fibley FM, Asian S, Calhoun VD, et al. Long-term effects of marijuana use on the brain. *PNAS* 2014;11(47):16913-16915.
26. Mena I, Dórr A, Viani S, et al. Efectos del consumo de marihuana en escolares sobre funciones cerebrales demostradas mediante pruebas neuropsicológicas e imágenes de neuro-SPECT. *Salud Mental* 2013; 36: 367-374.
27. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I: frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991;41:685-691.
28. Pryce G, Ahmed Z, Hankey DJ, et al. Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain* 2001;126:2191-2002.
29. Pryce G, Baker D. Cannabinoids Fail to Show Evidence of Slowing Down the Progression of Multiple Sclerosis, *Evid Based Med* 2015;20(4):124.
30. Pavlak B, MacIntosh BJ, Szilagyi G, et al. Effects of cannabis on cognition in patients with MS. A psychometric and MRI study. *Neurology* 2014;82: 1879-1887.