

# Los productos de *Cannabis sativa*: situación actual y perspectivas en medicina

Rodolfo Rodríguez Carranza<sup>1</sup>

Actualización por temas

## SUMMARY

Psychoactive preparations of *Cannabis sativa*, such as marijuana and hashish, have been used for centuries for medicinal, religious and recreational purposes. Today marijuana is the most widely used illegal drug worldwide, particularly among teenagers and young adults. Adolescence is a critical phase in Central Nervous System development, characterized by neuronal maturation and rearrangement processes. Marijuana is very complex in its chemistry due to the large number of active constituents capable of interacting with each other. With inhaled marijuana, subjects experience euphoria, a feeling of relaxation, and intensification of ordinary sensory experiences. Chronic consumption results in tolerance, dependence, withdrawal syndrome, cognitive deterioration, and increased risk of psychiatric illnesses. The discovery of an endogenous cannabinoid system renewed the medical interest in marijuana and data from the last 20 years have shown that, in the postnatal brain, endocannabinoids regulate the function of many synapses and play an important role in brain development; also, that chronic consumption of marijuana early in life negatively affects Central Nervous System development. Recently, interest on marijuana has centered on its medicinal properties, and a good number of controlled clinical studies support its use in certain medical conditions; however, safety and efficacy of marijuana remains controversial. In this article we analyze the pharmacological knowledge on marijuana, the risks of its consumption, data on its medicinal properties and, based on the available evidence, we conclude that its legalization should be discouraged. Finally, we postulate that marijuana in its herbal form, by the enteral route, could be of a great value in mitigating suffering in patients with terminal illness.

**Key words:** *Cannabis sativa*, marijuana, endocannabinoid system.

## RESUMEN

Los productos psicoactivos de la *Cannabis sativa*, como marihuana y hachís, se han usado desde hace varios siglos con fines medicinales, religiosos y recreativos. Ahora, la marihuana es la droga ilegal de mayor consumo en el mundo, particularmente por adolescentes y adultos jóvenes. La adolescencia es una etapa crítica en el desarrollo y maduración del Sistema Nervioso Central. La marihuana está constituida por un gran número y variedad de sustancias químicas que pueden interactuar entre sí. Sus efectos agudos se caracterizan por euforia, relajación e intensificación de las experiencias sensoriales ordinarias. Su consumo crónico induce tolerancia, dependencia, síndrome de carencia, déficit cognitivo y aumenta el riesgo de enfermedades psiquiátricas. El descubrimiento de un sistema cannabinoide endógeno renovó el interés médico por la marihuana y los datos de los últimos 20 años indican que el sistema endocannabinoide regula la función de diversos tipos de sinapsis y juega un papel importante en el desarrollo cerebral extrauterino. Recientemente el interés sobre la marihuana se centró en sus propiedades medicinales y existe un buen número de ensayos clínicos controlados que apoyan su uso en ciertas condiciones médicas; sin embargo, su eficacia y seguridad siguen siendo motivo de controversia. En este artículo se analizan los conocimientos farmacológicos sobre la marihuana, se establecen los riesgos de su consumo, la información sobre sus propiedades medicinales y, con base en la evidencia disponible, se opina contra su legalización. Finalmente, aquí se postula que la marihuana en su forma herbaria, por vía enteral, puede ser de gran valor para mitigar el sufrimiento de pacientes con enfermedad terminal.

**Palabras clave:** *Cannabis sativa*, marihuana, endocannabinoides.

## INTRODUCCIÓN

Si bien la *Cannabis sativa* se conoce desde hace varios siglos por sus propiedades recreativas y medicinales, actualmente la marihuana, uno de sus productos, es la droga ilegal que más se consume en el mundo y su abuso es un grave problema de salud pública, especialmente entre la población joven. Su uso se favorece y extiende por la creencia generalizada de que es menos dañina que otras drogas ilegales y que no produce daños severos como los opioides y otros psicoestimulantes. Sin embargo, está plenamente demostrado que su

consumo tiene diversas consecuencias negativas para la salud, tanto a nivel orgánico, como social y psicológico. En este artículo se analiza la información disponible sobre marihuana, se comenta sobre los riesgos de su legalización y se describe la evidencia que sustenta sus posibles usos médicos.

## TERMINOLOGÍA

La *Cannabis sativa* es una planta herbácea, anual, generalmente dioica, de la familia *Cannabaceae*, que crece libremente en

<sup>1</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia: Dr. Rodolfo Rodríguez Carranza. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. 04510. Tel: 5623-2162. Fax: 616-1489. E.mail: rodcar@unam.mx

Recibido: 23 de enero de 2012. Aceptado: 21 de febrero de 2012.

las regiones tropicales y subtropicales. Su tallo proporciona una fibra textil, mientras que sus semillas oleaginosas producen un aceite y las glándulas de las inflorescencias femeninas (cogollos) una resina. Debido a sus propiedades psicoactivas el cultivo de *Cannabis sativa* está prohibido o restringido en muchos países. El término *marihuana* describe al preparado elaborado a partir de las flores, hojas y tallos pequeños provenientes de la *Cannabis sativa*. El otro producto es el *hachís*, término que describe a una pasta hecha con la resina prensada. El término cannabinoides se aplicó, originalmente, a los productos químicos de *Cannabis sativa* con estructura típica de  $C_{21}$  y a sus metabolitos; ahora, y como producto de los estudios más recientes, el término cannabinoides se refiere a todas las moléculas que se unen a receptores cannabinoides (véase más adelante), incluidos los ligandos endógenos (endocannabinoides) y los análogos sintéticos (exocannabinoides).<sup>1</sup>

## QUÍMICA

La composición química de la *Cannabis sativa* es muy compleja ya que contiene más de 400 productos químicos (mono y sesquiterpenos, azúcares, hidrocarburos, esteroides, flavonoides, compuestos nitrogenados y aminoácidos)<sup>2</sup> y un total de 66 cannabinoides, siendo el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) el psicoestimulante más abundante y poderoso. La concentración de  $\Delta^9$ -THC varía ampliamente entre plantas de distinto origen. La *Cannabis sativa* silvestre contiene  $\Delta^9$ -THC en una concentración que varía del 0.5% al 5%; el hachís contiene de 2-20%.<sup>3</sup> Estas variaciones dependen de los diferentes tipos de cultivo, que van desde el cultivo natural o en huerta pasando por el cultivo en macetas (luz natural o artificial), hasta el cultivo hidropónico. En los últimos 30 años el cultivo complejo de la planta y las técnicas de mezclado han aumentado considerablemente la concentración de  $\Delta^9$ -THC. En los años 1960 y 1970 el contenido de  $\Delta^9$ -THC de un cigarrillo de marihuana era del orden de 10 mg. Actualmente, uno producido por técnicas especiales puede contener de 150 a 300 mg de  $\Delta^9$ -THC;<sup>4</sup> por esta razón el fumador actual de marihuana tiene mayor riesgo de intoxicación que el usuario de hace 30 o 40 años y los efectos de las dosis altas sobre la salud de los usuarios tiene que revisarse y actualizarse.

## FORMAS DE CONSUMO

La forma habitual de consumo de la marihuana es el cigarrillo liado a mano; en estos casos se usan directamente las hojas y cogollos, secos y desmenuzados, mezclados o no con tabaco. Otros métodos incluyen el uso de pipas comunes o de pipas de agua (cachimbas). La marihuana también se usa en la preparación de algunos platillos, como pastelillos ("mot cake", "funny cake") y panecillos con hachís ("hash brownies"); o bien adicionada a mantequilla y dulces.

## EPIDEMIOLOGÍA

Los productos de *Cannabis sativa* se han usado desde hace más de 4000 años con propósitos religiosos, médicos y recreativos, y a lo largo del tiempo su consumo había mantenido un perfil relativamente bajo; este panorama cambió a partir de los años 1960, época en la que los estudios epidemiológicos revelaron que el consumo de marihuana con fines recreativos estaba muy extendido y que se había constituido en un grave problema social y de salud pública, en especial entre adolescentes y adultos jóvenes.<sup>3</sup> Ahora se sabe que el consumo de marihuana es un problema global, que abarca tanto a países con ingresos económicos altos como a aquellos con ingresos bajos e intermedios; asimismo, que su consumo es más alto en las personas con trastornos mentales.<sup>5,6</sup>

Los datos generados por la oficina correspondiente de las Naciones Unidas estimó que en 2006 los productos de *Cannabis sativa* estaban siendo usados por más de 160 millones de personas, cifra que se refiere a un 3.9% de la población mundial, con edades entre 15 y 64 años.<sup>7</sup> Según este reporte, el consumo de marihuana es significativamente mayor en Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda, seguidos por varios países de Europa Occidental. Otros estudios de la misma época advierten que hasta un 15% de la población adulta del Continente Americano y de Europa Occidental había experimentado alguna vez con marihuana; la proporción llega al 50% entre adolescentes y adultos jóvenes.

Los datos sobre el uso de drogas en los Estados Unidos son alarmantes. Este país tiene los índices de consumo de drogas más altos (alcohol, tabaco, cannabis y cocaína, en ese orden); aspecto en el que supera ampliamente a otros países.<sup>8</sup> El mismo reporte confirma que la marihuana es la "droga" ilícita que más consumen los norteamericanos. La información de NSDUH-2008 (National Survey on Drug Use and Health-2008) revela que 15.2 millones de estadounidenses consumieron marihuana por lo menos una vez en el mes previo a una encuesta.<sup>9</sup> Según los datos históricos de MFS (Monitoring the Future Survey), el consumo de marihuana por adolescentes y adultos jóvenes, después de un ascenso marcado en el periodo 1994-1997 y de un descenso significativo en el periodo 1998-2007, ahora tiende a subir; lo que se atribuye a un ablandamiento en la regulación oficial sobre la marihuana.<sup>10</sup> Según otro estudio, en 2009 el 11.8% de los alumnos del 8º grado (12-13 años) había consumido marihuana en el año previo a la encuesta y un 6.5% de ellos fueron usuarios frecuentes de esta droga. Entre los alumnos del 10º grado (15-16 años), 26.7% había consumido marihuana en el año anterior y 15.9% fueron usuarios frecuentes. En los alumnos de 12º grado (17-18 años) la incidencia fue todavía mayor; el 32.8% consumió marihuana en el año previo y 20.6% fueron usuarios regulares.<sup>11</sup> La información disponible también revela que en Estados Unidos un 20-30% de los que alguna vez fumaron marihuana se convierten en consumidores semanales y que un 10% se convierte en usuarios cotidianos.

En el mismo país el abuso de marihuana se inicia habitualmente alrededor de los 12 años de edad, alcanza su máximo entre los 20 y 25 para después declinar paulatinamente, cuando los jóvenes tienen empleo, se casan o tienen hijos. De los estudios antes descritos se deriva que algunos usuarios aceptan que fuman marihuana de 20-30 veces al mes, mientras que en otros el consumo promedio es de cinco carrujos al día. La mayoría de estos casos son jóvenes con problemas psiquiátricos que buscan intoxicarse para evadir su realidad y suelen mezclar la marihuana con otras drogas (alcohol, cocaína).

En México, la Encuesta Nacional de Adicciones de 2008 reveló que el consumo de drogas en nuestro país sigue aumentando y que la marihuana es la droga de preferencia. De 1988 a 2008 el consumo de marihuana aumentó de 3.0 a 4.2%. El mismo estudio señala que los adolescentes entre 12 y 17 años de edad son los que están en mayor riesgo y que las generaciones actuales están más expuestas a las drogas, las consumen en mayor proporción y que progresan hacia el abuso en una proporción mayor que las generaciones anteriores.<sup>12</sup>

Los factores de riesgo asociados al inicio en el consumo de marihuana se pueden resumir de la siguiente manera: a) *individuales*. Incluyen edad, género, pobre desempeño académico, uso de drogas legales, conducta antisocial; b) *familiares*. Bajo nivel de comunicación entre padres e hijos, problemas familiares, familia con sólo padre o madre, disciplina familiar estricta; c) *ambientales*. Influencia de amigos, consumo de marihuana en la familia o en el círculo social, disponibilidad de la droga.<sup>13</sup>

## FARMACOCINÉTICA

La marihuana puede administrarse por varias vías, la preferida por los usuarios es la inhalada. Con la inhalación de humo la absorción es rápida y la cantidad absorbida depende de la manera en que se fume. El humo llega a los pulmones y la alta liposolubilidad de sus componentes, en especial del  $\Delta^9$ -THC, favorece su paso rápido a través de la membrana de los capilares alveolares y alcanza la circulación pulmonar, la sistémica y, finalmente, llega al Sistema Nervioso Central, donde ejerce sus efectos principales. Con fines terapéuticos se han estudiado otras vías y formas de administración: ocular, sublingual, dérmica, oral y rectal. Considerando el posible uso terapéutico de la marihuana (véase el final de este artículo), las dos últimas son las más interesantes. Con la administración oral la absorción de los componentes de la planta suele ser errática y las concentraciones plasmáticas de  $\Delta^9$ -THC aumentan lentamente (1-3 horas); alcanza concentraciones máximas en 120-180 minutos, que persisten por 5-12 horas sin un efecto pico definido.<sup>1</sup> Por esta vía el fenómeno de primer paso es importante; sin embargo, no resulta en pérdida total de la actividad. La cantidad de  $\Delta^9$ -THC que se absorbe equivale a un 25-30%

de la que se absorbería fumando la misma cantidad. Cabe agregar que la administración rectal resulta en una biodisponibilidad mayor que la vía oral.

Al igual que otras moléculas liposolubles, su componente principal ( $\Delta^9$ -THC) se une poco a las proteínas plasmáticas, se distribuye ampliamente en el organismo y sólo 5 a 24% alcanza el Sistema Nervioso Central. Se acumula en el tejido adiposo y en el bazo, reservorios de los cuales se desprende lentamente. Por su alta liposolubilidad cruza las barreras hematoencefálica y placentaria y llega a la leche materna.<sup>14</sup> Los componentes de la marihuana se metabolizan principalmente en el hígado. Se han identificado cerca de 100 metabolitos del  $\Delta^9$ -THC,<sup>15</sup> algunos de ellos son activos. Su vida media es muy variable y se estima que es de 24 a 72 horas;<sup>16</sup> su metabolito principal es el 11-OH- $\Delta^9$ -THC, el cual tiene una vida media plasmática de 15 a 18 horas. Se ha reportado que el  $\Delta^9$ -THC puede ser retenido en el cuerpo hasta 45 días después de su administración, y que los metabolitos de una sola dosis de  $\Delta^9$ -THC pueden ser detectados en la orina de tres a cinco días después de su administración.<sup>17</sup>

## EFFECTOS AGUDOS

Con la inhalación del humo de marihuana se producen graves alteraciones del pensamiento y conducta. Estas alteraciones son muy complejas y guardan relación con la dosis recibida (dosis-dependiente), con la forma de administración, con la experiencia previa del usuario, con el ambiente que lo rodea y con sus expectativas. En la interpretación de los efectos agudos de la marihuana es importante tener en cuenta que, en conjunto, son consecuencia de más de 460 sustancias químicas que pueden interactuar entre sí de manera sinérgica y/o antagónica. Si bien el  $\Delta^9$ -THC es el componente psicoactivo más poderoso es un error común atribuirle sólo a este producto los efectos agudos y crónicos de la marihuana.

La razón principal para consumir marihuana es experimentar su efecto euforizante ("viaje", "high"); éste se puede lograr con dosis relativamente bajas (2.5 mg/cigarrillo) e incluye sensación de bienestar, locuacidad, disminución de la ansiedad, del estado de alerta, de la irritabilidad y aumento de la sociabilidad.<sup>3,4,18</sup> La euforia se inicia en poco tiempo, alcanza un máximo en 15-30 minutos y se mantiene, dependiendo de la dosis, por aproximadamente dos horas. La acción relajante, el alivio de la tensión y la euforia son los efectos más deseados por los consumidores de marihuana. Por su efecto euforizante no debe sorprender que los usuarios señalen que consumen marihuana para sentirse "bien", por "placer". Además, esta sensación de bienestar y placer suele acompañarse de distorsiones en las percepciones, de tal manera que los colores parecen más brillantes, la música más vívida y las emociones más intensas y con mayor sentido.<sup>4</sup> Los usuarios refieren que aumenta el placer por las

experiencias ordinarias como comer (de hecho, aumenta el apetito), escuchar música, disfrutar una película, conversar y hacer el amor;<sup>19</sup> igualmente se distorsiona la percepción espacial y temporal.

Como es natural, bajo los efectos de la marihuana se presenta déficit cognitivo y psicomotor; estos efectos son similares a los observados con alcohol y ansiolíticos (benzodiazepinas). Se afectan negativamente el juicio, el aprendizaje, la memoria, la capacidad de abstracción, de concentración y de resolver problemas; además aumenta la latencia de respuesta a estímulos y se reduce la coordinación muscular. Por ello los intoxicados con marihuana tienen un riesgo aumentado de accidentes cuando conducen un vehículo o manejan maquinaria peligrosa.<sup>3,4,11,20</sup> Cabe hacer notar que los efectos negativos de la marihuana sobre las funciones cognitivas pueden persistir por varios días. Así, los usuarios regulares parecen estar funcionando todo el tiempo a un nivel cognitivo inferior y esto explica por qué obtienen calificaciones escolares más bajas y tienen más riesgo de abandonar los estudios que sus pares que no consumen esta hierba.<sup>21</sup> Los efectos más importantes de la sobredosis (intoxicación aguda) son ansiedad, alucinaciones, ataques de pánico y, a nivel sistémico, aumento de la frecuencia cardíaca y cambios en la presión arterial.<sup>1</sup> Por otro lado, la inhalación de marihuana también puede producir reacciones desagradables como ansiedad intensa, pánico y conducta anormal, que son más frecuentes en los principiantes.<sup>4</sup>

La muy amplia distribución de receptores cannabinoides (véase la siguiente sección) explica el porqué los efectos de la marihuana se pueden presentar en casi cualquier parte del organismo.<sup>22</sup> Afecta los siguientes sistemas: 1) cardiovascular: aumenta la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el gasto cardíaco; también se presenta vasodilatación en ciertos territorios, como en la conjuntiva que se muestra enrojecida, y, en algunos casos, produce hipotensión ortostática; 2) respiratorio: relajación del músculo liso bronquial; 3) ocular: reducción en la formación del humor acuoso; 4) neuromuscular: disminución del tono muscular que parece derivarse de una acción central y de una acción específica sobre la placa neuromuscular.

Los efectos de la marihuana sobre las vías respiratorias y sobre el desarrollo fetal no son menores. Esta droga se fuma de manera diferente al tabaco: usualmente los usuarios aspiran profundamente y tienden a retener el humo por el mayor tiempo posible; esto aumenta la presión local, la inflamación de las vías aéreas y favorece el desarrollo de bronquitis crónica. Además la marihuana contiene varios carcinógenos; por ello su consumo crónico está asociado a cáncer pulmonar.<sup>23</sup> Su consumo durante el embarazo da lugar a un peso menor del producto, a diversos defectos en el desarrollo cerebral (encefalocèle, hidrocefalia, microcefalia) y orgánico (defectos ventriculares, atresia intestinal, etc.) y a grave déficit cognitivo.<sup>24</sup>

## SISTEMA CANNABINOIDE

El interés en las propiedades biológicas de *Cannabis sativa* aumentó significativamente a principios de los años 1990 cuando se informó de la presencia de receptores específicos para sus componentes activos en el Sistema Nervioso Central.<sup>25</sup> A la fecha, los receptores cannabinoides mejor caracterizados son CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>,<sup>26</sup> los cuales se encuentran ubicados en la membrana celular neuronal, predominan en las terminales presinápticas, tienen siete dominios transmembrana y forman parte de la familia de los receptores acoplados a las proteínas G; tales receptores se relacionan con la inhibición de la adenilato ciclasa.<sup>27</sup> También están enlazados con la activación de los canales de potasio y con la inhibición de los canales de calcio. Los receptores CB<sub>1</sub> son más abundantes en la corteza, el hipocampo, el cerebelo y los ganglios basales, y están estrechamente asociados con las áreas cerebrales que regulan funciones importantes como el juicio, el aprendizaje, la memoria, el pensamiento, la concentración, el placer, la percepción del tiempo, la sensorial y la coordinación muscular. Estos receptores también están presentes en las vías nerviosas periféricas, en el endotelio vascular, el corazón, el intestino delgado, las glándulas endocrinas, el sistema reproductor y las células del sistema inmune;<sup>28</sup> mientras que los receptores CB<sub>2</sub> se concentran de manera predominante, aunque no exclusiva, en las células del sistema inmune.<sup>29</sup> Ahora se acepta que los principios activos de la marihuana, en especial el Δ<sup>9</sup>-THC, actúan a través de dichos receptores y producen los efectos arriba descritos.

La identificación de receptores cannabinoides condujo de inmediato a la búsqueda sistemática de un ligando natural; los estudios correspondientes dieron lugar al descubrimiento de dos productos endógenos: anandamida y 2-araquidonoilglicerol, derivados del ácido araquidónico, que se unen a los receptores cannabinoides y producen efectos similares a los del Δ<sup>9</sup>-THC.<sup>28,30,31</sup>

El descubrimiento de un sistema cannabinoide endógeno, constituido por receptores, ligandos endógenos (endocannabinoides) y enzimas participantes en la síntesis y degradación de los endocannabinoides,<sup>32</sup> revolucionó la investigación sobre el sistema cannabinoide y la marihuana, tema que es ahora motivo de miles de investigaciones. La información generada dio sustento a la idea de que, al igual que otros sistemas endógenos, el cannabinoide es susceptible de manipulación farmacológica y que, eventualmente, dará lugar al descubrimiento de moléculas cannabinoides (agonistas/ antagonistas) con utilidad terapéutica.<sup>33</sup>

Por todo lo anterior ahora se acepta ampliamente que el Sistema Nervioso humano sintetiza, utiliza y elimina sus propios cannabinoides y que el sistema cannabinoide regula diversas funciones vitales. Participa activamente en la regulación de funciones cognitivas superiores (aprendizaje, memoria), en la respuesta al estrés y al dolor, en la regulación del sueño, en los mecanismos de recompensa, en la inges-

ta de alimentos, en los movimientos y control de la postura.<sup>1,26,28,34</sup> Además, regula la función de numerosas sinapsis (adrenérgicas, colinérgicas, dopaminérgicas, etc.) y afecta las funciones inherentes a esos sistemas.<sup>35</sup> También se le asigna una función moduladora en los sistemas inmunológico,<sup>36</sup> cardiovascular,<sup>37,38</sup> gastrointestinal<sup>39</sup> y reproductivo.<sup>39,40</sup>

Cabe subrayar que durante el proceso de desarrollo cerebral el sistema endocannabinoide regula la proliferación, migración, especificidad y supervivencia de las células neuronales progenitoras,<sup>41,42</sup> dirige la diferenciación fenotípica neuronal y favorece la comunicación sináptica.<sup>43</sup> La influencia del sistema cannabinoide durante el desarrollo cerebral explica por qué la inhalación crónica de marihuana durante el embarazo da lugar a alteraciones importantes en los productos de madres adictas.<sup>44-46</sup> Es muy importante agregar que la infancia y la niñez son periodos de un intenso neurodesarrollo y que el proceso de maduración cerebral continúa hasta la adolescencia (12 a 17 años); en esta etapa los cambios se aprecian sobre todo en las estructuras límbicas, como el hipocampo, pero es particularmente notable en la corteza prefrontal que muestra cambios ontogénicos importantes, incluyendo brotes y ramificación dendrítica, distribución de receptores, aumento de volumen, mielinización y programación de factores neurotróficos.<sup>47-49</sup> Por lo anterior es razonable asumir que cualquier alteración sostenida del sistema cannabinoide, como el consumo repetido de marihuana, tendrá consecuencias graves sobre el desarrollo cerebral.

## EFFECTOS CRÓNICOS

Un gran número de individuos prueba drogas con el fin de saber de qué se trata, por curiosidad, a menudo durante la adolescencia o al inicio de la edad adulta, y se sabe que para la mayoría de ellos la experiencia es única o esporádica y por un tiempo limitado. Sin embargo, en otros casos el consumo ocasional de drogas se convierte en frecuente y se hacen dependientes a sus efectos psicoestimulantes. Una vez que una persona se hace dependiente es difícil que recupere el control y abandone el consumo de drogas; además no debe olvidarse que el consumo de alguna droga particular, como la marihuana, casi siempre marcha de manera simultánea con el uso de otras como cocaína, anfetaminas, alcohol, tabaco.<sup>21</sup>

El consumo repetido de marihuana está asociado al desarrollo de dos fenómenos farmacológicos bien conocidos: la tolerancia y la dependencia (psíquica y física).<sup>50</sup> Con el uso crónico se desarrolla cierto grado de tolerancia a todos sus efectos sistémicos, en especial a los que dependen del Sistema Nervioso Central, incluido el "viaje". La tolerancia a los efectos de la marihuana se atribuye a cambios farmacodinámicos, en especial de regulación a la baja o desensibilización de sus receptores específicos,<sup>51,52</sup> y cabe subrayar que con el desarrollo de tolerancia los usuarios tienen que escalar la dosis de manera periódica.

La información disponible revela que un 10% de usuarios de marihuana se transforman, eventualmente, en dependientes.<sup>21,53</sup> Ese porcentaje aumenta cuando el consumo se inicia en la adolescencia y es muy superior en usuarios cotidianos.<sup>11</sup> Al igual que en otras adicciones, los dependientes se caracterizan por presentar búsqueda compulsiva de la droga, pérdida del control e insistencia por usarla (dependencia psíquica), a pesar de que conocen bien los problemas asociados con su consumo.

La dependencia física, que se desarrolla paulatinamente, es función de la dosis y tiempo de administración. Se manifiesta cuando el usuario suspende abruptamente la administración crónica de marihuana, en cuyo caso se presenta un síndrome de abstinencia semejante al que se presenta en alcohólicos y en dependientes a ansiolíticos como las benzodiazepinas. Los pacientes en síndrome de abstinencia se quejan de malestar general, intranquilidad, insomnio, ansiedad, irritabilidad y anorexia; presentan temblor, cambios en la presión arterial, en la frecuencia cardíaca, sudoración y diarrea.<sup>54</sup> Este síndrome es de intensidad moderada, se inicia 10 horas después de la última inhalación y alcanza su máximo en 48 horas; su intensidad se reduce con la administración de marihuana o de  $\Delta^9$ -THC. Cabe subrayar que la presencia del síndrome de abstinencia es uno de los criterios para el diagnóstico de adicción en el DSM-IV-TR, y en la propuesta del DSM-5 para el desorden derivado del uso de *Cannabis sativa*, definido como la "aparición de síntomas fisiológicos evidentes de abstinencia después de la suspensión del consumo crónico de la droga y el consumo de la misma o de una droga similar para aliviar las manifestaciones".<sup>55</sup>

Los mecanismos neuroquímicos subyacentes al desarrollo de dependencia a marihuana son muy complejos y no serán analizados en este artículo. Baste decir que son semejantes a los descritos para otros fármacos de abuso.<sup>56</sup>

Además de tolerancia y dependencia, la intoxicación crónica con marihuana suele acompañarse de fallas consistentes en la atención, en la memoria, en la habilidad de procesar correctamente la información y alteración de las percepciones, lo cual puede perdurar por semanas, meses y aun años después de la suspensión de su consumo.<sup>57</sup> También se le atribuye la generación de un síndrome denominado "amotivacional", término que se aplica a las personas que abandonan las actividades sociales y manifiestan poco interés por la escuela, el trabajo u otras actividades productivas. Los usuarios crónicos de marihuana suelen tener bajo rendimiento escolar, problemas legales, falta de empleo, desajustes sexuales, incapacidad para enfrentar nuevos retos, hostilidad y grados diversos de ansiedad, depresión y riesgo de brotes psicóticos. Los efectos negativos sobre la coordinación, el juicio, el tiempo de reacción, contribuyen de manera importante a las muertes no intencionales y a lesiones en adolescentes, especialmente las asociadas a vehículos motorizados.<sup>3,58</sup>

Es muy importante hacer notar que el consumo de marihuana aumenta el riesgo de padecer enfermedades menta-

les.<sup>59-61</sup> Como se mencionó antes, el abuso temprano e intenso de marihuana se asocia con brotes de cuadros psicóticos o depresivos, mientras que el consumo cotidiano en adolescentes y adultos jóvenes aumenta de dos a cuatro veces el riesgo de padecer esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos en la edad adulta.<sup>3,62</sup> A la fecha es válida la asociación entre el consumo de marihuana y el desarrollo de psicosis, y es evidente que los niños y adolescentes, dada su situación de desarrollo cerebral, son más vulnerables que los adultos a sus efectos indeseables. Desde luego, las variaciones genéticas también parecen intervenir en la asociación entre marihuana y psicosis. Algunos autores señalan que el riesgo aumentado de psicosis entre los adultos quienes consumieron marihuana en su juventud parece depender, en parte, de una variación específica en los genes para la catecol-o-metiltransferasa (COMT), enzima que degrada varios neurotransmisores como la dopamina y la norepinefrina.<sup>63</sup> Finalmente, otros estudios revelan que el consumo crónico de marihuana en individuos con problemas mentales aumenta claramente el riesgo de un desenlace menos favorable que el observado en aquellos que no la consumen.<sup>64</sup>

## MARIHUANA MEDICINAL

El término marihuana medicinal (*cannabis medicinal*) se utiliza en este artículo, al igual que en la literatura médica internacional, para describir el uso de esta droga como medicamento. El conocimiento popular le atribuye propiedades analgésicas, relajantes musculares, antidepresivas, hipnóticas, inmunosupresoras, antiinflamatorias, ansiolíticas, antidepresivas, antiobesidad, estimulantes del apetito, antieméticas, antiglaucomatosas, broncodilatadoras, anticancerosas, entre otras.<sup>65</sup> Sin embargo, los usos medicinales de la marihuana deben agruparse, de momento, en dos grandes categorías: 1) los que se sustentan en ensayos clínicos controlados, los cuales validan cierto efecto benéfico en: a) espasticidad por lesión de la médula espinal o por esclerosis múltiple;<sup>66,67</sup> b) dolor crónico, en especial de tipo neuropático;<sup>68,69</sup> c) trastornos de movimiento como el síndrome de Gilles de la Tourette, distonía, discinesia inducida por levodopa;<sup>70</sup> d) asma<sup>71,72</sup> y e) glaucoma;<sup>73</sup> en este caso, además de reducir la producción del humor acuoso, parece brindar cierta protección al nervio óptico por mecanismos muy diversos.<sup>74,75</sup> En estos estudios controlados la marihuana se muestra como un producto relativamente eficaz y seguro; sin embargo los autores de esas investigaciones señalan que se requieren estudios de más larga duración y una población más homogénea para obtener información más contundente sobre su verdadero valor terapéutico; y 2) la segunda categoría se refiere a información derivada de ensayos clínicos no controlados, con limitaciones metodológicas,<sup>51,76,77</sup> las cuales refieren su utilidad en el tratamiento de la epilepsia,<sup>78</sup> hipo intratable,<sup>79</sup> depresión, enfermedad bipolar,<sup>80</sup> estados de

ansiedad, dependencia al alcohol y opioides,<sup>81</sup> enfermedad de Alzheimer, alergias y procesos inflamatorios,<sup>82</sup> mostrando también propiedades de neuroprotección.<sup>83</sup> Es de interés mencionar que el uso medicinal de marihuana es legal en algunos países, entre ellos: Estados Unidos, Alemania, Argentina, Austria, Canadá, España, Finlandia, Israel, Portugal.

## ASPECTOS LEGALES

La marihuana fue criminalizada en casi todos los países del mundo, incluido México, en el primer tercio del siglo XX. En la mayoría de los países las leyes contemplan penas por tráfico, cultivo o posesión para consumo propio y la policía ejerce su autoridad interceptando o confiscando cargamentos ilegales que se transportan como contrabando, incluso pequeñas cantidades que pueden ser consideradas para consumo propio. En México, la Ley General de Salud establece claramente que la siembra, cultivo, cosecha, elaboración, preparación, acondicionamiento, adquisición, posesión, comercio, transporte en cualquier forma, prescripción médica, suministro, empleo, consumo y, en general, todo acto relacionado con estupefacientes (incluida la marihuana) o con cualquier producto que los contenga, queda sujeto a las disposiciones de dicha ley y a sus reglamentos, a los tratados y convenciones internacionales en los que los Estados Unidos Mexicanos sean parte y que se hubieren celebrado con arreglo a las disposiciones de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, a las disposiciones que expida el Consejo de Salubridad General y, finalmente, a lo que establezcan otras leyes y disposiciones de carácter general relacionadas con la materia.<sup>84</sup>

En todo el mundo los debates sobre la situación legal y uso de la marihuana son frecuentes, ardientes y ríspidos.<sup>85</sup> Algunos grupos proponen que se permita el consumo y posesión de pequeñas cantidades para uso personal; argumentan que se trata de una droga segura, relativamente benigna, mal clasificada y perseguida por su venta y posesión; mientras que sí se permite el uso y venta de drogas como el alcohol y el tabaco y que las sanciones contra quienes tienen y consumen marihuana representa una medida excesivamente dura que da lugar a castigos innecesarios, injustos.<sup>86,87</sup> También aducen que, en términos de costos para la sociedad (económico, salud), el alcohol y el tabaco son más dañinos que la marihuana.

Aun aceptando que el alcohol y el tabaco causan más daño a la salud individual y colectiva que la marihuana, lo cual es debatible, lo absurdo de esa postura es pensar que lo correcto es legalizar una tercera droga. En lugar de impulsar la legalización de la marihuana lo que merece reconocimiento y apoyo son las medidas sobre el consumo de alcohol y tabaco que se orientan a reducir la expansión de este problema y a prevenir el daño a la salud generado por su consumo. Por un lado tenemos el programa "conduce sin

alcohol" (alcoholímetro) de la Secretaría de Seguridad del Distrito Federal, que desde el 2003 advierte sobre los riesgos de conducir cuando la concentración sanguínea de alcohol rebasa los límites permitidos e impone sanciones a los automovilistas que conducen en estado de ebriedad, y, por el otro, está la ley que prohíbe fumar en lugares cerrados y los mensajes que inducen al tabaquismo. Éstos son ejemplos magníficos de lo que sí se puede hacer.

Quienes argumentan en contra de la legalización de la marihuana señalan que no es una droga benigna, que produce daño irreversible en los jóvenes, que comparte muchas de las características de las drogas ilegales, que es muy probable que su legalización y despenalización dispare su consumo entre adolescentes y jóvenes adultos,<sup>88</sup> y que los costos sociales, económicos y de salud serán muy altos.<sup>86</sup>

La posición de Holanda con relación a la situación legal de la marihuana es ampliamente conocida. Es el único país de la Unión Europea donde se permite legalmente la venta de marihuana en locales con licencia denominados "coffee shops".<sup>89</sup> Su consumo no es sancionado y la posesión para uso personal (hasta 5g) tiene la más baja prioridad judicial. La venta hasta de 5g de marihuana (por comprador/día) en "coffee shops" no suele ser investigada y el "stock" máximo permitido en un momento dado es de 500g por establecimiento. En contraste, sí se castiga la posesión de una cantidad mayor a 5g (30 días de cárcel); la venta es considerada como una felonía y está prohibida la publicidad para promover su consumo. En el caso de California, Estados Unidos, la posesión por primera vez de pequeñas cantidades de marihuana (menos de una onza, 28.5g) es considerada como una falta menor que no merece arresto y se castiga con una multa máxima de 100 dólares. La posesión de una cantidad mayor de marihuana sí se castiga con seis meses de cárcel y una multa hasta de 500 dólares. Sin embargo, con la primera o la segunda infracción los afectados pueden solicitar su ingreso a un programa de rehabilitación en lugar de ser encarcelados. La posesión de una cantidad mayor, que tiene la intención de venta, sí se considera felonía y el castigo puede ser mayor. Los pacientes, y los oficialmente autorizados como proveedores, pueden poseer y cultivar, pero no vender o distribuir marihuana; sólo pueden hacerlo cuando tengan la recomendación o la aprobación médica. En el mismo Estado, desde 1996 es legítimo el uso medicinal de marihuana y se considera que puede ser un apoyo útil en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades. En el mismo país la marihuana no cuenta con la aprobación de la FDA (Food and Drug Administration) para uso medicinal. De hecho, la clasifica como sustancia controlada nivel I, considerando que tiene el potencial de abuso y que no se tiene información válida sobre su seguridad. Dicha oficina señala que la marihuana es dañina para la salud y que, además, se dispone de medicamentos alternativos que pueden ser utilizados en tanto se reúne más información sobre la seguridad de la misma. Sin embargo, a la fecha son ya 15

Estados y un distrito de la Unión Americana que sí permiten su uso medicinal. Además, en varios de ellos los médicos tienen el derecho de recomendar marihuana medicinal a pacientes con enfermedades específicas como cáncer y HIV, pero pueden involucrarse en problemas legales si la prescriben; tampoco pueden formalmente indicar a sus pacientes dónde conseguirla. Un dato muy positivo, que merece ser resaltado, es que en el mismo país la investigación médica sobre la marihuana se apoya y avanza continuamente. De hecho se puede conseguir marihuana grado-investigación para protocolos específicos y se informa que, a la fecha, están en curso oficial más de 350 protocolos de investigación que analizan sus propiedades medicinales.

A nivel internacional, lo académicamente importante es que el debate sobre la marihuana se ha centrado sobre su uso médico y se manejan varias iniciativas para establecer su verdadera eficacia y seguridad en algunas de las enfermedades que aquejan al hombre.

## LEGALIZACIÓN Y RIESGO PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES

Hasta ahora las propuestas para legalizar su uso provienen de adultos y, afortunadamente, nadie ha propuesto que se legalice para el consumo de niños y adolescentes, los cuales, ante cualquier cambio en su situación legal, serían los más afectados. Es difícil predecir cómo apreciarían los adolescentes el cambio en la situación legal de la marihuana. Algunos estudios han mostrado que, en los adolescentes, la prevalencia del uso de marihuana es inversamente proporcional al riesgo percibido por su consumo.<sup>89</sup> Se estima que una regulación a la baja de la reglamentación aumentaría el número de jóvenes que la consumen, y parece claro que aquellos que no la han consumido o están en la fase de principiantes, podrían ser los más afectados por su legalización.<sup>85,86</sup> Otros estudios revelan que los jóvenes a los que se les ofrece marihuana son siete veces más susceptibles a su consumo en relación a los que no se les ofrece. A su vez, los jóvenes que saben que la marihuana se puede adquirir fácilmente son aproximadamente dos y media veces más susceptibles respecto a quienes consideran que la droga es difícil de conseguir.<sup>86,90</sup> Como la marihuana es una droga relativamente barata y fácil de producir, se estima que si se legaliza su precio en el mercado bajaría considerablemente, lo cual podría aumentar su consumo entre niños, adolescentes y adultos jóvenes.<sup>91</sup> Algunos autores sostienen que las barreras, reales o simbólicas, asociadas con la prohibición son las únicas medidas capaces de controlar la iniciación.<sup>86</sup>

Además de estos argumentos, que no apoyan la legalización del consumo y venta de marihuana, deben considerarse los avances científicos más recientes, los cuales son contundentes: a) el sistema cannabinoide está presente y participa activamente en el desarrollo neural durante la ges-

tación,<sup>92</sup> conocimiento que alerta sobre su consumo durante el embarazo; y b) como ya se mencionó, el desarrollo cerebral continúa en la vida extrauterina y culmina en la adolescencia; etapa particularmente crítica del desarrollo y en la que participa activamente el sistema endocannabinoide.<sup>92</sup> Por ello no debe sorprender que la presencia de exocannabinoides (marihuana) afecte substancialmente la función de dicho sistema, lo que da lugar a disfunción cerebral, conductas anormales y a una mayor susceptibilidad para desarrollar enfermedades mentales.<sup>92</sup> Esta información debe ser fundamento para rechazar cualquier solicitud para legalizar la marihuana.

## PERSPECTIVAS EN MEDICINA

Las empresas farmacéuticas han dirigido sus esfuerzos al desarrollo de moléculas cannabinoides.<sup>93</sup> De hecho, ya se tienen disponibles dos cannabinoides sintéticos, la nabilona y el dronabinol, útiles en el control del dolor tipo fibromialgia<sup>94</sup> y neuropático,<sup>95</sup> respectivamente. Este camino, habitual en la industria farmacéutica, será difícil, prolongado y muy costoso.<sup>96</sup> Estimo que este enfoque no es el más afortunado. La posibilidad de encontrar un cannabinoide que por sí sólo sobrepase la eficacia y seguridad de los fármacos disponibles para el manejo del dolor o de otras afecciones es muy baja. Parece más pertinente continuar los estudios encaminados a establecer el verdadero potencial terapéutico de la marihuana como tal y el riesgo de su uso como medicamento.<sup>22,76,97</sup>

Con relación a la marihuana cabe repetir que su inhalación da lugar a la absorción de muy diversas sustancias químicas biológicamente activas. Por ello no se puede esperar un efecto selectivo, específico, de la marihuana cruda; se tiene que aceptar que sus efectos biológicos son muy variados. Lo que parece más pertinente es determinar si ese conjunto de efectos puede ser aprovechado en medicina. De hecho, desde hace varios años están en curso, en otros países, estudios formales para validar la eficacia de la marihuana fumada para aliviar el dolor y el sufrimiento en pacientes con enfermedades terminales.<sup>22</sup> Su potencial terapéutico en estas circunstancias es muy atractivo. Algunos autores argumentan en contra por los riesgos de la marihuana inhalada; sin embargo estos riesgos no deben evitar su uso en situaciones especiales en las cuales hay una necesidad médica incuestionable.

Para nosotros, en México, lo más importante desde el punto de vista académico, médico, social, económico y humanitario, es que se autoricen protocolos de investigación y que se lleven a cabo ensayos clínicos formales, controlados, para determinar si la marihuana por vía oral (o rectal) es un recurso terapéutico útil en pacientes gravemente enfermos, con padecimientos terminales.<sup>98</sup> En medicina este término describe una enfermedad que no puede ser curada o tratada apropiadamente y en la que se espera la muerte del paciente

en un lapso relativamente corto (semanas-meses). El cuadro clínico suele ser característico: desfallecimiento, abandono, sufrimiento, dolor, angustia, pánico, terror y desesperanza, y para el cual la terapia con marihuana podría ser una de las mejores alternativas de tratamiento. Desde este ángulo, la marihuana cruda puede constituirse en la primera medida clínica verdaderamente útil en esas circunstancias. Mejorar la calidad de vida aliviando el sufrimiento innecesario, es uno de los grandes compromisos de la buena medicina.

## CONCLUSIONES

La marihuana, como producto de *Cannabis sativa*, es la droga ilegal que más se consume en el mundo. El descubrimiento de un sistema endocannabinoide disparó el interés médico-biológico en este sistema y dio lugar a numerosas investigaciones que pretenden conocer su papel fisiológico y su participación en procesos patológicos. El consumo de marihuana durante la adolescencia afecta negativamente la maduración de diversos circuitos neuronales y aumenta el riesgo de enfermedades mentales. Por los riesgos para la salud, especialmente de niños, adolescentes y adultos jóvenes, no se justifica su legalización. La marihuana por vía oral (o rectal) puede tener propiedades terapéuticas importantes, especialmente en pacientes en fase terminal; de hecho, podría constituirse en el primer medicamento anti-padecer verdaderamente útil.

## REFERENCIAS

1. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:327-360.
2. Elsohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci* 2005;78:539-548.
3. Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects on non-medical cannabis use. *Lancet* 2009;374:1383-1391.
4. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Brit J Psychiat* 2001;178:101-106.
5. Degenhardt L, Wall W. The association between psychosis and problematic drug use among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well Being. *Psychol Med* 2001;31:659-668.
6. Merikangas KR, Metha RL, Molnar BE et al. Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: results of the International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Addict Behav* 1998;23:893-907.
7. UNODC. World drug report 2008. Viena: United Nations Office on Drugs and Crime; 2007.
8. Degenhardt L, Chiu W, Sampson N, Kessler RC et al. Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: findings from the WHO world mental health surveys. *Plos Med* 2008;5:1053-1067.
9. National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) 2008. Disponible en <http://nsduh.web.rti.org>
10. Monitoring the Future Survey (MFS) 2008. Disponible en <http://drugabuse.gov>
11. National Institute of Drug Abuse (NIDA). Disponible en <http://drugabuse.gov>
12. Secretaría de Salud Encuesta Nacional de Adicciones 2008. Secretaría de Salud, México.

13. Guxens M, Nebot M, Ariza C, Ochoa D. Factores asociados al inicio del consumo de cannabis: una revisión sistemática de estudios de cohortes. *Gac Sanit* 2007;19:1-9.
14. Chao FC, Green DE, Forrest IS et al. The passage of  $^{14}\text{C}$ -delta-9-tetrahydrocannabinol into the milk of lactating squirrel monkeys. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1976;15:303-317.
15. Harvey DJ, Brown NK. Comparative in vitro metabolism of the cannabinoids. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40:533-540.
16. Agurrel S, Halldin M, Lindgren JE, Ohlsson A et al. Pharmacokinetics and metabolism of delta-1 tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev* 1986;38:21-43.
17. Schwartz RH, Hayden GF, Riddile M. Laboratory detection of marijuana use: experience with a photometric immunoassay to measure urinary cannabinoids. *Am J Dis Child* 1985;139:1093-1096.
18. Parolaro D, Viganò D, Rubino T. Endocannabinoids and drug dependence. *Curr Drug Tar* 2005;4:643-655.
19. Green B, Kavanagh D, Young R. Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug Alcohol Rev* 2003;22:453-460.
20. Yesavage JA, Leirer VO, Denari M, Hollister LE. Carry-over effects of marijuana intoxication on aircraft pilot performance. A preliminary report. *Am J Psychiatry* 1985;142:1325-1329.
21. McCleod J, Oakes R, Copello A, Crome I et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet* 2004;363:1579-1588.
22. Kalant H. Medicinal use of cannabis: history and current status. *Pain Res Manag* 2001;6:80-90.
23. Reece AS. Cannabis and lung cancer. *Eur Respir J* 2008;31:280-6.
24. Reece AS. Chronic toxicology of cannabis. *Clin Toxicol* 2009;47:517-524.
25. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990;346:561-564.
26. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid  $\text{CB}_1$  and  $\text{CB}_2$  receptors. *Pharmacol Ther* 1997;74:129-180.
27. Abood ME, Martin BR. Neurobiology of marijuana abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1992;201-207.
28. Alger BE, Kim J. Supply and demand for endocannabinoids. *Trends Neurosci* 2011;34:304-315.
29. Croxford JL, Yamamura T. Cannabinoids and the immune system: potential for the treatment of inflammatory diseases? *J Neuroimmunology* 2005;166:3-18.
30. Devane WA, Hanus L, Breuer A et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992;258:1946-1949.
31. De Petrocellis L, Melck D, Bisogno T, Di Marzo V. Endocannabinoids and fatty acid amides in cancer, inflammation and related disorders. *Chem Phys Lipids* 2000;108:191-209.
32. Maldonado R, Berrendero F, Ozaita A, Robledo P. Neurochemical basis of cannabis addiction. *Neurosci* 2011;181:1-17.
33. Porter BC, Dey SK. The endocannabinoid nervous system. Unique opportunities for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther* 2001;90:45-60.
34. Van der Stelt M, Di Marzo V. The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic system: implications for neurological and psychiatric disorders. *Eur J Pharmacol* 2003;480:133-150.
35. Harkany T, Guzman M, Galve-Roperth I, Berghuis P et al. The emerging functions of endocannabinoid signaling during CNS development. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:83-91.
36. Berdyshev EV. Cannabinoid receptor and the regulation of the immune response. *Chem Phys Lipids* 2000;108:169-190.
37. Kunos G, Jarai Z, Batkai S, Goparaju SK et al. Endocannabinoids as cardiovascular modulators. *Chem Phys Lipids* 2000;108:159-168.
38. Randall MD, Harris D, Kendall DA, Ralevic V. Cardiovascular effects of cannabinoids. *Pharmacol Ther* 2002;95:191-202.
39. Di Carlo G, Izzo AA. Cannabinoids for gastrointestinal diseases: potential therapeutic applications. *Expert Opin Invest Drugs* 2003;12:39-49.
40. Paria BC, Dey SK. Ligand-receptor signalling with endocannabinoids in preimplantation embryo development and implantation. *Chem Phys Lipids* 2000;108:211-220.
41. Guzman M, Sanchez, C, Galve-Roperth I. Control of the cell survival/death decision by cannabinoids. *J Mol Med* 2001;78:613-625.
42. Galve-Roperth I, Aguado T, Rueda D, Velasco G et al. Endocannabinoids: a new family of lipid mediators involved in the regulation of neural cell development. *Curr Pharm Des* 2006;12:2319-2325.
43. Bernard C, Milh H, Morozov YM, Ben-Ari Y et al. Altering cannabinoid signaling during development disrupts neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:9388-9393.
44. Huizink AC, Mulder EJJ. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning of human offspring. *Neurosci Behav Rev* 2006;30:24-41.
45. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 13- or 16- year-olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25:427-436.
46. Richardson GA, Day NL, Goldschmidt L. Prenatal alcohol, marijuana, and tobacco use: infant mental and motor development. *Neurotoxicol Teratol* 1995;17:479-487.
47. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999;2:861-863.
48. Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:417-463.
49. Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Nuechterlein KH et al. Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:461-465.
50. Lichtman AH, Martin BR. Cannabinoid tolerance and dependence. *Handb Exp Pharmacol* 2005;168:691-717.
51. Di Marzo V, De Petrocellis L. Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Ann Rev Med* 2006;57:553-574.
52. Rubino T, Viganò D, Massi P, Spinello M et al. Chronic delta-9-tetrahydrocannabinol treatment increases cAMP levels and cAMP-dependent protein kinase activity in some rat brain regions. *Neuropharmacology* 2000;39:1331-1336.
53. Warner FA, Anthony JC. From the first drug use to drug dependence, developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropharmacology* 2002;26:479-488.
54. Budney AJ, Novy PL, Hughes JR. Marijuana withdrawal among adults seeking treatment for marijuana dependence. *Addiction* 1999;94:1311-1322.
55. American Psychiatric Association. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Cuarta edición. (DSM-IV) and proposed draft revisions (DSM-5). 2000. Disponible en <http://www.psych.org>
56. Linford-Hughes A, Watson B, Kalk N, Reid A. Neuropharmacology of addiction and its treatment. *Brit Med Bull* 2010;96:93-100.
57. Muller-Vahl K, Emrich HM. Cannabinoids and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. *Exp Rev Neurother* 2008;12:1037-1048.
58. Friedman AS, Glassman K, Terras BA. Violent behavior as related to the use of marijuana and other drugs. *J Addict Dis* 2001;20:49-72.
59. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L et al. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *Brit Med J* 2002;325:1195-1198.
60. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I et al. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *Brit Med J* 2002;325:1199-1203.
61. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *Brit Med J* 2002;325:1212-1213.
62. Andreasson S, Engstrom A, Allebeck P, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;2:1483-1486.
63. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J et al. Moderation of the effect of adolescents-onset cannabis use on adult psychosis by functional poly-

- morphism in the catechol-o-methyltransferase gene longitudinal evidence of a gene-environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005;57:1117-1127.
64. Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-328.
  65. Kogan NM, Mechoulam R. Cannabinoids in health and disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9:413-430.
  66. Petro DJ. Marijuana as a therapeutic agent for muscle spasm or spasticity. *Psychosomatics* 1980;21:81-85.
  67. Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Ellison GW et al. Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1987;7:39-50.
  68. Noyes R, Brunk SF, Baram DA, Canter A. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 1975;15:139-143.
  69. Maurer M, Henn V, Dittrich A et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1990;240:1-4.
  70. Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Crossman AR et al. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology* 2001;57:2108-2111.
  71. Williams SJ, Hartley JP, Graham JD. Bronchodilator effect of delta-1-tetrahydrocannabinol administered by aerosol of asthmatic patients. *Thorax* 1976;31:720-723.
  72. Hartley JP, Nogrady SG, Seaton A. Bronchodilator effect of delta-1-tetrahydrocannabinol. *Br J Clin Pharmacol* 1978;5:523-525.
  73. Merritt JC, Olsen JL, Armstrong JR, McKinnon SM. Topical delta-9-tetrahydrocannabinol in hypertensive glaucomas. *J Pharm Pharmacol* 1981;33:40-41.
  74. Jarvinen T, Pate DW, Laine K. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. *Pharmacol Ther* 2002;95:203-220.
  75. Nuci C, Bari M, Spano A, Corasaniti M et al. 17Beta-estradiol prevents retinal ganglion cell loss induced by acute rise of intraocular pressure in rat. *Prog Brain Res* 2008;173:451-464.
  76. Durán M, Laporte JR, Capella D. Novedades sobre las potencialidades terapéuticas: cannabis y sistema cannabinoide. *Med Clin* 2004;122:390-398.
  77. Russo E. Future of Cannabis and Cannabinoids in Therapeutics. *J Cannabis Therapeutics* 2004;3:163-174.
  78. Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1266-1272.
  79. Glison I, Busalacchi M. Marijuana for intractable hiccups. *Lancet* 1998;351:267.
  80. Grinspoon L, Bakalar JB. The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder: anecdotal evidence and the need for clinical research. *J Psychoactive Drugs* 1998;30:171-177.
  81. Mikuriya TH. Cannabis substitution: and adjunctive therapeutic tool in the treatment of alcoholism. *Med Times* 1970;98:187-191.
  82. Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol* 2005;5:400-411.
  83. Aggarwal SK, Carter Gt, Sullican MD, ZumBrunnen C et al. Medicinal use of cannabis in the United States: historical perspectives, current trends, and future directions. *J Opioid Manag* 2010;5:153-168.
  84. Ley General de Salud, México. [www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/index-indice.htm](http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/index-indice.htm).
  85. MacCoun RJ. Drugs and the law: a psychological analysis of drug prohibition. *Psychol Bull* 1993;113:497-512.
  86. Joffe A, Yancy S. Legalization of marijuana: potential impact on youth. *Am Acad Pediat* 2004;113:632-638.
  87. Deglamorising cannabis [editorial]. *Lancet* 1995;346:1241.
  88. Kleber HD. Our current approach to drug abuse-progress, problems, proposals. *N Engl J Med* 1994;330:361-365.
  89. Monshouwer K, Vaan Laar M, Vollebergh WA. Buying cannabis in "coffee shops". *Drug Alcohol Rev* 2011;30:148-156.
  90. Lane J, Gerstein D, Huang L, Wright D. Risk and protective factors for adolescent drug use: Findings from the 1997 national household survey on drug abuse. Disponible en: [www.samhsa.gov/oas/NHSDA/NAC97/ Table\\_of\\_Contents.htm](http://www.samhsa.gov/oas/NHSDA/NAC97/Table_of_Contents.htm). Accessed May 7, 2003.
  91. Census 2000 supplementary survey profile for United States. Disponible en: [www.census.gov/acs/www/Products/Profiles/Single/2002/ACS/Tabular/010/01000US1.htm](http://www.census.gov/acs/www/Products/Profiles/Single/2002/ACS/Tabular/010/01000US1.htm).
  92. Malone DT, Hill MN, Rubino T. Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. *Brit J Pharmacol* 2010;160:511-522.
  93. Hensen B. Cannabinoid therapeutics: high hopes for the future. *Drug Discov Today* 2005;10:459-462.
  94. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain* 2008;9:164-73.
  95. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *Brit Med J* 2004;329:253.
  96. Rodríguez R. Prescripción basada en la evidencia y la presencia de los productos milagro. En: *Los retos de la salud en México*. Coordinación de la Investigación Científica, UNAM. 2011 (en prensa).
  97. Robson P. Human studies of cannabinoids and medicinal cannabis. *Handb Exp Pharmacol* 2005;168:719-756.
  98. Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and cancer: the therapeutic implication. *Brit J Pharmacol* 2011;163:1447-1463.

Artículo sin conflicto de intereses