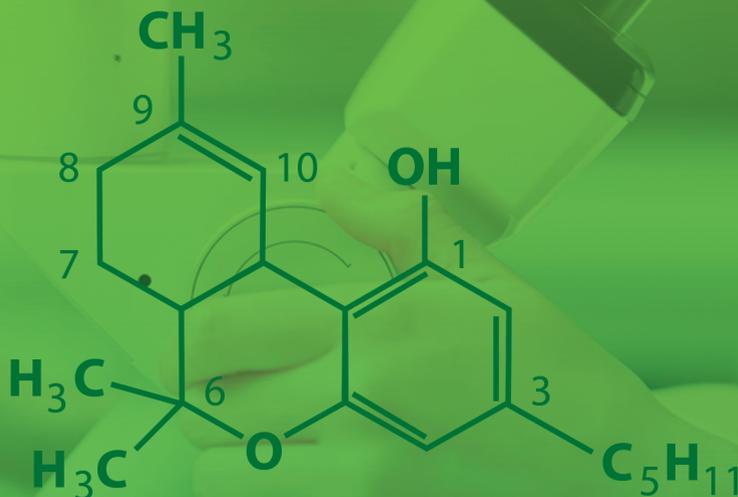


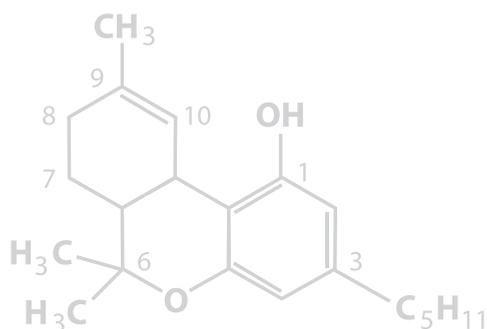
MARIHUANA CANNABIS

ASPECTOS TOXICOLÓGICOS, CLÍNICOS, SOCIALES
Y POTENCIALES USOS TERAPÉUTICOS

Jairo Téllez Mosquera

EDITOR





MARIHUANA CANNABIS

**ASPECTOS TOXICOLÓGICOS, CLÍNICOS, SOCIALES
Y POTENCIALES USOS TERAPÉUTICOS**

Jairo Téllez Mosquera
EDITOR



Ministerio de Justicia y del Derecho

Dirección de Política de Drogas y Actividades Relacionadas

Observatorio de Drogas de Colombia

Calle 53 No. 13 - 27 - Bogotá D.C., Colombia

PBX (+57)(1) 444 31 00

www.odc.gov.co

odc@minjusticia.gov.co

Twitter: @ODC_Colombia

Facebook: /ODC.MJD

MARIHUANA - CANNABIS

ASPECTOS TOXICOLÓGICOS, CLÍNICOS, SOCIALES Y POTENCIALES USOS TERAPÉUTICOS

JAIRO TÉLLEZ MOSQUERA

Editor

ISBN: 978-958-58480-5-4

Las opiniones expresadas en este documento son responsabilidad única de sus autores y no reflejan necesariamente la posición oficial del Ministerio de Justicia y del Derecho o de sus aliados estratégicos.

La presente publicación fue posible gracias a los convenios de cooperación entre el Ministerio de Justicia y del Derecho y la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito –UNODC.

**Ministerio
de Justicia
y del Derecho**

Yesid Reyes Alvarado

Ministro de Justicia y del Derecho

Miguel Samper Strouss

Viceministro de Política Criminal y Justicia Restaurativa

Javier Andrés Flórez Henao

Director de Política de Drogas y Actividades
Relacionadas

Martha Paredes Rosero

Subdirectora de Estrategia y Análisis
Coordinadora Observatorio de Drogas de Colombia
Dirección de Política de Drogas y Asuntos Relacionados

Jenny Constanza Fagua Duarte

Profesional Especializado
Observatorio de Drogas de Colombia
Dirección de Política de Drogas y Asuntos Relacionados

Andrés López Velasco

Profesional Observatorio de Drogas de Colombia
Dirección de Política de Drogas y Asuntos Relacionados

Ignacio Mantilla Prada

Rector

Jorge Iván Bula Escobar

Vicerrector general

Ariel Iván Ruíz Parra

Decano Facultad de Medicina

Jairo Alfonso Téllez Mosquera

Coordinador Maestría en Toxicología
Docente Departamento de Toxicología

Miguel Cote Menéndez

Docente Departamento de Psiquiatría

William Giovanni Quevedo Buitrago

Docente Departamento de Toxicología

Juan Sebastián Sabogal

Docente Departamento de Toxicología

Esmeralda Martínez Carrillo

Coordinadora Centro de Información en Drogas TOXIDROGAS UN

Ulises Cruz Granados

Coordinador Centro de Información en Drogas TOXIDROGAS UN

Sara Margarita Lastra Bello

Toxicóloga del Centro de Información en Toxicología CIGITOX

Julián Herney Pulido

Candidato a Magister en Toxicología

Luis Alexander Jojoa

Residente III – Especialización en Psiquiatría

Francisco Puentes Centeno

Miembro Grupo de Investigación en Sustancias Psicoactivas

Magda Liliana Rincón Meléndez

Miembro Grupo de Investigación en Sustancias Psicoactivas

Adriana Carolina Campos Sosa

Miembro Grupo de Investigación en Sustancias Psicoactivas

Mónica Riaño

Estudiante de Sociología

**Universidad
del Norte
de Barranquilla**

Jairo Fernando Cepeda Díaz
Profesor Asociado de la División de Ciencias de la Salud

**Universidad
Federal de Rio
de Janeiro
UFRJ**

Virginia Martins Carvalho
Profesora Laboratorio de Toxicología

**Universidad
del Rosario**

Andrés Camilo Riaño
Médico, Estudiante de la Especialización en Epidemiología

**Policía
Nacional
de Colombia**

José James Roa
Jefe de la Oficina de Planeación de la Dirección Antinarcóticos

**Sociedad
Colombiana
de Toxicología**

Alfonso Peña Martínez
Presidente

ÍNDICE DE AUTORES

Campos Sosa, Adriana Carolina. Pregrado en Bacteriología de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, magíster en Salud Pública de la Universidad Nacional de Colombia. Actualmente cursa estudios de maestría en Epidemiología en la Universidad El Bosque. Labora en la Fundación Santa Fe de Bogotá como coordinadora de proyectos de innovación en salud en el Centro de Innovación y Educación en Salud – CIES.

Cepeda Díaz, Jairo Fernando. Pregrado en Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, especialista en Salud Ocupacional de la Universidad del Norte de Barranquilla. Expresidente de la Sociedad Colombiana de Toxicología. Actualmente labora como profesor asociado de la División de Ciencias de la Salud en el área de Toxicología en los Departamentos de Medicina y Enfermería de la Universidad del Norte de Barranquilla. Coordinador del Grupo de Investigación “Consumo de drogas, sus efectos y prevención”. Coautor de los Programas Educativos para todas las edades “Prevenemos la Farmacodependencia”.

Cote Menéndez, Miguel. Pregrado en Medicina de la Universidad del Rosario, especialista en Psiquiatría de la Universidad del Rosario, magíster en Terapia de Familia de la Universidad Santo Tomás. Actualmente labora como profesor asociado del Departamento de Psiquiatría de la Universidad Nacional de Colombia.

Cruz Granados, Ulises. Pregrado en Pedagogía Reeducativa de la Fundación Universitaria Luis Amigó, especialista en Farmacodependencia de la Fundación Universitaria Luis Amigó. Actualmente labora como terapeuta en la Comunidad Terapéutica de Colombia – Cotecol.

Jojoa, Luis Alexander. Pregrado en Medicina de la Universidad Nacional. Especialista en Docencia Universitaria, Universidad Cooperativa de Colombia. Estudiante especialidad en Psiquiatría en la Universidad Nacional de Colombia, residente III, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Lastra Bello, Sara Margarita. Pregrado en Medicina de la Universidad de Cartagena, magíster en Toxicología del Convenio Universidad de Cartagena - Universidad Nacional de Colombia. Médica toxicóloga en el Centro de Información Toxicológica CIGITOX.

Martins Carvalho, Virginia. Pregrado en Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Guarulhos, magíster en Toxicología y Análisis Toxicológico de la Universidad de São Paulo, doctorado en Toxicología y Análisis Toxicológico de la Universidad de São Paulo, posdoctorado en Toxicología neurocomportamental de la Universidad de São Paulo, Brasil. Actualmente es profesor adjunto del Departamento de Análisis Clínicos y Toxicológicos de la Facultad de Farmacia de la Universidad Federal de Río de Janeiro en Brasil.

Martínez Carrillo, Esmeralda. Pregrado en Psicología de la Universidad Nacional de Colombia, especialista en Salud Ocupacional de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas, especialista en Pedagogía para el desarrollo del aprendizaje autónomo de la UNAD, estudios de Doctorado en Psicofarmacología en las Universidades de Almería y Rovira i Virgili (España). Actualmente labora como consultora.

Peña Martínez, Alfonso. Pregrado en Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Actualmente es el Presidente de la Sociedad Colombiana de Toxicología.

Puentes Centeno, Francisco. Pregrado en Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, estudios de posgrado en Farmacología y Toxicología en las universidades de Giessen y Duesseldorf en Alemania, participante en el Primer Curso Internacional de Manejo Clínico de Farmacodependencias, Universidad de Miami, EE. UU. Fellowship en Abuso de Sustancias en la Universidad de Johns Hopkins, Escuela de Salud Pública, EE. UU. Exprofesor titular de Toxicología de la Universidad Industrial de Santander.

Pulido, Julián Herney. Pregrado en Química Farmacéutica de la Universidad Nacional de Colombia. Actualmente cursa estudios de maestría en Toxicología en la Universidad Nacional de Colombia.

Quevedo Buitrago, William. Pregrado en Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, magíster en Toxicología de la Universidad Nacional de Colombia. Actualmente labora como médico toxicólogo de la Comunidad Terapéutica "San Gregorio" y como docente del Departamento de Toxicología de la Universidad Nacional de Colombia. Especialista en adicciones de la Universidad Luis Amigó, sede Bogotá D.C.

Riaño, Andrés Camilo. Pregrado en Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Actualmente cursa estudios de especialización en Epidemiología Clínica en la Universidad El Rosario.

Riaño, Mónica. Estudiante de la carrera de Sociología en la Universidad Nacional de Colombia.

Rincón Meléndez, Magda Liliana. Pregrado en Psicología de la Universidad Nacional de Colombia, especialista en Salud Ocupacional de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas, especialista en Seguridad Social Integral de la Corporación Universitaria Nueva Colombia. Magíster en Salud Pública de la Universidad El Bosque. Labora como consultora.

Roa, José James. Ingeniero agrónomo, grado militar de teniente coronel. Actualmente es el jefe de la Oficina de Planeación de la Dirección Antinarcóticos de la Policía Nacional de Colombia.

Sabogal, Juan Sebastián. Pregrado en Química Farmacéutica de la Universidad Nacional de Colombia, magíster en Toxicología de la Universidad Nacional de Colombia. Actualmente labora con la Secretaría de Salud de Bogotá y como docente en el Departamento de Toxicología de la Universidad Nacional de Colombia.

Téllez Mosquera, Jairo. Pregrado en Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, especialista en Salud Ocupacional de la Universidad de Antioquia, especialista en Farmacodependencia de la Fundación Universitaria Luis Amigó, magíster en Toxicología de la Universidad Nacional de Colombia, estudios de doctorado en Neurotoxicología de las universidades de Almería y Rovira i Virgili (España). Actualmente labora como profesor titular en el Departamento de Toxicología de la Universidad Nacional de Colombia.

ÍNDICE DE CONTENIDO

PRESENTACIÓN

Ministerio de Justicia y del Derecho	13
--	----

PRÓLOGO

Luz Ángela Ventura.....	15
-------------------------	----

CAPÍTULO I

ASPECTOS GENERALES SOBRE EL *CANNABIS*

1. INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS DEL CONSUMO DE <i>CANNABIS</i> Adriana Carolina Campos - Jairo Téllez M.	19
2. IMAGINARIOS SOCIALES EN TORNO AL USO DE LA MARIHUANA: UNA APROXIMACIÓN CUALITATIVA Ulises Cruz G. - Mónica Riaño - Esmeralda Martínez	46
3. LA MARIHUANA Y SU LÉXICO EN EL CONTEXTO COLOMBIANO Ulises Cruz Granados - Mónica Riaño	62
4. BOTÁNICA, CULTIVO E INDICADORES DE PRODUCCIÓN Y TRÁFICO DE <i>CANNABIS</i> EN COLOMBIA José James Roa	83

CAPÍTULO II

CARACTERÍSTICAS TOXICOLÓGICAS, ESTUDIOS DE TOXICIDAD Y POTENCIALES USOS TERAPÉUTICOS DEL *CANNABIS*

1. COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LAS DIFERENTES VARIEDADES DE <i>CANNABIS</i> Juan Sebastián Sabogal.....	123
2. TOXICOCINÉTICA Y MECANISMOS DE TOXICIDAD RELACIONADOS CON EL CONSUMO DE <i>CANNABIS</i> Jairo Téllez Mosquera - Andrés Camilo Riaño	134
3. ESTUDIOS DE TOXICIDAD Y EFECTOS ADVERSOS DEL <i>CANNABIS</i> Y SUS DERIVADOS Juan Sebastián Sabogal - Julián Herney Pulido	152
4. POTENCIALES USOS TERAPÉUTICOS DEL <i>CANNABIS</i> Y SUS DERIVADOS Jairo Téllez Mosquera - Francisco Puentes Centeno - Jairo Fernando Cepeda	162
5. CANNABINOIDES Y CÁNCER Jairo Fernando Cepeda - Jairo Téllez Mosquera - Francisco Puentes Centeno	200

CAPÍTULO III

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO ASOCIADOS AL CONSUMO DE *CANNABIS*

1. ANÁLISIS TOXICOLÓGICO DE *CANNABIS* EN MUESTRAS BIOLÓGICAS.
PRUEBAS PRELIMINARES Y CONFIRMATORIAS
Juan Sebastián Sabogal - Julián Herney Pulido 217
2. DIAGNÓSTICO, MANEJO MÉDICO Y MONITOREO DEL CONSUMIDOR DE *CANNABIS*
Sara Lastra - William Quevedo..... 235
3. EFECTOS CLÍNICOS AGUDOS Y CRÓNICOS DEL CONSUMO DE *CANNABIS*
Sara Lastra - William Quevedo..... 247
4. PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA ASOCIADA AL CONSUMO DE *CANNABIS*
Miguel Cote M. - Alexander Jojoa 265
5. ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS ASOCIADAS AL CONSUMO DE *CANNABIS*
Esmeralda Martínez - Magda Liliana Rincón..... 283

CAPÍTULO IV

PERSPECTIVAS DE LOS USOS LEGALES DEL *CANNABIS*

1. REVISIÓN HISTÓRICA DE USOS FOLCLÓRICOS MEDICINALES DE PREPARADOS DE *CANNABIS* Y ESTADO ACTUAL DE INDICACIONES MÉDICAS APROBADAS PARA PREPARADOS SINTÉTICOS
Francisco Puentes Centeno - Jairo Fernando Cepeda - Jairo Téllez Mosquera 299
2. USOS LEGALES DE *CANNABIS* Y SUS DERIVADOS EN AMÉRICA LATINA
Virginia Martins Carvalho - Alfonso Peña Martínez 338

PRESENTACIÓN

El Ministerio de Justicia y del Derecho tiene el gusto de presentar el libro “MARIHUANA CANNABIS, ASPECTOS TOXICOLÓGICOS, CLÍNICOS, SOCIALES Y POTENCIALES USOS TERAPÉUTICOS”, compilación de 16 artículos que ofrece un panorama general sobre esta droga con la finalidad de aportar insumos técnicos a la discusión actual que se da en el ámbito nacional e internacional con relación al cannabis.

Este documento corresponde a una iniciativa de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional, que tuvo a bien invitar a un grupo de expertos que hicieron sus contribuciones para mejorar el conocimiento en los diversos tópicos de esta droga. En coherencia con la esencia de la Facultad de Medicina, el contenido del documento es de carácter científico y recoge la evidencia disponible en el mundo, apartándose de exponer posturas ideológicas.

El Ministerio de Justicia y del Derecho, a través del Observatorio de Drogas de Colombia, tiene la tarea de generar conocimiento sobre las diferentes manifestaciones del problema de las drogas como insumo para la toma de decisiones de política pública en este campo. Para ello, se realizan estudios e investigaciones que en muchos casos son producto de alianzas con el sector académico. En coherencia con esta misión institucional de generar información, el Ministerio consideró propicio acoger el valioso aporte de la Academia, representado en esta obra, con el ánimo de promover su divulgación.

La marihuana es definitivamente un tema actual en el contexto nacional. En 2014 divulgamos los resultados del Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia¹, que evidenciaron un incremento importante en el uso de drogas ilícitas, siendo la marihuana la de mayor prevalencia. En el mismo año, el Senador Juan Manuel Galán radicó en el Congreso el Proyecto de Ley sobre el uso terapéutico de la marihuana². En 2013 las autoridades incautaron 408 toneladas de marihuana³, una cifra sin precedentes, que indicó un incremento del 17% frente al año anterior. A la vez, en los últimos años se están detectando cultivos en la modalidad invernadero que se asocian con marihuana de mayor concentración de THC, su componente activo. De acuerdo

¹ Ministerio de Justicia – Observatorio de Drogas de Colombia y Ministerio de Salud y Protección Social, 2013. Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas.

² Proyecto de ley 80 de 2014-Senado, “por medio de la cual se reglamenta el Acto Legislativo 02 de 2009”

³ Observatorio de Drogas de Colombia con base en estadísticas reportadas por Ministerio de Defensa Nacional.

con el mencionado estudio sobre uso de drogas, el 75,1% de los usuarios de cannabis han consumido este tipo de marihuanas.

Por lo expuesto, el gobierno nacional formuló el Plan Nacional para la Promoción de la Salud, la Prevención y la Atención del Consumo de Sustancias Psicoactivas, sustentado en los enfoques de salud pública y derechos humanos, desde el cual se están potenciando las estrategias para reducir el consumo de drogas y retrasar el inicio temprano.

En el marco del debate sobre la política de drogas, el Gobierno ha señalado su interés en analizar estrategias más efectivas, así como la importancia de rodear cualquier propuesta con debates amplios e informados. En lo relativo a la marihuana, el Gobierno también ha subrayado que la evidencia sobre los riesgos de la marihuana es innegable. En esa medida, al margen del rumbo que tome la política de drogas, estamos convencidos de la necesidad de reforzar los esfuerzos en educación y prevención.

Por último queremos manifestar nuestro agradecimiento a la Universidad Nacional por este importante aporte que esperamos sea útil para todos los interesados y contribuya a aclarar aspectos técnicos que nutran el debate nacional.

MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

PRÓLOGO

Ángela Ventura

Acontecimientos como la regulación del mercado de marihuana en Uruguay, la aprobación del uso médico e incluso del uso recreacional en algunos estados en Estados Unidos, y la autorización por primera vez de una investigación científica sobre el uso medicinal de la marihuana por parte del Departamento de Salud en dicho país, generan una serie de procesos que exigen una mirada profunda al tema de la marihuana.

La presente obra constituye un gran aporte multidisciplinario para entender una sustancia cuyo tránsito a la legalidad se está intentando de una manera sin precedentes.

El Ministerio de Justicia y el Derecho, la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito UNODC y la Universidad Nacional de Colombia, se han dado a la tarea de producir este compendio de información que estimula el debate, alimenta procesos de concienciación y educación, y a su vez saca a la luz múltiples posibilidades investigativas.

La temática abordada en la presente obra toca aspectos fundamentales como el impacto de la marihuana en el cerebro en desarrollo, en el feto debido al consumo durante el embarazo, en el coeficiente intelectual y, por ende, en el éxito académico y en la probabilidad de lograr un título universitario, en la salud, en la capacidad para conseguir y mantener un empleo, lo que a su vez implica la dificultad para encontrar empleados calificados, el impacto en accidentes de trabajo, en conducir intoxicado, en crimen, en pérdida de productividad, etc.

Las campañas prolegalización, fuertemente financiadas, han simplificado en forma exitosa el tema de la marihuana al producir sendos cambios desde las urnas. A pesar de los grandes avances científicos y tecnológicos de los últimos

años, experiencias individuales han tomado el papel de la ciencia en la toma de decisiones que impactan la salud pública.

Hay una profunda necesidad de ampliar el conocimiento, de implementar políticas preventivas y de cerrar la brecha entre la producción científica y la comprensión del problema por parte de la comunidad en general. Es imperativo apoyar a la comunidad científica para que cuente con los elementos necesarios para poder producir y disseminar resultados concretos que alivien el sufrimiento y prevengan el daño.

Un ejemplo significativo ocurre con los adelantos que han permitido identificar muchas de las fortalezas y vulnerabilidades del cerebro humano, y determinar cambios a nivel funcional y estructural que se producen debido a la naturaleza adictiva de muchas sustancias. Hoy se sabe que el cerebro humano alcanza su madurez alrededor de los 25 años de edad. Entre más temprano una persona empieza a consumir alcohol o otras drogas, más altas son las probabilidades de desarrollar alcoholismo y otras adicciones en el futuro. Es imperativo llevar este conocimiento a padres de familia, educadores, jóvenes y a la comunidad en general, para que tomen acciones concretas para que la edad de inicio de consumo se aplase lo más posible, o no se dé.

En general, con la simplificación del tema de la marihuana y el impacto de mensajes que indican que no es una sustancia peligrosa, se ha disminuido la percepción de riesgo. Este cambio cultural ha producido actitudes permisivas, incluso frente al uso por parte de adolescentes, lo cual tiene serias implicaciones a corto, mediano y largo plazo, a nivel social, económico, de salud, etc.

La visión articulada que se presenta en esta obra constituye una lectura necesaria para todos aquellos que quieran tomar decisiones libres, autónomas y responsables en relación con una sustancia con grandes potencialidades, pero a su vez cuyos efectos adversos fácilmente pueden interferir con la posibilidad de salir adelante y llevar una vida exitosa.

Capítulo I

ASPECTOS GENERALES SOBRE EL *CANNABIS*

INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS DEL CONSUMO DE *CANNABIS*
Adriana Carolina Campos - Jairo Téllez M.

IMAGINARIOS SOCIALES RELACIONADOS CON EL USO DE *CANNABIS*
Ulises Cruz G. - Mónica Riaño - Esmeralda Martínez

LA MARIHUANA Y SU LÉXICO EN EL CONTEXTO COLOMBIANO
Ulises Cruz Granados - Mónica Riaño

BOTÁNICA, CULTIVO E INDICADORES DE PRODUCCIÓN
Y TRÁFICO DE *CANNABIS* EN COLOMBIA
José James Roa

INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS DEL CONSUMO DE CANNABIS

*Adriana Carolina Campos
Jairo Téllez Mosquera*

INTRODUCCIÓN

El cultivo y usos del cáñamo se remontan a épocas muy antiguas de la humanidad, antes de la era cristiana. En América la planta fue introducida por los españoles en el siglo XVII, para ser usada como fibra de amarre por los buques españoles (1). Posteriormente el *Cannabis* fue adquiriendo, en las diferentes sociedades, usos medicinales y recreativos. Actualmente es la sustancia psicoactiva ilegal de mayor consumo en el mundo.

Inicialmente, mediante la Convención Única de 1961 enmendada por el Protocolo de 1972 de las Naciones Unidas, se acordó el fundamento del régimen global de control de drogas, que incluyó las normas contra la manufactura y el tráfico ilícito de drogas estupefacientes. En esta Convención se adoptó la “Lista Amarilla” de estupefacientes, donde se incluyeron 120 sustancias consideradas estupefacientes para ser sometidas a fiscalización (tabla 1); entre estas sustancias fueron incluidos el *Cannabis* y las resinas y extractos de *Cannabis*, en los números de orden 26 y 27, respectivamente (2).

Tabla 1. “Lista Amarilla” de sustancias psicotrópicas sometidas a fiscalización

Orden	Denominación común internacional	Orden	Denominación común internacional
1	3-metilfentanilo (3-methylfentanyl)	61	Fentanilo (Fentanyl)
2	3-metiltiofentanilo (3-methylthiofentanyl)	62	Folcodina, morfoliniletilmorfina (Pholcodine, morpholinylethylmorphine)
3	Acetil-alfa-metilfentanilo (Acetyl-alpha-methylfentanyl)	63	Furetina (Furethidine)
4	Acetildihidrocodeína (Acetyldihydrocodeine)	64	Heroína, diacetilmorfina (Heroin, diacetylmorphine)
5	Acetilmetadol (Acetylmethadol, methadyl Acetate)	65	Hidrocodona, Dihidrocodeinona (Hydrocodone, Dihydrocodeinone)
6	Acetorfina (Acetorphine)	66	Hidromorfinol, 14-hidroxiidihidromorfina (Hydromorphinol, 14-hydroxydihydromorphine)
7	alfacetilmetadol, alfametadil acetato (alphacetylmethadol)	67	Hidromorfona, Dihidromorfinona (Hydromorphone, Dihydromorphinone)
8	Alfameprodina (Alphameprodine)	68	Hidroxiptidina (Hydroxypethidine)
9	Alfametadol (alphamethadol)	69	Isometadona (Isomethadone)
10	Alfa-metilfentanilo (Alpha-methylfentanyl)	70	Levofenacilmorfano (Levophenacylmorphan)
11	Alfa-metiltiofentanilo (Alpha-methylthiofentanyl)	71	Levometorfano (Levomethorphan)
12	Alfaprodina (Alphaprodine)	72	Levomoramida (Levomoramide)
13	Alfentanilo (Alfentanil)	73	Levorfanol (Levorphanol)
14	Alilprodina (Allylprodine)	74	Metadona (Methadone)
15	Anileridina (Anileridine)	75	Metadona, intermediario de la (Methadone intermediate)
16	Becitramida (Bezitramide)	76	Metazocina (Metazocine)
17	Bencetidina (Benzethidine)	77	Metildesorfina (Methyl-desorphine)
18	Bencilmorfina (Benzylmorphine)	78	Metildihidromorfina (Methyldihydromorphine)
19	Betacetilmetadol, betametadil Acetato (Betacetylmethadol, betamethadyl Acetate)	79	Metopón, 5-metilhidromorfona (Metopon, 5-methylhydromorphone)

20	Beta-hidroxi-3-metilfentanilo, Ohmefentanilo (Beta-hydroxy-3-methylfentanyl, Ohmefentanyl)	80	Mirofina (Myrophine)
21	Beta-hidroxfentanilo (Beta-hydroxyfentanyl)	81	Moramida, intermediario de la (Moramide intermediate)
22	Betameprodina (Betameprodine)	82	Morferidina (Morpheridine)
23	Betametadol (Betamethadol)	83	Morfina (Morphine)
24	Betaprodina (Betaprodine)	84	Morfina bromometilato de, N-metilmorfina bromuro (Morphine methobromide, N-methylmorphine bromide)
25	Butirato de dioxafetilo (Dioxaphetyl butyrate)	85	MPPP (MPPP)
26	Cannabis (Cannabis)	86	Nicocodina, 6-nicotinilcodeína (Nicocodine, 6-nicotinylcodeine)
27	Cannabis - resinas y extractos (Cannabis - resin and extracts)	87	Nicodicodina, 6-nicotinildihidrocodeína (Nicodicodine, 6-nicotinyldihydrocodeine)
28	Cetobemidona (Ketobemidone)	88	Nicomorfina (Nicomorphine)
29	Clonitaceno (Clonitazene)	89	Noracimetadol (Noracymethadol)
30	Coca y hoja de coca (coca and coca leaf)	90	Norcodeína (Norcodeine)
31	Cocaína (Cocaine)	91	Norlevorfanol (Norlevorphanol)
32	Codeína (Codeine)	92	Normetadona (Normethadone)
33	Codoxima (Codoxime)	93	Normorfina (Normorphine)
34	Concentrado de paja de adormidera (concentrate of poppy straw)	94	Norpipanona (Norpipanone)
35	Desomorfina (Desomorphine)	95	N-Oximorfina (Morphine-N-oxide)
36	Dextromoramida (Dextromoramide)	96	Opio (Opium)
37	Dextropropoxifeno, D-Propoxifeno (Dextropropoxyphene, D-propoxyphene)	97	Oripavina (Oripavine)
38	Diampromida (Diampromide)	98	Oxicodona, 14-hidroxi-dihidrocodeinona (Oxycodone, 14-hydroxydihydrocodeinone)

39	Dietiltiambuteno, Tiambuteno (Diethylthiambutene, thiambutene)	99	Oximorfona (Oxymorphone)
40	Difenoxilato (Diphenoxylate)	100	Para-fluorofentanilo (Para-fluorofentanyl)
41	Difenoxina, Ácido difenoxílico (Difenoxin, diphenoxylic acid)	101	PEPAP (PEPAP)
42	Dihidrocodeína (Dihydrocodeine)	102	Petidina Intermediario A de la, (Pethidine intermediate A)
43	Dihidroetorfina (Dihydroetorphine)	103	Petidina Intermediario B de la, Norpetidina (Pethidine intermediate B, norpethidine)
44	Dihidromorfina (Dihydromorphine)	104	Petidina Intermediario C de la, ácido petidinico (Pethidine intermediate C, pethidinic acid)
45	Dimefeptanol, Racemetadol (Dimepheptanol, Racemethadol)	105	Petidina, Meperidina (Pethidine, Meperidine)
46	Dimenoxadol (Dimenoxadol)	106	Piminodina (Piminodine)
47	Dimetiltiambuteno (Dimethylthiambutene)	107	Piritramida (Piritramide)
48	Dipipanona (Dipipanone)	108	Proheptacina (Proheptazine)
49	Drotebanol (Drotebanol)	109	Properidina (Properidine)
50	Ecgonina (Ecgonine)	110	Propiram (Propiram)
51	Etilmetiltiambuteno (Ethylmethylthiambutene)	111	Racemetorfano (Racemethorphan)
52	Etilmorfina (Ethylmorphine)	112	Racemoramida (Racemoramide)
53	Etonitaceno (Etonitazene)	113	Racemorfano (Racemorphan)
54	Etorfina (Etorphine)	114	Remifentanilo (Remifentanyl)
55	Etoxidina (Etoxidine)	115	Sufentanil (Sufentanyl)
56	Fenadoxona (Phenadoxone)	116	Tebacón, acetildihidrocodeinona (Thebacon, acetyldihydrocodeinone)
57	Fenampromida (Phenampromide)	117	Tebaína (Thebaine)
58	Fenzocina (Phenazocine)	118	Tilidina (Tilidine)
59	Fenomorfano (Phenomorphane)	119	Tiofentanil (Thiofentanyl)
60	Fenoperidina (Phenoperidine)	120	Trimeperidina (Trimeperidine)

Fuente: adaptada por los autores de United Nations. Single Convention on Narcotic Drugs 1961. As amended by the 1972 Protocol amending the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961.

Diez años después, mediante el Convenio de 1971 sobre Sustancias Psicotrópicas (3), las Naciones Unidas emitieron la llamada “Lista Verde”, que incluyó 121 sustancias sometidas a fiscalización por parte de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE). Dentro de esta lista se incluyeron sustancias como el exo tetrahidrocannabinol, delta (Δ) 6 tetrahidrocannabinol, delta (Δ) 7 tetrahidrocannabinol, delta (Δ) 8 tetrahidrocannabinol, delta (Δ) 9 tetrahidrocannabinol y delta (Δ) 10 tetrahidrocannabinol (tabla 2).

Tabla 2. “Lista Verde” de sustancias psicotrópicas sometidas a fiscalización

Orden	Denominación común internacional	Orden	Denominación común internacional
1	(+)-Lisergida, LSD (Lysergide, LSD)	62	Flurazepam (Flurazepam)
2	(\pm) Δ 10a-Tetrahidrocannabinol	63	GHB (GHB)
3	(\pm) Δ 10-Tetrahidrocannabinol	64	Glutetimida (Glutethimide)
4	(\pm) Δ 6a-Tetrahidrocannabinol	65	Halazepam (Halazepam)
5	(\pm) Δ 7-Tetrahidrocannabinol.	66	Haloxazolam (Haloxazolam)
6	(\pm) Δ 8-Tetrahidrocannabinol	67	Ketazolam (Ketazolam)
7	(\pm)-exo-Tetrahidrocannabinol, (\pm)-exo-THC	68	Lefetamina, SPA (Lefetamine, SPA)
8	2-CB (2-CB)	69	Levanfetamina (Levamphetamine)
9	4-metilaminorex (4-methylaminorex)	70	Levometanfetamina (Levomethamphetamine)
10	4-MTA, 4-metiltioanfetamina (4-MTA, 4-methylthioamphetamine)	71	Loflazepato de etilo (Ethyl Loflazepate)
11	Alobarbital (Allobarbital)	72	Loprazolam (Loprazolam)
12	Alprazolam (Alprazolam)	73	Lorazepam (Lorazepam)
13	Amineptina (Amineptine)	74	Lormetazepam (Lormetazepam)
14	Aminorex (Aminorex)	75	Mazindol (Mazindol)
15	Amobarbital (Amobarbital)	76	MDMA (MDMA)
16	Anfepramona, Dietilpropion, Dietilcatinona (Amfepramone, Diethylpropion, Diethylcathinone)	77	Meclocualona (Mecloqualone)
17	Anfetamina (Amphetamine)	78	Medazepam (Medazepam)
18	Barbital (Barbital)	79	Mefenorex (Mefenorex)

19	Benzfetamina (Benzfetamine)	80	Meprobamato (Meprobamate)
20	Bromoanfetamina , DOB (Bromoamphetamine, DOB)	81	Mescalina (Mescaline)
21	Bromazepam (Bromazepam)	82	Mesocarbo (Mesocarb)
22	Brotizolam (Brotizolam)	83	Metacualona (Methaqualone)
23	Buprenorfina (Buprenorphine)	84	Metanfetamina (Methamphetamine)
24	Butalbital, Butabarbital (Butalbital, butabarbital)	85	Metcatinona (Methcathinone)
25	Butobarbital (Butobarbital)	86	Metilfenidato (Methylphenidate)
26	Camazepam (Camazepam)	87	Metilfenobarbital (Methylphenobarbital)
27	Catina, (+)-norpseudoefedrina (Cathine, (+)-norpseudoephedrine)	88	Metiprilona (Methylprylon)
28	Catinona (Cathinone)	89	Midazolam (Midazolam)
29	Ciclobarbital (Cyclobarbital)	90	MMDA (MMDA)
30	Clobazam (Clobazam)	91	N-etil MDA, MDE, MDEA (N-ethyl MDA, MDE, MDEA)
31	Clonazepam (Clonazepam)	92	N-hidroxi MDA, MDOH (N-hydroxy MDA, MDOH)
32	Clorazepato (Clorazepate)	93	Nimetazepam (Nimetazepam)
33	Clordiazepóxido (Chlordiazepoxide)	94	Nitrazepam (Nitrazepam)
34	Clotiazepam (Clotiazepam)	95	Nordazepam, Desmetildiazepam (Nordazepam, Desmethyldiazepam)
35	Cloxazolam (Cloxazolam)	96	Oxazepam (Oxazepam)
36	Delorazepam, clordesmethylidiazepam (Delorazepam, chlordesmethyldiazepam)	97	Oxazolam (Oxazolam)
37	Dexanfetamina (Dexamphetamine)	98	Parahexilo (Parahexyl)
38	Diazepam (Diazepam)	99	Pemolina (Pemoline)
39	Dietilriptamina, DET (Diethyltryptamine, DET)	100	Pentazocina (Pentazocine)
40	Dimetilheptilpirano, DMHP (Dimethylheptylpyran, DMHP)	101	Pentobarbital (Pentobarbital)
41	Dimetilriptamina, DMT (Dimethyltryptamine, DMT)	102	Pinazepam (Pinazepam)

42	Dimetoxianfetamina, DMA (Dimethoxyamphetamine, DMA)	103	Pipradrol (Pipradrol)
43	DOET (DOET)	104	Pirovalerona (Pyrovalerone)
44	DOM, STP (DOM, STP)	105	PMA. p-metoxianfetamina (PMA, p-methoxyamphetamine)
45	Dronabinol, (-)- Δ 9 tetrahydrocannabinol, Δ 9-THC	106	Prazepam (Prazepam)
46	Estazolam (Estazolam)	107	Psilocibina (Psilocybin)
47	Etclorvinol (Ethchlorvynol)	108	Psilocina, Psilotsina (Psilocin, Psilotsin)
48	Eticlidina, PCE (Eticyclidine, PCE)	109	Racemato de metanfetamina (Methamphetamine Racemate)
49	Etilanfetamina (Ethylamphetamine)	110	Roliclidina, PCPy (Rolicyclidine, PCPy)
50	Etinamato (Ethinamate)	111	Secbutabarbita (Secbutabarbita)
51	Etriptamina, AET (Etryptamine, AET)	112	Secobarbita (Secobarbita)
52	Fencamfamina (Fencamfamin)	113	Temazepam (Temazepam)
53	Fenciclidina, PCP (Phencyclidine, PCP)	114	Tenametamina, MDA (Tenamphetamine, MDA)
54	Fendimetracina (Phendimetrazina)	115	Tenociclidina, TCP (Tenocyclidine TCP)
55	Fenetilina (Fenetylline)	116	Tetrazepam (Tetrazepam)
56	Fenmetracina (Phenmetrazina)	117	Triazolam (Triazolam)
57	Fenobarbita (Phenobarbita)	118	Trimetoxianfetamina, TMA (Trimethoxyamphetamine, TMA)
58	Fenproporex (Fenproporex)	119	Vinilbital (Vinylbital)
59	Fentermina (Phentermine)	120	Zipeprol (Zipeprol)
60	Fludiazepam (Fludiazepam)	121	Zolpidem (Zolpidem)
61	Flunitrazepam (Flunitrazepam)		

Fuente: adaptada por los autores de: United Nations. International Narcotics Control Board. Convention on Psychotropic Substances, 1971.

En Colombia, aunque la marihuana o *Cannabis* así como la resina y los extractos de *Cannabis* son sustancias ilegales, la legislación así como la jurisprudencia de la Corte Constitucional consideran la marihuana, los extractos y la resina

como sustancias que pueden ser portadas y consumidas legalmente bajo el criterio de “dosis mínima personal”.

La Ley 30 de 1986 (4) estableció en Colombia la denominada “dosis mínima personal”, así: *“Dosis para uso personal: Es la cantidad de estupefaciente que una persona porta o conserva para su propio consumo. Es dosis para uso personal la cantidad de marihuana que no exceda de veinte (20) gramos; la de marihuana hachís la que no exceda de cinco (5) gramos; de cocaína o cualquier sustancia a base de cocaína la que no exceda de un (1) gramo, y de metacuclona la que no exceda de dos (2) gramos. No es dosis para uso personal, el estupefaciente que la persona lleve consigo, cuando tenga como fin su distribución o venta, cualquiera que sea su cantidad”*. Posteriormente esta ley fue reglamentada mediante el Decreto 3788 de 1986 (5).

La Sentencia C-221 de mayo 5 de 1994 de la Corte Constitucional, con ponencia del magistrado Carlos Gaviria Díaz, resolvió la demanda de inexecutableidad contra los artículos 2 y 51 de la Ley 30 de 1986, declarando exequibles las normas demandadas y por tanto dejando en firme el concepto de la dosis personal. Posteriormente, la misma Corte Constitucional, mediante la Sentencia C-491 de 2012 con ponencia del magistrado Luis Ernesto Vargas Silva, declaró exequible el artículo 376 de la Ley 599 de 2000, tal como fue modificado por el artículo 11 de la Ley 1453 de 2011, en el entendido de que no incluye la penalización del porte o conservación de dosis exclusivamente destinada al consumo personal, de sustancia estupefaciente, psicotrópica o droga sintética, a las que se refiere el precepto acusado, entre estas la marihuana (6, 7).

INDICADORES DE CONSUMO GLOBAL DE CANNABIS EN EL MUNDO

La marihuana, junto con el alcohol y el tabaco, son las sustancias más utilizadas en la historia de la humanidad con diferentes fines (8). Los diferentes estudios y encuestas sobre consumo de drogas que se han realizado en el mundo en forma global, en las diversas regiones y en Colombia, han mostrado sistemáticamente que la marihuana es la sustancia ilegal más consumida con fines recreativos (9, 10).

Según los Informes Mundiales sobre Consumo de Drogas emitidos por la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Crimen (UNODC) de los últimos 5 años (11, 12, 13, 14, 15), la prevalencia anual del consumo de *Cannabis* en el mundo está entre el 3,9% y el 5,0% y la prevalencia promedio se encuentra entre el 3,8% y el 3,9%, en la población adulta de 15 a 64 años de

edad, con un número de consumidores que se encuentra en el rango de 165 millones de consumidores en 2008 a 224 millones de consumidores en 2012 (tabla 3).

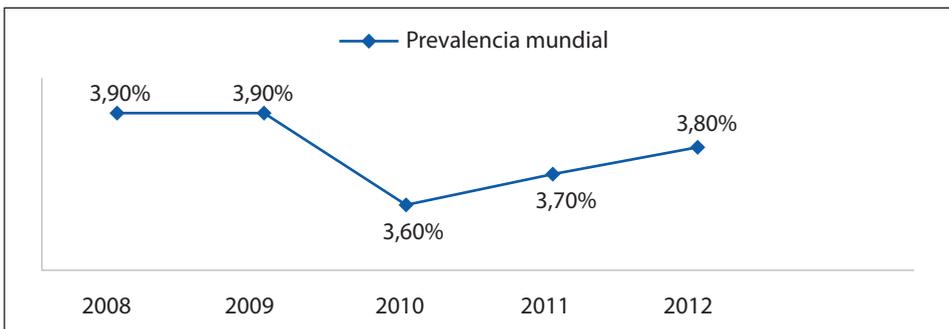
Tabla 3. Prevalencia anual y número de consumidores de Cannabis en el mundo en el grupo de 15-64 años, 2008-2012

Año	Prevalencia del consumo %			Número de consumidores en millones
	Baja	Alta	Promedio	
2008	3,9	-	3,9	165,6
2009	3,3	4,4	3,9	143-190
2010	2,9	4,3	3,6	129-191
2011	2,8	4,5	3,7	125-203
2012	2,6	5	3,8	119-224

Fuente: UNODC Informes Mundiales 2008, 2009, 2010, 2011, 2012.

Aunque el número absoluto de consumidores de marihuana ha venido aumentando paulatinamente en el mundo, de 165,6 millones en el 2008 a aproximadamente 119 a 224 millones de consumidores para el 2012, las prevalencias promedio de consumo se han mantenido relativamente estables, al descender en forma leve desde 2008, que presentó prevalencias de consumo de 3,9%, hasta 2012 que mostró prevalencia promedio de consumo de 3,8% (tabla 1). Por lo que se puede concluir que la tendencia mundial de consumo de marihuana en los últimos 20 años evidencia que este evento no se ha disparado, como se señala en algunos informes de prensa, sino que, por el contrario, permanece estable con tendencia a un leve descenso, de acuerdo con los informes anuales sobre consumo de drogas en el mundo emitidos por las Naciones Unidas a través de su oficina UNODC (gráfica 1).

Gráfica 1. Prevalencia anual de consumo de Cannabis en el mundo. 15-64 años



Fuente: gráfica adaptada por los autores de ref. 11, 12, 13, 14 y 15.

Al revisar la prevalencia de consumo mundial de marihuana comparada por regiones geográficas, se observa que el continente con mayor consumo promedio de marihuana es Oceanía, seguido de América, Europa, África y Asia (tabla 4).

Específicamente en la región de las Américas, Norteamérica es la subregión de mayor consumo de marihuana, mientras que Europa occidental presenta una prevalencia de consumo de marihuana cercana al doble del consumo en Europa oriental. También es de señalar que las prevalencias de consumo en Europa occidental son por sí solas superiores a las prevalencias de consumo en el continente africano, en Asia, en Centroamérica y en Suramérica (tabla 4).

Tabla 4. Prevalencia del consumo de Cannabis en el mundo según regiones entre la población de 15-64 años, 2008-2012 (%)

Año	Europa oriental	Europa Occ.	África	Norte-américa	Centro-américa	Sura-mérica	Oceanía	Asia
2008	3,7	6,9	8	10,5	-	3,4	14,5	2
2009	2,9-3,1	7,7	5,4-10,5	10,5	2,4	3,4	11-11,5	1,6-2,3
2010	3-3,2	7,7-7,8	5-9,6	9,9	2,2-2,5	2,9-3,0	9,3-14,8	1,2-2,4
2011	2,6	7,1	3,8-10,4	10,7	2,2-2,5	2,9-3,0	9,3-14,8	1,2-2,5
2012	2,7	7	5,2-13,5	10,8	2,3-2,5	2,5	9,1-14,6	1-3,4

Fuente: UNODC. Informes Mundiales 2008, 2009, 2010, 2011, 2012.

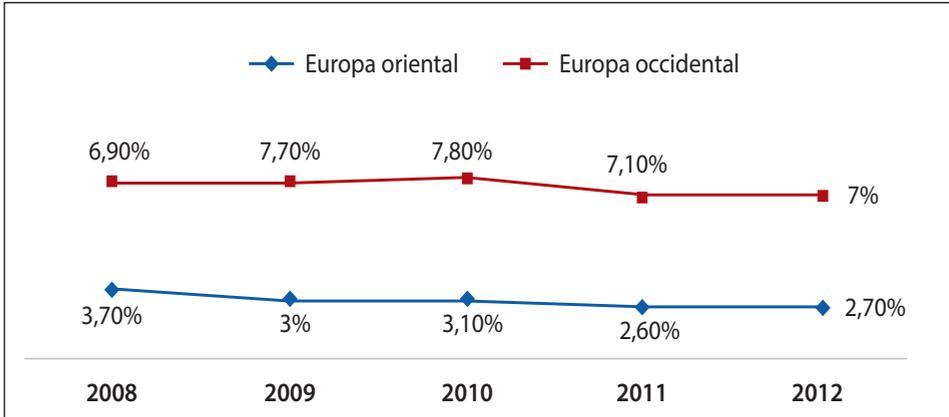
Indicadores de consumo de Cannabis en Europa

El análisis del consumo en el continente europeo, muestra que las prevalencias de consumo de marihuana en los últimos 5 años son relativamente estables, con picos de mayor consumo en los años 2009 y 2010.

Al establecer un comparativo regional de la tendencia de consumo de marihuana en los últimos 5 años en Europa, se muestra que la prevalencia del consumo es, en promedio, 2,5 veces superior en Europa occidental, frente a la prevalencia del consumo de Europa oriental (16). Asimismo, se observa una tendencia de consumo de marihuana relativamente estable en Europa

occidental, mientras que en Europa oriental la tendencia de consumo es al descenso, de un punto porcentual en los últimos 5 años a una prevalencia de 3,7% en el 2008 y de 2,7% en el 2012 (gráfica 2).

Gráfica 2. Tendencia de prevalencia de consumo en Europa oriental y occidental. 2008-2012



Fuente: gráfica adaptada por los autores de ref. 11, 12, 13, 14, 15 y 16.

Indicadores de consumo de Cannabis en Oceanía, Asia y África

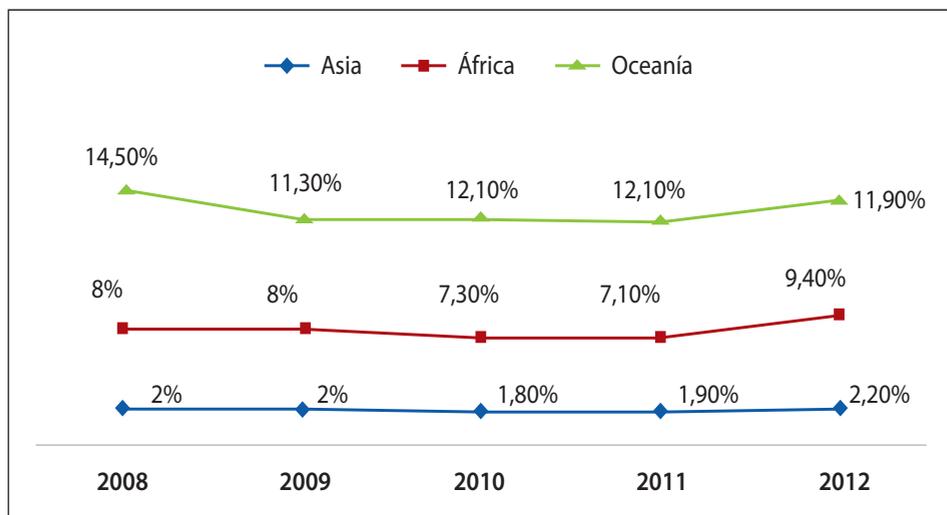
Al comparar las tendencias del consumo entre Oceanía, África y Asia, se evidencia que Oceanía es el continente que presenta las mayores prevalencias de consumo de marihuana en el mundo, con cifras superiores en 5 a 6 veces frente al consumo en Asia y de 1,5 veces frente al consumo en el continente africano (gráfica 3).

Sin embargo, es de anotar que la tendencia de consumo de marihuana en Oceanía ha venido descendiendo desde 2008, cuando presentó una prevalencia de 14,5%, hasta el 2012, cuando presentó una prevalencia de 11,9%, con una variación negativa de 2,6%.

En Asia la prevalencia de consumo se ha mantenido relativamente estable entre 2008 y 2012, con un ligero aumento del consumo en el 2012, cuando presentó una variación positiva de 0,2%.

Finalmente, en África se observa una tendencia al aumento del consumo en el año 2012, al pasar de una prevalencia de consumo de 8% en el año 2008 a una prevalencia de 9,4% en el 2012, con una variación positiva de 1,4%.

Gráfica 3. Tendencia comparada de prevalencia de consumo en Asia, África, Oceanía. 2008-2012



Fuente: gráfica adaptada por los autores de Ref. 11, 12, 13, 14 y 15.

Indicadores de consumo de Cannabis en el hemisferio americano

El análisis de consumo de marihuana en las Américas muestra que Norteamérica (específicamente Estados Unidos y Canadá) tiene las mayores prevalencias de consumo, superiores en 4,5 veces al observado en Suramérica y Centroamérica, y el doble del consumo que se presenta en Suramérica y Centroamérica sumados (gráfica 4).

Norteamérica por sí sola tiene prevalencias de consumo superiores a las observadas en Asia, en África y en Europa oriental.

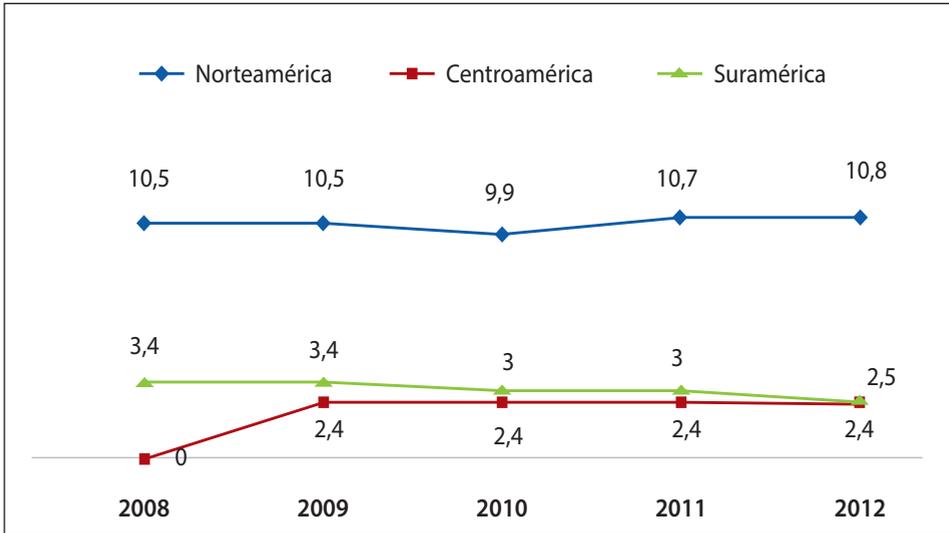
A pesar de las altas prevalencias de consumo en Norteamérica, la tendencia se ha mantenido relativamente estable, con un ligero aumento desde 2008, cuando presentó prevalencia de 10,5% hasta 2012 que mostró prevalencia de 10,8% con variación positiva de 0,3%.

En Centroamérica la tendencia de consumo se ha mantenido estable, sin ninguna variación en la prevalencia de consumo entre 2009 y 2012, que se mantuvo en 2,4%.

Suramérica es la subregión del hemisferio donde se presenta una disminución del consumo en los últimos 5 años, desde 2008 cuando presentó prevalencia

de 3,4% hasta 2012 que mostró prevalencia de consumo de 2,5%, con una variación negativa de -0,9%.

Gráfica 4. Tendencia comparada de prevalencia de consumo en las Américas. 2008-2012



Fuente: UNODC. Informes Mundiales 2008, 2009, 2010, 2011, 2012.

Específicamente en Suramérica se observa que el mayor consumo se presenta en los países del Cono Sur, con un mayor consumo en Argentina, seguido de Chile y Uruguay; Ecuador y Perú son los países de menor consumo en Suramérica. Es de anotar que las prevalencias de consumo observadas en Argentina y Chile, son 7 veces superiores a las de Ecuador y Perú (9, 17) (tabla 5, gráfica 5).

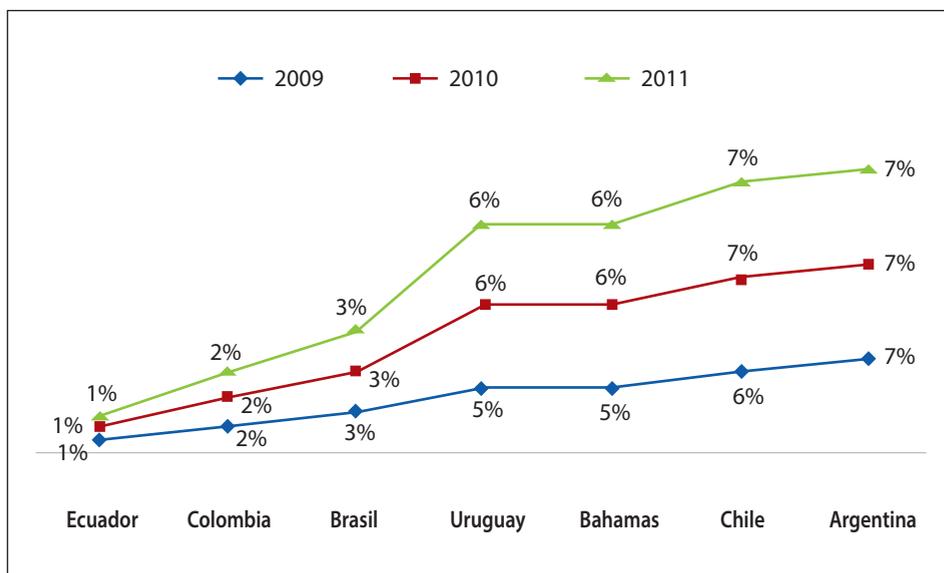
Al analizar la tendencia de consumo de marihuana en 3 años, se observa que Argentina, Chile y Uruguay presentan una prevalencia de consumo estable en los años 2009, 2010 y 2011, que se mantiene en rangos de 6% y 7%. También Ecuador, Perú y Colombia muestran prevalencias de consumo estables en estos 3 años, en rangos entre 1% y 2%. Bahamas es el país de mayor consumo en la subregión de Centroamérica y el Caribe, con una prevalencia promedio de consumo de 5,5% (gráfica 5).

Tabla 5. Prevalencia de consumo de Cannabis en países de Latinoamérica (adultos de 15 a 65 años). 2008-2011 (%)

Año	Argentina	Uruguay	Costa Rica	Chile	Colombia	Ecuador	Brasil	Bahamas	Perú	México
2008	6,9	5,3	1,3	6,44	2,27	2,1	2,6	S.D.	3,3	3,1
2009	7,2	6	1	7,5	1,9	0,7	2,6	4,7	0,7	3,1
2010	7,2	6	1	6,7	2,3	0,7	2,6	5,5	0,7	1
2011	7,2	6	1	6,7	2,3	0,7	2,6	5,5	0,7	1
2011	7,2	6	1	6,7	2,3	0,7	2,6	5,5	0,7	1

Fuente: UNODC. Informes Mundiales 2008, 2009, 2010, 2011. Informe sobre el consumo de las drogas en las Américas 2011.

Gráfica 5. Prevalencia comparada de consumo en países de América Latina. 2009, 2010, 2011.



Fuente: UNODC. Informes Mundiales 2009, 2010, 2011. Informe sobre el consumo de las drogas en las Américas 2011.

El consumo de marihuana en América Latina, según la variable sexo, muestra que los hombres presentan mayores prevalencias de consumo que las mujeres en todos los países de la subregión latinoamericana. Sin embargo, al establecer las razones de consumo por sexo en cada país en forma específica, se muestra que los países centroamericanos, especialmente, tienen una gran diferencia en el consumo entre hombres y mujeres, observándose razones de consumo tan grandes como en El Salvador, donde por cada mujer consumidora existen 38 hombres consumidores; también hay grandes diferencias en Guatemala y

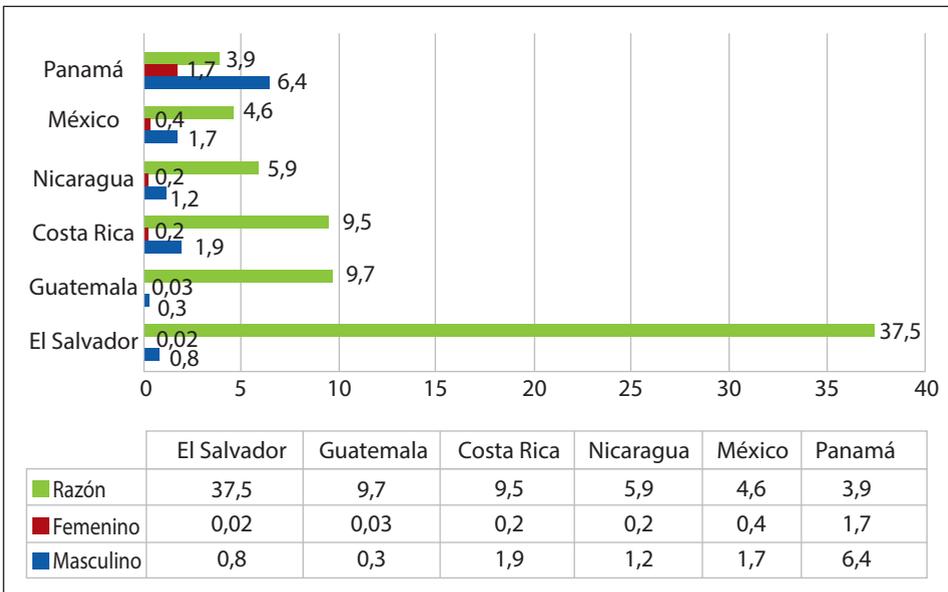
Costa Rica, en donde por cada mujer consumidora se encuentran 10 hombres que consumen marihuana. De otra parte, Chile, Uruguay, Argentina y Paraguay son los países latinoamericanos donde existe menor diferencia en el consumo según el sexo, con razones de 2:1 y 3:1 a favor de los hombres (tabla 6, gráfica 6).

Tabla 6. Prevalencia del último año de uso de Cannabis en la población general de 12-64 años, por sexo en América Latina

País	Hombres	Mujeres	Razón Hombres: Mujeres
El Salvador (2005)	0,75	0,02	37,5
Ecuador (2007)	1,4	0,1	14
Guatemala (2005)	0,29	0,03	9,67
Costa Rica (2006)	1,9	0,2	9,5
Bolivia (2007)	8,9	1,14	7,81
Nicaragua (2006)	1,18	0,2	5,9
México (2008)	1,73	0,38	4,55
Perú (2006)	1,16	0,27	4,3
Colombia (2008)	3,79	0,93	4,08
Panamá (2003)	6,35	1,65	3,85
Paraguay (2003)	0,8	0,28	2,86
Argentina (2008)	5,38	2,07	2,59
Uruguay (2006)	7,5	3,04	2,47
Chile (2008)	8,79	4,16	2,12

Fuente: Informe sobre el consumo de las drogas en las Américas 2011.

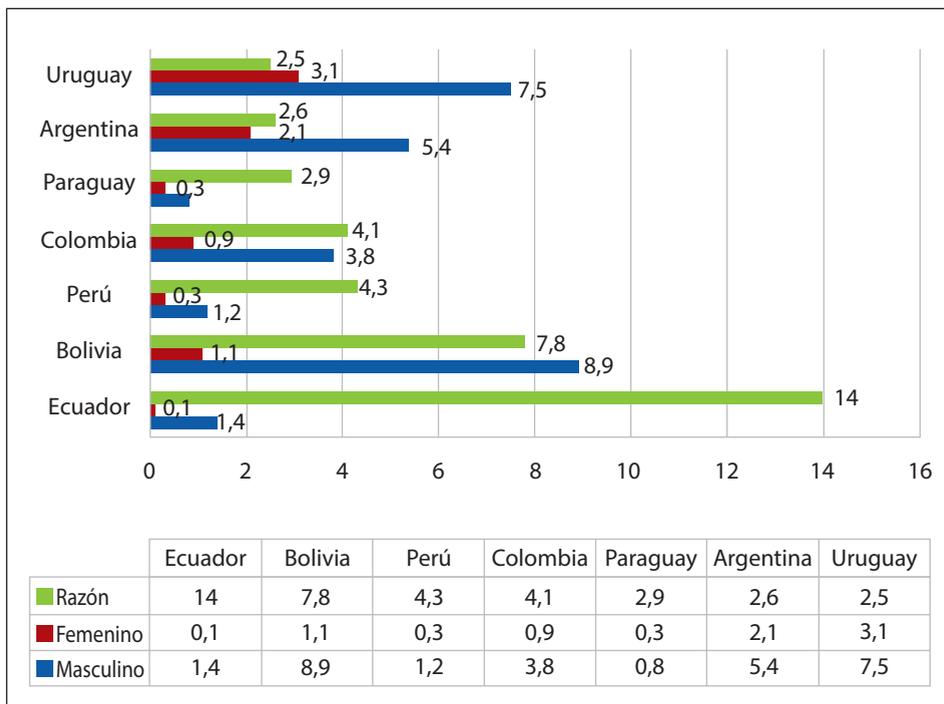
Gráfica 6. Razón de prevalencia de consumo de marihuana por sexo. Países de Centroamérica



Fuente: Informe sobre el consumo de las drogas en las Américas, 2011.

En Suramérica, Ecuador es el país donde se encuentra una mayor diferencia en el consumo por sexo, con una razón de 14, donde por cada mujer consumidora existen 14 hombres consumidores; le siguen Bolivia, con una razón de 8 a favor de los hombres, y Perú y Colombia, con una razón de 4 a favor de los hombres (tabla 6, gráfica 7).

Gráfica 7. Razón de prevalencia de consumo de marihuana por sexo. Países de Suramérica



Fuente: Informe sobre el consumo de las drogas en las Américas, 2011.

Consumo en estudiantes en América Latina

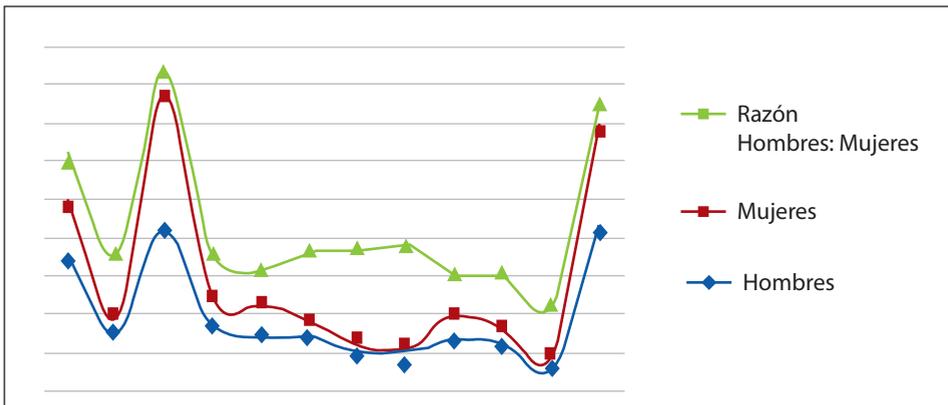
En cuanto a la prevalencia del uso de *Cannabis* en población de estudiantes secundarios en América Latina, se observa que la prevalencia de consumo durante la vida en el grupo de 14 años y menos se da en mayor grado en Chile, con 11%, y en menor proporción en Venezuela, con 0,82%. En el grupo de edad de 15 a 16 años, Chile también puntea en la prevalencia del consumo en comparación con los países de Latinoamérica que han reportado esta información, con 25,9%, y en cuanto a la prevalencia en el consumo en personas de 17 años y menos, se observa en Chile un 39,9%, mientras que en Honduras se evidencia un 3,9% (tabla 7).

Tabla 7. Prevalencia de uso de Cannabis en la población de estudiantes secundarios América Latina, por grupo de edad (%)

País	VIDA 14 y menos	VIDA 15-16	VIDA 17 y menos
Argentina (2009)	4,4	13,2	20,2
Bolivia (2008)	2,29	5,09	8,75
Chile (2009)	11	25,9	39,9
Colombia (2004)	3,29	9,58	16,27
Costa Rica (2006)	3,82	8,85	16,94
El Salvador (2008)	3,12	5,97	9,97
Guatemala (2003)	2,51	4,68	5,65
Honduras (2005)	1,04	2,03	3,9
México (2009)	3,49	9,99	2,76
Panamá (2008)	4,56	6,48	7,77
Paraguay (2005)	1,7	3,94	7,46
Perú (2007)	1,7	4,37	7,76
Uruguay (2009)	5,7	19,2	28,9
Venezuela (2009)	0,82	1,61	2,84

Fuente: Informe sobre el consumo de las drogas en las Américas, 2011.

El consumo de marihuana en América Latina, según la variable sexo, en estudiantes de secundaria, muestra que los hombres presentan mayores prevalencias de consumo que las mujeres en todos los países de la subregión latinoamericana. En cuanto a las razones de consumo por sexo, se observan los mayores porcentajes en México, Guatemala y El Salvador, que van de 5,24% a 3,63%, seguidos por Bolivia, con una razón de 3,3%. Colombia cuenta con una razón de 2,31% (gráfica 8).

Gráfica 8. Prevalencia de consumo de marihuana por sexo. Estudiantes de secundaria. América Latina

Fuente: Informe sobre el consumo de las drogas en las Américas, 2011.

PREVALENCIA DEL CONSUMO EN COLOMBIA

Como es sabido, la marihuana es la droga ilícita de mayor consumo en casi todos los países donde se cuenta con información sobre este tema (20), y Colombia no es la excepción. A continuación se presentan los resultados sobre el uso de esta sustancia en Colombia.

En la tabla 8 se observa el comportamiento del consumo de marihuana según sexo, con base en los estudios en población general de 1996, 2008 y 2013 realizados en Colombia. Se observa que la edad de inicio del consumo de marihuana por sexo en los tres años de realización de los estudios se ha mantenido estable, con un ligero descenso para el 2013.

Tabla 8. Edad de inicio de consumo de marihuana en Colombia, 1996, 2008 y 2013 en población general de 15 a 65 años, por sexo

Sexo	1996	2008	2013
Hombres	17,9	17,89	17,59
Mujer	17	17,62	17,67
Total	17,7	17,82	17,61

Fuente: Fuente: Estudios Nacionales de Consumo de Sustancias Psicoactivas, 1996, 2008 y 2013.

El análisis del consumo en el país muestra que las prevalencias de consumo de marihuana durante el último año en población general, de 12 a 65 años, han aumentado paulatinamente a partir de un 1,1% en 1996, pasa a un 2,12% en el 2008, hasta llegar a 3,27 en el 2013.

Al establecer un comparativo regional de la tendencia de consumo de marihuana en los años 1996, 2008 y 2013 en Colombia, se observa que la prevalencia del consumo aumentó 3,9 puntos porcentuales (2,2% a 6,1%) durante 1996 a 2008 en Antioquia, y para el año 2013 el porcentaje fue de 6,42 siendo la zona geográfica de mayor prevalencia en consumo del país, seguida de Bogotá, con una prevalencia del 1,4% en 1996, que aumenta a 2,5% durante el año 2008 y finalmente a 3,21% en el 2013 (tabla 9).

Tabla 9. Prevalencia del consumo de marihuana durante el último año en Colombia, 1996, 2008 y 2013 en población general, de 12 a 65 años, por regiones (%)

Año	Región Atlántica	Región Oriental	Región Central	Región Occidental	Bogotá	Antioquia	Territorios Nacionales	País
1996	0,68	0,64	1,54	0,45	1,4	2,2	S.D.	1,1
2008	1,13	0,75	2	2	2,5	6,1	1,84	2,3
2013	1,16	2,71	4,28	2,90	3,21	6,42	2,02	3,27

Fuente: : Estudios Nacionales de Consumo de Sustancias Psicoactivas, 1996, 2008 y 2013. Y cálculos propios, se realizaron 27 particiones geográficas, agrupadas en 7 regiones, así: región Atlántica, conformada por los departamentos de La Guajira, Cesar, Magdalena, Atlántico, Bolívar, San Andrés isla, Sucre y Córdoba; región Oriental, que incluye los departamentos de Norte de Santander, Santander, Boyacá, Cundinamarca y Meta; región Central, conformada por los departamentos de Caldas, Risaralda, Quindío, Tolima y Huila; región Occidental, que incluye Cali, Valle, Chocó, Cauca y Nariño; como parte de las regiones fueron consideradas Bogotá, Antioquia y Territorios Nacionales.

Consumo de marihuana en población escolar colombiana

Durante el año 2011 el Gobierno colombiano, a través de los ministerios de Justicia, Educación y Salud, realizaron el “Estudio de consumo de sustancias psicoactivas en población escolar de Colombia, 2011”, basado en una encuesta aplicada a 92.929 estudiantes de grados 6° a 11°, pertenecientes a 1.134 instituciones educativas públicas y privadas, localizadas en 161 municipios.

Entre los principales hallazgos de este estudio se encuentran:

En relación con la prevalencia de consumo se encontró que 7% de los estudiantes aceptaron haber consumido marihuana alguna vez en la vida, con predominio de consumo en hombres, con una prevalencia de 8,6% frente a 5,5% en mujeres.

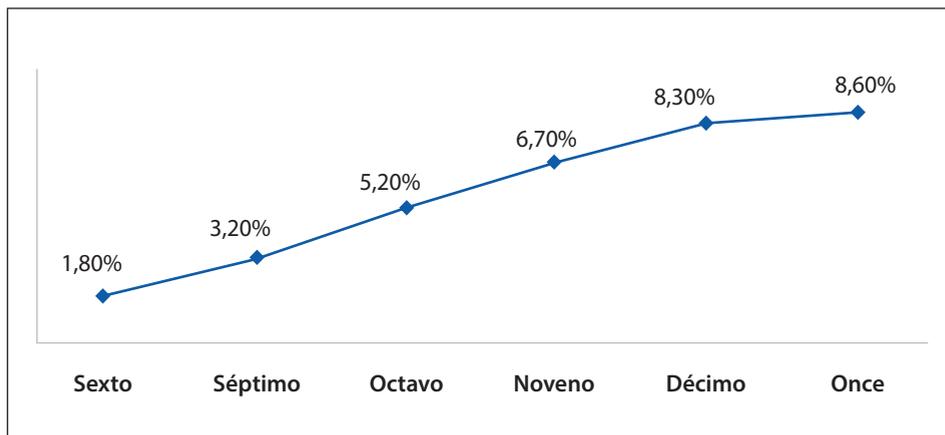
La prevalencia de consumo en el último año fue de 5,22%, también con predominio de hombres con 6,5% frente al 4% en mujeres.

La razón de consumo de marihuana por sexo, tanto en la vida como en el último año, se estableció en 3:2, que indica que por cada 3 escolares hombres que consumen *Cannabis*, se presentan 2 escolares mujeres que lo hacen.

Al revisar la prevalencia de consumo de acuerdo con el establecimiento público o privado, fue ligeramente superior en establecimientos privados, con 5,63%, frente a la prevalencia en establecimientos públicos, de 5,09%.

De acuerdo con el grado de escolaridad, la mayor prevalencia de consumo se presentó en los grados 10º. y 11º., con tendencia a aumentar el consumo a medida que aumenta el grado escolar (gráfica 9).

Gráfica 9. Prevalencia de consumo de marihuana según grado escolar. Colombia



Fuente: Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en población escolar Colombia, 2011.

El análisis de consumo de *Cannabis* en población escolar por departamentos evidenció que el mayor se presenta en Antioquia, Risaralda, Caldas y Quindío, con prevalencias de consumo superiores al promedio nacional (tabla 10).

Tabla 10. Departamentos con consumo superior al promedio nacional. Prevalencia último año

Departamento	Prevalencia de consumo %	Relación con el promedio nacional
Antioquia	10,97	2.1:1
Risaralda	9,57	1.8:1
Caldas	9,47	1.8:1
Quindío	7,39	1.4:1
Bogotá, D.C.	7,36	1.4:1
Promedio nacional	5,22	-----

Fuente: adaptada de referencia 20.

Los departamentos con consumos similares al promedio nacional, de 5,22%, fueron Amazonia, Orinoquia, Cauca, Valle del Cauca, Tolima y Cundinamarca, mientras que los departamentos con menores consumos en el país, con prevalencias inferiores a 2%, se localizaron en la Costa Caribe (Atlántico, Sucre, Córdoba, Magdalena, La Guajira, Chocó, Cesar y Bolívar) (tablas 11 y 12).

Tabla 11. Departamentos con consumo similar al promedio nacional.
Prevalencia último año

Departamento	Prevalencia de consumo %	Relación con el promedio nacional
Amazonia	5,45	1:1
Orinoquia	5,23	1:1
Cauca	4,57	0.9:1
Valle del Cauca	4,54	0.9:1
Tolima	4,46	0.9:1
Cundinamarca	4,24	0.8:1
Promedio Nacional	5,22	-----

Fuente: adaptada de referencia 20.

Tabla 12. Departamentos con consumo muy inferior al promedio nacional.
Prevalencia último año

Departamento	Prevalencia de consumo %	Relación con el promedio nacional
Atlántico	1,83	1:3
Sucre	1,28	1:4
Córdoba	1,11	1:5
Magdalena	1,07	1:5
La Guajira	1,02	1:5.5
Chocó	0,95	1:6
Cesar	0,88	1:6.5
Bolívar	0,72	1:7
Promedio Nacional	5,22	-----

Fuente: adaptada de referencia 20.

En general, se puede afirmar que las regiones del Eje Cafetero y Antioquia son las que muestran mayores prevalencias de consumo, seguidas por las regiones Central, la Amazonia y la Orinoquia y por la región de la Costa Norte.

Al comparar la prevalencia de consumo en escolares en el último año entre el departamento de mayor y el de menor consumo, se establece una razón de consumo de 15:1; es decir, que por cada 15 consumidores de *Cannabis* en Antioquia, existe un consumidor en el departamento de Bolívar.

Al comparar las prevalencias de consumo en el último año entre los estudios de los años 2004 y 2011, se observa que, en general, las prevalencias de consumo han disminuido ligeramente de 6,6% en el 2004 a 6,2% en el 2011, pero se mantienen como mayores consumidores los estudiantes de los últimos grados. Lo anterior responde a una disminución del consumo en los hombres (9,1 a 7,9) y una estabilización entre las escolares mujeres en alrededor de un 4,5% (20).

Tabla 13. Prevalencia del consumo de marihuana en Colombia comparada último año, 2004 y 2011 en población escolar, según grado académico (%)

Grado de escolaridad	Estudio 2004	Estudio 2011	Variación
	2004	2011	%
Séptimo	3,68	3,37	-8,42
Noveno	7,56	7,4	-2,11
Undécimo	12,16	9,12	-25
Total	6,62	6,17	-6,78

Fuente: Ref. 20 y 21.

Consumo de marihuana en población universitaria colombiana

El Programa Antidrogas Ilícitas de la Comunidad Andina (Pradican), durante el año 2012 realizó el II Estudio Epidemiológico Andino sobre consumo de drogas en población universitaria (22). En el informe correspondiente a Colombia, sobre los indicadores de uso de marihuana se encontraron los siguientes hallazgos de importancia:

- El 31% de los participantes en el estudio aceptaron haber consumido marihuana alguna vez en la vida; en el último año la prevalencia de uso fue de 15% y en el último mes de 7%.
- De acuerdo con la distribución por sexo, el consumo predomina en los hombres con una razón de 3:2; es decir, por cada 3 hombres que consumen, se encuentran 2 mujeres que lo hacen.
- De quienes declararon haber consumido en el último mes, el 27% reunía los criterios diagnósticos para ser considerados como consumidores abusivos, o dependientes (definidos por el DSM IV, se mide ante la presencia de tres o más de los siguientes síntomas, que aparecen en cualquier momento dentro de un mismo período de 12 meses: tolerancia, abstinencia, compulsividad, deseo persistente o esfuerzos infructuosos por controlar o interrumpir el consumo de la sustancia, uso del tiempo en actividades relacionadas con la obtención y el consumo de la sustancia o la recuperación de sus efectos, reducción o abandono de actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia, se continúa consumiendo la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes que parecen causados o exacerbados por el uso de la sustancia) (23). El mayor porcentaje de consumidores abusivos se encontró en el grupo de menores de 18 años, mientras que el mayor porcentaje de consumidores dependientes se encontró en el grupo de mayores de 25 años.
- La edad promedio de inicio en el consumo de marihuana fue de 18 años.
- Teniendo en cuenta que en el año 2009 ya se había realizado un estudio similar, al realizar la comparación entre los estudios de 2009 y 2012 se encontró que la prevalencia de consumo en el último año evidenció un crecimiento de 4 puntos porcentuales, al pasar de 11% en el 2009 a 15% en el 2012.

CONCLUSIONES

- Aunque la marihuana continúa siendo la droga ilegal de mayor consumo en el mundo y ha aumentado el número absoluto de consumidores, de 165 millones a 220 millones, en general su consumo promedio anual se ha mantenido estable en los últimos años (2008-2012), con prevalencias inferiores al 4%.

- Las regiones de mayor consumo de marihuana en el mundo son Oceanía, Norteamérica y África; en tanto que las regiones de menor consumo son Asia, Centroamérica y Suramérica.
- En Europa se evidencia que la prevalencia del consumo es 2,5 veces mayor en Europa occidental que en Europa oriental. Al realizar la comparación de Oceanía, Asia y África, se observa que Oceanía es el continente que presenta mayores prevalencia en el mundo, seguido de África y finalmente Asia, con prevalencias estables.
- Con respecto al consumo de marihuana en el hemisferio americano se evidencia que Norteamérica tiene prevalencias superiores a las evidenciadas en Asia, África y Europa occidental. Suramérica presenta un mayor consumo en Argentina, seguido de Chile y Uruguay. Norteamérica presenta prevalencias de consumo 5 veces superiores a las prevalencias de consumo de Centroamérica y Suramérica.
- En estudiantes de secundaria de países latinoamericanos, Chile tiene la mayor prevalencia de consumo, seguido de Argentina y Uruguay, en tanto que los estudiantes de Venezuela, México y Honduras son quienes reportan menores índices de consumo.
- En América Latina, en estudiantes de secundaria, se observa que los hombres presentan mayores prevalencias de consumo que las mujeres. En cuanto a las razones de consumo por sexo, se observan los mayores porcentajes en México, Guatemala y El Salvador, que van de 5,24% a 3,63%, seguidos de Bolivia con una razón de 3,3%. Colombia cuenta con una razón de 2,31%.
- Específicamente en Suramérica, Argentina, Chile y Uruguay se presentan las mayores prevalencias de consumo de Cannabis, mientras que Ecuador, Colombia y Perú tienen las menores prevalencias de consumo
- En Colombia se evidencia un aumento del número de consumidores de marihuana en población de 12 a 65 años; en 1996 la prevalencia fue de 1,1% pasando a 2,12% en el 2008 y 3,27% en el 2013. Según los informes nacionales el incremento fue producto de un mayor consumo entre jóvenes, una mayor proporción de mujeres y un mayor reporte de consumo de marihuana en los departamentos del país. La región de mayor

consumo es Antioquia, con prevalencia superior al promedio nacional, seguida de Bogotá, mientras que la región Oriental, la Costa Caribe y los territorios nacionales son las de menor prevalencia de consumo.

- En Colombia el consumo de marihuana está extendido en todos los grupos poblacionales, y debe ser un punto de atención en la formulación de políticas públicas del Gobierno Nacional. Ciudades como Medellín y Bogotá presentan prevalencias mayores de consumo en el último año en la población de 12 a 65 años, con respecto a las otras regiones del país. Comparando la prevalencia de consumo en escolares en el último año entre Antioquia (departamento de mayor consumo) y Bolívar (de menor consumo), se establece una razón de consumo de 15:1.
- En la población universitaria colombiana se observa un aumento en el número de mujeres consumidoras; se presentó una razón de 3:2 entre hombres y mujeres que consumen marihuana; además, el mayor grupo de consumidores se halló en los menores de 18 años, y el más alto porcentaje de dependientes en mayores de 25 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escohotado, Antonio. (2009). "La antigüedad remota". En: *Historia elemental de las drogas*. Editorial Anagrama, Barcelona, España, cuarta edición, julio, pp. 15-22.
2. United Nations. Single Convention on Narcotic Drugs. (1961). As amended by the 1972 Protocol Amending the Single Convention on Narcotic Drugs.
3. United Nations. International Narcotics Control Board. (1971). Convention on Psychotropic Substances.
4. Congreso de la República de Colombia. Ley 30 de 1986.
5. Presidencia de la República de Colombia. Decreto Reglamentario No. 3788 de diciembre 31 de 1986.
6. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia C-221 de 5 de mayo de 1994.
7. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia C-421 de 2012.

8. Gómez, Leonidas. (1991). "Las drogas en la historia". En: *Cártel historia de la droga*. Grupo Editorial Investigación y Concepto, Bogotá, pp. 59-68.
9. Organización Panamericana de la Salud. (2009). *Epidemiología del uso de drogas en América Latina y el Caribe: un enfoque de salud pública*. Washington, D.C.: OPS.
10. Tziraki, Sofía. (2012). "Trastornos mentales y afectación neuropsicológica relacionados con el uso crónico de *Cannabis*". En: *Rev. Neurol*; 54 (12): 750-760 751.
11. UNODC. Informe Mundial sobre las Drogas 2008. Naciones Unidas, Subdivisión de Análisis de Política e Investigación. Viena, Austria: Naciones Unidas.
12. UNODC. Informe Mundial sobre las Drogas 2009. Naciones Unidas, Subdivisión de Análisis de Política e Investigación. Viena, Austria: Naciones Unidas.
13. UNODC. Informe Mundial sobre las Drogas. 2010. Naciones Unidas, Oficina contra la Droga y el Delito. Viena, Austria: Naciones Unidas.
14. UNODC. Informe Mundial sobre las Drogas 2011. Naciones Unidas, Oficina contra la Droga y el Delito. Viena, Austria: Naciones Unidas.
15. UNODC. Informe Mundial sobre las Drogas 2012. Naciones Unidas, Subdivisión de Investigación y Análisis de Tendencias. Viena, Austria: Naciones Unidas.
16. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. (2012). *El problema de la drogodependencias*. Informe anual.
17. Organización de los Estados Americanos OEA. (2011). Informe del uso de drogas en las Américas.
18. Dirección Nacional de Estupefacientes. (1996). *Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas 1996*, Bogotá, D.C.
19. Ministerio de la Protección Social (MPS) y la Dirección Nacional de Estupefacientes (DNE). (2009). *Estudio nacional de consumo de sustancias psicoactivas en Colombia 2008*, Bogotá, D.C., Editora Guadalupe S.A.

20. Ministerio de Justicia y del Derecho (Observatorio de Drogas de Colombia), Ministerio de Educación Nacional y Ministerio de Salud y Protección Social. (2011). *Estudio nacional de consumo de sustancias psicoactivas en población escolar Colombia, 2011*.
21. Ministerio de la Protección Social y CICAD/OEA. (2004). Encuesta nacional sobre consumo de SPA en jóvenes escolares de 12-17 años, Colombia.
22. Programa Antidrogas Ilícitas de la Comunidad Andina (Pradican). (2012). *II Estudio epidemiológico andino sobre consumo de drogas en la población universitaria. Informe Colombia*.
23. Asociación Americana de Psiquiatría. DSM-IV. (1995). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (versión en español)*. Masson, S.A. Barcelona (España).

IMAGINARIOS SOCIALES EN TORNO AL USO DE LA MARIHUANA: UNA APROXIMACIÓN CUALITATIVA

*Ulises Cruz Granados
Esmeralda Martínez Carrillo
Mónica María Riaño Suárez*

INTRODUCCIÓN

Los orígenes del uso de la marihuana datan del año 4000 a.C.; se estima que, después del alcohol, es la sustancia psicoactiva más difundida en el mundo y con más registros históricos. Según Shultes, en el libro *Plantas de los dioses*, la primera forma de utilizar el *cannabis* está relacionada con la producción de fibra del cáñamo para la elaboración de diferentes elementos (1); sin embargo, la referencia de sus propiedades psíquicas aparece por primera vez en el *Atharvaveda* de los cantos védicos en la India, cuya recopilación data del 2000 al 1400 a.C. De la siguiente manera “*Le decimos a los cinco reinos de hierbas encabezados por Soma, hierba kuca, bhanga, la cebada, y la hierba saha liberarnos de la ansiedad*”. *Atharvaveda* (2). Por otro lado, el libro *Zend Avesta* denomina la marihuana como “*vicahia*”, y destaca sus efectos eufóricos y su capacidad de producir risa (3).

Para los hindúes, la planta estaba asociada al dios Shiva y era destacada por su centralidad en la vida espiritual de la comunidad. También es reconocida en los registros históricos de Herodoto, quien señala su uso por parte de los escitas en sus rituales funerarios. En la Roma del siglo II, Galeno establece que en los convites es común el uso del *cannabis* para promover un estado de júbilo entre las personas (4); sin embargo, el primer registro escrito en el mundo moderno lo hace Thomas Bowery, quien en su viaje a Bengala en 1670, llegó a clasificar los comportamientos disímiles de sus compañeros

intoxicados, en cuatro prototipos: jubiloso, indiferente, psicótico y violento. Posteriormente aparece la primera forma de comercialización del *cannabis* para usos recreativos, dado que los vendedores del bazar indio de Bengala, gracias a la gran cantidad de ingleses que llegaron a probar la bebida, vieron una buena fuente de ingresos (5).

En el siglo siguiente, a pesar de que en Europa la droga era usada por los indios y árabes para embriagarse y olvidar, la ocupación francesa a Argelia y Egipto en el siglo XIX dispara su consumo entre diferentes intelectuales parisienses en asenso (como el caso de Charles Baudelaire), quienes se abanderan de su consumo como expresión de un estilo subversivo y diferente. A raíz de esto, hacia 1840 el doctor Jacques Joseph Moreau escribe el primer compendio psicofarmacológico sobre los efectos de la planta: *El Haschisch y la alienación de la mente* (6).

Aunque esta no es una historia global sobre los usos del *cannabis*, debemos tener en cuenta que a lo largo de la relación sucinta entre el ser humano y la planta se han dado diferentes dinámicas que analizaremos en adelante, ya que según Castoriadis, "la sociedad se caracteriza por la constante invención, tanto de nuevas necesidades, como de nuevos mecanismos para satisfacer necesidades ya existentes" (7). De esta forma, el uso de la marihuana como medio de satisfacción de las necesidades del ser humano lleva a nuevos comportamientos, a buscar nuevas formas de relacionarse y a nuevos estilos individuales que son compartidos por el colectivo de consumidores de marihuana.

Para Berger y Luckmann "a lo largo de la vida cotidiana las personas establecen dinámicas de interacción, las cuales se regularizan y entonces se transforman en instituciones" (8). El uso de la marihuana establece formas de interacción social específicas alrededor del consumo, y el uso individual como el colectivo tienen sus propios rituales y van creando las normas que regularizan y transforman en nuevos estilos de vida.

Según Wagner, "gracias a la imaginación humana emergen nuevas instituciones que amplían el campo de acción de los sujetos y, por otro lado, son estas mismas instituciones las que regulan por medio de normas y símbolos las interacciones humanas, convirtiéndose en un constreñimiento para la acción" (9). Desde esta postura, gracias a la imaginación de los sujetos, el uso de la marihuana se ha institucionalizado de una forma particular que ha regulado la conducta de las personas, con el correr del tiempo emergieron nuevas necesidades y, por ende, nuevas instituciones que construyen diferentes formas de acción de las personas y regulan sus interacciones. El uso de la marihuana genera campos

de acción para unos, en el caso de los usuarios, donde el no consumidor no entra. Al contrario para los usuarios, desde su institucionalidad es donde gira su acción, es contradictoria a otras instituciones y, por ende, su acción se limita a su propia institucionalidad.

A partir de lo anterior llegamos a un concepto de imaginario social, para realizar la reflexión en consumidores de marihuana se aborda desde Castoriadis, “un imaginario social es una construcción histórica que abarca el conjunto de instituciones, normas y símbolos que comparte un determinado grupo social, y que pese a su carácter imaginado opera en la realidad ofreciendo tanto oportunidades como restricciones para el accionar de los sujetos” (7).

Así, este texto aborda los imaginarios sociales desde las motivaciones de las personas consumidoras de marihuana, la búsqueda de la satisfacción encontrada en el uso de esta sustancia, el mantenimiento de su uso, y mediante la rutina de este uso se llega a establecer como un hábito en la vida cotidiana, con normas y rituales. Así, el individuo dedica su cotidianidad a este tipo de práctica del consumo de la sustancia, que lo llamaremos en el presente documento *la institucionalización del consumo*, lo cual encausa al individuo y sus posibilidades de desarrollo como sujeto a esta nueva institución. Además, las otras instituciones (trabajo, familia, academia, entre otras) terminan marginándolos, por sus nuevos hábitos relacionados con el consumo de drogas. Situación que, a la vez, los lleva a incrementar, en estos consumidores, las nuevas prácticas de consumo y las nuevas formas de asumir su vida cotidiana.

Para evidenciar los imaginarios sociales frente al consumo de drogas, le damos prioridad al discurso de jóvenes y adultos usuarios principalmente de marihuana. Así, con la comprensión de los imaginarios que los sujetos tienen de su realidad, permite a diferentes individuos, grupos y organizaciones acceder a esta descripción, y proponer líneas de acción que facilitan generar procesos de intervención.

Usando una metodología cualitativa, se abordó un grupo compuesto por personas de 18 a 65 años, que se encuentran en proceso de rehabilitación, y que luego de la explicación de los objetivos y la firma del consentimiento informado accedieron a participar en grupos focales y entrevista en profundidad. La información obtenida, posterior al análisis de discurso, se trianguló con expertos que lideran procesos de rehabilitación en drogas y que cuentan con un amplio conocimiento en los discursos de los usuarios de marihuana.

MOTIVACIONES DE INICIO EN EL CONSUMO DE MARIHUANA

Las acciones que emprenden los individuos que inician el consumo de marihuana están mediadas por unas motivaciones de carácter interno o externo, enmarcadas en contextos de tipo microsocioal, macrosocioal e individual.

Motivaciones de carácter microsocioal

Las motivaciones de inicio del consumo de marihuana se establecen por convivencia con personas consumidoras de esta sustancia: *“Yo me inicio en la adolescencia con mi hermano, él era un cacique, digámoslo así, en el barrio, entonces él consumía mucho eso, me quería igualar a él. Entonces llevábamos una cadena con mis amigos, que era primero el cigarrillo, la marihuana, y pues las otras drogas... porque tiene como un poder decirlo así... lo pruebo, me lleva a un estado de relajamiento”. “Lo que hacíamos en el bachillerato era jugar Nintendo con unos amigos, ellos tenían cercanos que cultivaban marihuana pero de la sierra, golden, una variedad natural, entonces encontramos diferentes calidades, y fumábamos, para acompañar las caminatas, para ver el verde de la sierra”.*

Otra motivación identificada, surge al compartir espacios en presencia del consumo de marihuana: *“No, realmente soy dado a los experimentos en mi vida... Al concluir que la gente en el parque, que hacía barras, fumaba marihuana, entendí que de alguna manera se fortalecían y empecé a fumar”... “Yo la usé con mi grupo, donde podíamos concertar unas ideas, donde podíamos concertar con las ideas y pensamientos, y sobre eso también la pasividad y la naturaleza, porque he sido de playa y de montaña, y en cierta forma se usa para relajar el ímpetu del yo”.*

Pertenecer a un grupo es otra de las necesidades de inicio que se presentan en el discurso: *“El consumo de marihuana lo experimento por mis amigos, por querer pertenecer a un grupo, por experimentar y por sentir la sensación que ellos decían, porque quiero ver una película, porque quiero estar concentrado para hacer un trabajo, y para nada, la utilizo para salir a la calle, para trabajar en el taller, me concentro más, para estar mirando una película”... “Yo me iba para el parque y veía lo que fumaban y yo decía que nunca iba a fumar eso, pero pasé a un colegio nuevo y me ayudó a hacer amigos porque yo tenía muchos enemigos y así hice mi primer amigo y él fumaba marihuana”.*

Podemos encontrar otros motivos a través de la incidencia del grupo familiar, donde existen consumos de algún tipo de sustancia psicoactiva: *“Mi papá fumaba marihuana y tomaba cerveza y yo no sabía qué era eso, hasta que un día me dio por probar las patas que él dejaba en la mesita de noche”... “Yo me inicio*

con el papá de mi hijo, allá todos fumaban marihuana y yo conocí al papá de mi hijo porque lo veía y quería probar, me gustó porque me ponía relajada, yo era una persona que nadie me podía decir nada porque me 'rayaba', me ponía de mal genio, y después de fumar marihuana me podían decir cualquier cosa y no me importaba".

Motivaciones de carácter macrosocial

Se relata también que en algunos grupos o instituciones se da el inicio en el consumo de marihuana que describe las motivaciones de carácter macrosocial: *"Cuando yo hacía requisita en el ejército decomisaba, yo era como introspectivo, me iba al monte y así me inicio en el consumo".* Por círculos laborales que en su cotidianidad presentan el consumo de marihuana: *"Después de terminar el colegio, ligado a la realización del trabajo de la artesanía, los 'solles' que llama uno, se daban seguido, esto me ayudaba bastante, también me ayudó como reflexivo, me daba bienestar"... "Conocí la marihuana cuando estaba en el colegio militar, la probé". "A veces los profesores vienen y le ofrecen a uno, cuando yo estaba en la universidad un profesor me ofreció, me dijo que lo fuéramos a 'pegar', y yo dije bueno... y también cuando estaba en el ejército yo fumaba con el comandante G., el teniente S. y el cabo M."*

Por conocimiento y contacto con otras sustancias psicoactivas, legales e ilegales: *"Yo fumaba cigarrillo y en ocasiones veía gente que metía marihuana, eso me llamó la intención y un día lo hice".*

Sin embargo, para muchas personas no existe un efecto notorio al principio del consumo de marihuana, pero por la presión del entorno social se mantiene el consumo hasta lograr algún tipo de efecto psicológico: *"La primera vez que fumé marihuana no sentí nada de lo que me decían que podía sentir, eso hizo que yo entrara a buscar los efectos, entonces mis amigos me decían que 'metiera', por eso lo seguí haciendo".*

Motivos de carácter individual

Se inicia el consumo porque existe una necesidad de experimentar, además se utiliza la marihuana como "mediador" para realizar ciertas actividades: *"No, realmente soy dado a los experimentos en mi vida... Al concluir que la gente en el parque que hacía barras fumaba marihuana, entendí que de alguna manera se fortalecían y empecé a fumar. Entendí que me daba resistencia en el cuerpo. Y la empiezo a usar al salir al parque casi todos los días en unas vacaciones y en adelante la consumí para ir a bucear, ir a acampar, me encantó para muchas cosas, la usé como método para bajar mi ímpetu, baja mi hiperactividad"... "Soy un*

hombre hiperactivo, y como tal el deporte hace parte de mi vida, entonces fumo marihuana en el parque para poder durar más jugando baloncesto, y porque me ayuda a reflexionar... y hago uso de ella durante seis años”.

En el consumo de la marihuana se ve también que existe una necesidad de superar ciertas dificultades con las habilidades sociales, como el ser tímido; es una forma de “abrirse” al mundo: *“En el colegio me costaba relacionarme con mis compañeros, me daba pena hablar, era muy tímido, un día entré a un baño y encontré a unos amigos que consumían, la probé y me quedó gustando, entonces con ellos me sentía bien cuando consumíamos en los baños y en los ratos que podíamos”.*

MOTIVACIONES EN EL MANTENIMIENTO DEL CONSUMO DE MARIHUANA

No todas las personas que se inician en el consumo de marihuana llegan a aumentar sus niveles de consumo tanto en tiempo, frecuencia y cantidad; sin embargo, para algunos sí se convierte en un hábito dentro de su vida cotidiana. Algunas de las razones que argumentan los consumidores de esta sustancia se explican dentro de las motivaciones de carácter microsociales, macrosociales e individuales.

Motivaciones de carácter microsociales

El consumo de marihuana entre pares; así inicialmente no haya generado placer y sensaciones agradables, el hecho de compartir con otras personas consumidoras posibilita que se continúe explorando el consumo: *“Yo me inicié, un amigo me dijo que si quería probarla y pues sí, yo le dije que sí, pero esa vez no le sentí tanto el placer o sea no le sentí la sensación, lo único que quedó fue los ojos rojos, pero bueno, eso se ‘cuadra’ con gotas. Cuando lo empecé a hacer más frecuente con mis amigos sí me empezó a gustar, me empezó a gustar porque me relajaba de situaciones, me ponía a pensar en muchas cosas, por ejemplo yo no pensaba, me tranquilizaba y me sentía bien”.*

Se observa también dentro de las motivaciones de carácter microsociales para el consumo de marihuana la necesidad de mantenerse dentro de una relación de pareja. *“La marihuana potencia el sexo, se siente más placer, la mayoría de veces que tenía relaciones sexuales la usaba. Me gustaba fumar y mi pareja me decía que tenía que fumar siempre para hacerlo”.*

Motivaciones de carácter macrosocial

En el entorno universitario y otros espacios de educación para las personas que encuentran la satisfacción en el consumo de marihuana se fortalece esta conducta. *“En mi caso en la universidad fumaba marihuana, inclusive yo en mi caso tenía una vez un parcial de Derecho y me desempeñé tan bien... me ‘engomé’ llené como tres páginas lado y lado, y el profesor me puso adelante como ejemplo: ‘miren, ustedes deberían ser como él’ y, pues, yo había fumado para el parcial pero entonces yo me llevé el secreto, me decía... ‘jum, como si supieran que fumo marihuana’...”*

Se identifica dentro del contexto de la competitividad colectiva el consumo de marihuana para mejorar sus niveles de rendimiento físico, lo que genera la capacidad de resistencia para una persona que hace deporte. *“Soy un hombre hiperactivo, y como tal el deporte hace parte de mi vida, entonces fumo marihuana en el parque para poder durar más jugando baloncesto, y porque me ayuda a reflexionar... hago uso de esta durante seis años”.*

Motivaciones de carácter individual

Como imaginario en personas consumidoras de marihuana se ve como un generador de acción, que ayuda a quitar la pereza. *“... Y también me ponía a limpiar la casa, me daban ganas de hacer cosas, no me enconchaba, se me pasaba el tiempo rápido”.*

El consumidor de marihuana considera que esta sustancia le da el poder y asume que le fortalece sus capacidades. *“... Y a todo le veo la risa, a todo le veo que es un juego y es un chiste, pero al transcurso de las épocas, de los días, me va llevando a otro estado, me pone más a pensar, me concentra, pierdo la noción del tiempo, me da fuerzas, trabajo y trabajo y no siento casi cansancio, pero entonces hay un reverso apenas se acaba el estado de la marihuana, ya siente uno el cansancio, se agota y viene el malgenio...”* *“Me va llevando a otro estado, me pone más a pensar, me concentra, pierdo la noción del tiempo, me da fuerzas, trabajo y trabajo y no siento casi cansancio”.* *“Porque la marihuana lo pone a comer, lo pone a reflexionar, lo pone a pensar en su familia, le da una paz”.*

Dentro de los relatos se encontró la consideración que consumir marihuana facilita sobrellevar las dificultades que se le van presentando en la cotidianidad. *“Yo la utilizaba también como medicina, para dolores de cabeza, para inducir al sueño”...* *“Cuando tenía un problema buscaba el ‘bareto’ para evadir, a veces lo hacía en la casa a solas, el problema era cuando pasaba el efecto, volvía a sentir lo mismo”...* *“La uso como herramienta porque es un broncodilatador y me ayuda*

a limpiar los pulmones, me saca la flema generada por el cigarrillo, y no me ha causado desespero de consumir siempre, me permite conciliar el sueño y también la consumo para los dolores musculares”.

Los consumidores de marihuana reportan que el consumo les genera satisfacción, pero además, el hecho de no ver tal consumo como un problema permite que se mantenga dicha acción. “... *Qué tiene la marihuana, lo que tiene es que al principio lo hace reír mucho a uno, se pega mucho a eso porque al principio le ve el chiste a todo, se ‘engoma’. Pero, ¿cuál es el problema de la marihuana? Que hay que consumir más para volver a sentir lo mismo. Yo me ‘pegaba’ un ‘baretico’, así un ‘calillo’ de pequeño y me dejaba ‘returco’, pasó un año y ya me compraba un ‘moño’ y me duraba una semana, con el transcurso del tiempo ya me duraba un día’...* “La marihuana no hace daño porque la sé controlar, es naturaleza, otros lo hacen y han sido grandes personajes, y porque no me lleva a la calle”.

Otro relato que se presenta con frecuencia es el imaginario sobre el uso de cigarrillo comparado con el consumo de marihuana; el primero se ve más peligroso que consumir marihuana; en esa misma medida se considera que el nivel de peligrosidad en cuanto a enfermedades y la posibilidad de accidentarse es menor en el uso de la marihuana que en el de otras drogas. “*Uno se pega también a eso porque yo siempre he escuchado que un cigarrillo es más dañino que la marihuana. Porque tiene muchos químicos malignos cancerígenos, en cambio, como la marihuana es natural, también hay más accidentes de tránsito por alcohol que por marihuana”.*

Por último, se privilegian espacios relacionados con el ocio, se ven las películas más interesantes bajo el efecto de la marihuana, y la vida se torna más llevadera. “*Para pasar el tiempo es ‘bacano’ fumarse sus ‘plones’, y si es viendo cine ayuda a meterse dentro de la película”.*

VIDA COTIDIANA Y CONSUMO DE MARIHUANA

Durante el proceso de construcción social y a partir de la búsqueda de la satisfacción de las necesidades se generan prácticas cotidianas, que establecen dinámicas de interacción para una construcción cultural. Estas interacciones integran los símbolos y las normas, que son las que regulan y transforman las nuevas instituciones de consumo de marihuana; en el grupo de informantes se identificó que la repetición de prácticas se acompaña de un lenguaje específico y se construye un léxico particular. “En efecto, los procesos de transformación acontecen gracias a la emergencia de nuevas normas y símbolos que se institucionalizan, tratándose de un discurso que no es neutro, sino que usualmente implica luchas de poder entre actores sociales y que de

un modo u otro implica la emergencia de nuevos imaginarios" (10). Así en el discurso de los reportantes dentro de su vida cotidiana identifican símbolos, normas y rituales que regulan el consumo de marihuana.

Los símbolos que los informantes destacan y que los distingue dentro del grupo social del consumo de marihuana están dados por los gustos musicales. *"Escuchamos a Bob Marley y nos rotábamos un 'bareto', esa sensación es muy placentera"*. Otras formas que se encontraron dentro de la simbología son: la forma de vestir, la cual se relaciona con el uso de colores muy vivos y de origen artesanal. También presentan características físicas como dedos amarillos, el estilo de llevar el cabello, y portar la mata de marihuana plasmada en alguna indumentaria o accesorio. *"En el combo donde fumamos marihuana usamos colores que se asocian a los 'rasta', verde, amarillo y rojo, y las rayas en la ropa"... "Usar colores muy vivos, o psicodélicos"*. Al igual que el uso del cabello: *"... tener dreadlocks o 'rastas'"...* *"Llamar la marihuana de formas que a la gente del común no la identifique"*. Otro símbolo que permite la identificación en algunos casos de la persona que consume marihuana es el porte y la utilización de gotas oftálmicas. *"La Visina son las gotas que más usamos los marihuaneros"*.

Las normas y rituales permiten la regularización del comportamiento del grupo ante el consumo de marihuana en la vida cotidiana, y el reconocimiento de los otros dentro del mismo. Así, como juntar marihuana hace parte de la ritualidad dentro de este tipo de consumo: *"Con mis 'parceros' hacíamos un 'bareto' entre todos, juntábamos la hierba que teníamos y ya, a armarlo"...* *"Marihuanero que se niega a compartir su marihuana no es marihuanero"*. La organización del consumo se presenta de acuerdo con quienes poseen la marihuana y realizan los rituales para su consumo. Se establece la temporalidad del consumo de marihuana, al ejercer una forma de control sobre quien fuma primero y quien va después. *"Si hoy yo fumé primero marihuana, mañana le toca a usted meter primero, así vamos todos, voy lunes, voy martes, etc."*. *"...La parte final del cigarrillo de marihuana es para el que lo prendió"*.

Otra norma se relaciona con la preparación del cigarrillo de marihuana, en especial para las persona más jóvenes quienes reportan que la marihuana produce granos cuando no se le sacan las semillas. *"Si usted se fuma un 'porro' con semillas, lo más seguro es que le salgan granos en la cara, la 'cafuche' es la marihuana que trae más pepas"*. *"...Porque si nos ponemos a ver, se nos brota la cara por no quitarle las pepas, pero eso depende de la marihuana, porque cuando se fuma la regular... esa trae más pepas y es más económica; está la Corinto, que trae menos pepas y no es tan económica, el efecto es medio, y está el 'cripi', que es el cogollo puro sin pepas y tiene colores exuberantes, y esos colores salen de los cruces entre matas..."*

Por otro lado, se encuentran diferentes formas de consumo de la marihuana así como artefactos para tal fin. *“Usted puede ver, tortas, brownies, bong, vaporizador, satélites, pipas, goteros, tajalápiz, té, jugos, ‘matapatas’, se les ponen filtros diferentes, depiladores, balas”... “Le decimos nueve al tamaño del papel que es más grande que el siete, que es el de pegar ‘calillos’, pero hay sietes, hay nueves, hay doces, hay quince, que es el del blond, pero yo también llegué a fumar en vaporizador herbal, que es un artefacto que se conecta a una bolsita y por un tubo va saliendo y extrae todo el THC; entonces, con un pellizquito de marihuana ya se siente el efecto y las propiedades puras... también fumé en bong, un artefacto de cristal, y de ambas formas con la mínima cantidad se intensifica la sensación”.*

El uso rutinario de marihuana genera unos hábitos diarios caracterizados por lugares y tiempos de consumo. *“En la universidad se vuelve una costumbre fumar marihuana, en las mañanas, antes de iniciar clases, sus toques de ‘bareta’ ”. “Para mí despertarme a las 5 de la mañana y fumarme un ‘bareto’ era lo mejor, pero entonces quería seguir fumando para sentir esa primera traba que era la magnífica, la que motivaba a hacer el día perfecto, pero lo que pasaba es que con el transcurso del día yo me fumaba un ‘bareto’ a las 5, desayunaba y alcanzaba a llegarme el efecto, pero quería fumar más y fumaba y fumaba y la ‘traba’ ya no era la misma; al primer ‘bareto’ tú llegabas al máximo, al segundo hasta la mitad y ya de ahí para adelante empezaba a bajar”... “La marihuana empezó a ser parte de mí cuando fumaba en las fiestas con mis amigos, o en eventos culturales, en conciertos, sobre todo de rock”.*

También se encuentra dentro del grupo de reportantes el no uso de la marihuana en ciertos espacios que son reconocidos y en los que su consumo no sería aceptado. *“Cuando se empieza a mezclar con actividades familiares, se vuelve una falta de respeto, porque no hay una lucidez del consumo, y la familia suele ser conservadora; entonces, no se debe consumir frente a ellos por respeto. Tampoco mezclarla con actividades académicas, porque la marihuana debe ser para espacios determinados”.*

DE LAS MOTIVACIONES A LA INSTITUCIONALIZACIÓN

El consumo de marihuana, al igual que la gran mayoría del consumo de drogas, se suele presentar dentro de unas características definidas que está en dinámica con la sociedad, en continua modificación. *“Así la rutinización de ciertas prácticas con el tiempo se institucionalizan hasta considerarse normales, incluso válidas para la sociedad” (7).* Cuando la persona que consume marihuana hace de esta una práctica continua, llega a establecer una ruptura dentro de su cotidianidad, genera una institución donde opera su nueva realidad, que le ofrece tanto oportunidades como restricciones.

Prácticas de carácter microsocial

En los relatos se identifica cómo los consumidores de marihuana establecen la pérdida de vínculos sociales o de cercanía con el grupo “sano”, los no consumidores, incluso dejan de participar en eventos religiosos. Se establece la creación de dificultades que se van dando dentro del núcleo social, ya que en el consumo de marihuana provoca una estigmatización, se presenta la existencia de cosas que se dejan de hacer y la aparición de nuevos problemas que se dan con la práctica del uso de la sustancia y la relación con espacios y personas afines. *“En mi caso, después de unos seis meses de haber consumido marihuana yo empecé como a alejarme de mi grupo familiar, de mi familia, de mi mamá. Y me empecé a vincular con la calle, con los amigos”. “..Yo dejé de asistir a culto”.*

La persona que no consume otras drogas, aparte de la marihuana, ve con ojos críticos el consumo legítimo de sustancias legales dentro de su núcleo familiar (alcohol y cigarrillo). *“Además, en mi familia hay dos personas que son alcohólicas, inclusive el esposo de mi mamá, el papá de mi hermanito atropelló a una persona por estar bajo los efectos del alcohol y mi hermana no puede salir a ningún lado sin su botella de aguardiente; entonces se lo aceptan, en cambio yo, que no llego sino fumado a la casa, sí me señalan, porque ellos no ven el problema en las drogas legales”.*

En el consumo de marihuana empiezan a prevalecer círculos sociales donde es aceptado el consumidor, alejándose así del círculo familiar. *“En mi caso, si yo hago un mundo de marihuana estoy haciendo un mundo de viciosos, y solo me voy a relacionar con viciosos, y esa sociedad me va llevar a conocer otras drogas”.*

Práctica de carácter macrosocial

Los consumidores de marihuana dentro de sus colectivos empiezan a generar espacios donde el consumo es legitimado. *“Nosotros la tratamos de institucionalizar en la universidad a partir de un evento que se llamaba ‘el cannabitrón’, era como un festival de la marihuana, un espacio cultural donde se rechazaban las otras drogas...”*

También existen instituciones donde los consumidores de marihuana encuentran un contexto para su uso sin acarrear sanciones. *“..Y en la universidad ya había empezado el consumo para afrontar la presión, se veía normal”... “Tanto volteo del ejército, metía y me salía de esa realidad, en el ejército la utilizaba para el cansancio, para resistir y para el estrés que a uno le provoca tanta presión militar, entonces me permitía relajarme”.*

Dentro de la práctica del consumo de la marihuana se identifican rupturas del sujeto con el antiguo espacio social y laboral. *“Claro, yo digo que le cambia a uno totalmente el ritmo de vida porque se vuelve uno un antisocial. Ya la gente empieza a discriminarlo por fumar marihuana. Al sentirme aislado de la sociedad se me hace más difícil conseguir trabajo”...* *“Cuando empezó a cambiar mi vida la sociedad no lo sabía. Cambia la vida laboral social. Me identificaba con lo subversivo, con lo anormal”.* Otro relato: *“Es un problema para el estudio, se pierde la atención, por ejemplo en las clases de matemáticas. Se pierde un poco la lucidez, tenía que estar fumando marihuana para hacer muchas cosas. Además, existe mucha intolerancia”...* *“El mayor problema que yo le veo es que genera desconcentración, o sea, pierde la concentración porque como puede ser beneficioso para un trabajo también puede ser dañino”.*

Varios usuarios remitieron conocimiento científico para legitimar la práctica argumentando que la marihuana es beneficiosa. *“...Yo sé de la marihuana porque me he alimentado de muchas fuentes, inclusive de la biblioteca de la universidad, he leído bastante al respecto, la marihuana sirve hasta para los tumores, para dar hambre a los que sufren de cáncer y les hacen quimioterapias”...* *“La mafia que se genera en su venta es una forma de colaborar con el narcotráfico, por eso es mejor el autocultivo”...* *“Ese es mi problema, por el rechazo que tuve a otras drogas yo elegí el autocultivo porque no quería colaborar con la mafia, en el mercado se valen de artimañas para beneficiar al jibaro y al cartel, y yo quería alternativas para consumir. Quería tener marihuana pura no tan transformada”.*

Prácticas de carácter individual

Se presenta en el consumidor de marihuana la personalización de la misma, otorgándole poderes en relación con cierto tipo de pensamientos que llevan a cuestionarse las reglas y los regímenes; en esta medida existe un grado de subversión frente a las instituciones (la religión, la familia, etc.). *“Cambié mi forma de trabajar el activismo, pues yo decidí equivocadamente cómo rechazar el poder y me cambié a la percepción que tenía de las cosas superficiales, entonces encontré un buen desarrollo en la parte intelectual”.*

Se establece que antes de consumir marihuana la vida era más aburrida y que después de haberlo hecho todo se empieza a ver con nuevos ojos, de igual manera se ve que en el consumo de marihuana la persona puede reflexionar sobre su proyecto de vida. *“Mi estilo de vida cambió, porque ya me quería independizar de mi familia, comercializar, viajar, pero a medida que iba logrando eso no lo lograba porque tenía que estar consumiendo para tomar cualquier tipo de decisión, para desempeñar cualquier trabajo. Cambia totalmente mi vida”.* Otro relato: *“En mi caso personal, yo mantuve una cortina para el consumo durante 16*

años porque en realidad la 'piloteaba', mi vida se mejoró en un momento dado, porque solía ser una persona muy hiperactiva y después del consumo calmé mi ímpetu, lograba reflexionar sobre ciertas situaciones".

Se considera que hay un mayor disfrute de la vida cuando hay consumo de marihuana, y se privilegia el desarrollo de ciertas actividades. *"Con marihuana se ve más interesante, se ven cosas que en otros estados no, se pasa el tiempo más rápido, se hacen las cosas sin pereza"... "La utilizo en diversos espacios, mi nivel imaginativo se eleva, cuando fumaba sentía más el placer de comer, la uso para leer, para hacer deporte, no me cansaba, para conciliar el sueño, porque yo he tenido trastornos del sueño".*

Dentro de la vida cotidiana y frente a diferentes dificultades que impone la realidad, se establece el consumo de marihuana como paliativo de afrontamiento. *"La marihuana empieza a hacer parte de mí para afrontar los problemas, siento que si tengo un problema me 'pego un baretó' y me puedo ir de todo, yo nunca me 'pegaba un baretó' por estar feliz, sino por evadir, quería estar ido".*

Las personas empiezan a identificar consecuencias en su salud y en sus capacidades, tanto físicas como intelectuales, no esperadas. *"Yo diría que la marihuana sí es un problema, porque tarde que temprano se va a ver uno enfermo, enfermo de los pulmones, enfermo del cerebro, del estómago, porque dan muchas ansias de comer; mentalmente, porque se olvidan las cosas, quema neuronas, el sistema reproductor del hombre se daña".*

REFLEXIONES FINALES

El ejercicio de la investigación cualitativa permite interpretar grupos específicos; en este texto se abordó una población en proceso de rehabilitación por consumo de sustancias psicoactivas, procedimiento que permite adaptarse a otro grupo de consumo de drogas con características homogéneas que ayudan a dilucidar lo específico en los imaginarios sociales.

Reconocer los procesos de transformación en los consumidores de drogas, en este caso el de los usuarios de marihuana, es un referente que permite sustentar políticas y abordajes en prevención y tratamiento de la adicción a las drogas.

Al identificar las motivaciones iniciales del consumo de drogas, se nos ofrece un panorama sobre los diferentes aspectos de tipo individual, micro y macro-social para hacer abordajes de carácter holístico, al tocar los rasgos pertinentes

al grupo social al cual se pretende hacer procesos de tipo preventivo. También es importante destacar el conocimiento que tienen los grupos de consumidores de drogas, el cual ayuda a facilitar la identificación de información para atender de forma oportuna dentro de un sistema de alertas tempranas.

En el contexto del abordaje en el tratamiento a personas adictas a las drogas, conocer la transformación hasta llegar a una institucionalización del consumo de estas, caracterizada por hacer parte de su vida cotidiana y reconocer sus nuevas necesidades, generan en estos discursos elementos para interactuar y facilitan la adquisición de herramientas desde una postura activa como sujeto para construir nuevos imaginarios.

Se evidenció que, a pesar de las contradicciones entre satisfacción y limitantes de tipo individual micro y macrosocial que los consumidores de marihuana en sus motivos iniciales y de mantenimiento presentan, pueden llegar a instaurar el hábito del consumo en su vida cotidiana.

LÉXICO

A continuación se presenta en orden alfabético el léxico de las palabras que se han usado en el presente trabajo, reportadas por los informantes relacionadas con el consumo de marihuana.

Balas: instrumento que se utiliza para fumar la colilla del cigarrillo de marihuana.

Bareta: nombre que recibe la marihuana.

Baretico: cigarrillo “normal” de marihuana.

Bareto: cigarrillo de marihuana.

Bons: instrumento que se utiliza para fumar marihuana.

Cafuche: variedad de marihuana.

Calillo: cigarrillo “pequeño” de marihuana.

Cannabitrón: evento relacionado con el consumo de marihuana a través de sus diferentes actividades.

Corinto: variedad de marihuana.

Depiladores: instrumento que se utiliza para fumar la colilla del cigarrillo de marihuana.

Enchonchaba: estado en el cual se encuentra una persona cuando ha consumido marihuana y empiezan a desaparecer sus efectos.

Golden: variedad de marihuana.

Gotero: instrumento que se utiliza para fumar marihuana.

Hierba: nombre que recibe la marihuana.

Jíbaro: persona que trafica con drogas al menudeo.

Marihuanero: persona consumidora de marihuana.

Mata patas: instrumento que se utiliza para fumar la colilla del cigarrillo de marihuana.

Moño: cantidad de marihuana.

Patas: colilla del cigarrillo de marihuana.

Pegar: terminar de elaborar el cigarrillo de marihuana.

Plones: aspiradas que hace el consumidor del cigarrillo de marihuana.

Returco: persona que se encuentra bajo efectos de la marihuana.

Rotábamos: hacer circular el cigarrillo de marihuana dentro de las diferentes personas del grupo para ser consumido.

Satélite: alimento (manzana, zanahoria, pera, etc.) que se emplea como pipa para fumar marihuana.

Siete: tamaño de un cigarrillo de marihuana.

Tajalápiz: instrumento que se utiliza para fumar marihuana.

Vaporizador: instrumento que se utiliza para fumar marihuana.

Viciosos: personas compulsivas al consumo de drogas.

Referencias bibliográficas

1. Shultes, E., Hoffman, A. (2000). *Plantas de los dioses*. México, D.F. Fondo de Cultura Económica, pp. 92-95.
2. Informe de la Comisión de la Indian Hemp Drugs.
3. Ortegón, R. (1981). *Vorágine alucinante en la historia de las drogas*. Bogotá, Ediciones Tercer Mundo, p. 95.
4. Robinson, R. (1996). *El gran libro del cannabis: guía completa de usos medicinales*. Título original: *The great book of Hemp*. Vermont, Rochester. Park Street Press, p. 82.
5. Devenport, R. (2003). *La búsqueda del olvido. Historia global de las drogas, 1500-2000*. USA. Fondo de Cultura Económica, Madrid.
6. Ramos Atance, J., Fernández Ruiz, J. (2000). "Uso de los cannabinoides a través de la historia". Vol. 12, Suplemento 2. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. En: *Revista Adicciones*, p. 26. Recuperado de: <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/cannbis.pdf>
7. Castoriadis, C. (1988). *Los dominios del hombre: las encrucijadas del laberinto*. Gedisa Editorial, Barcelona, p. 199.
8. Berger, P., Luckmann, T. (1968). *La construcción social de la realidad*. Amorrortu, Buenos Aires.
9. Wagner, P. (1997). *Sociología de la modernidad, libertad y disciplina*. Editorial Herder, Barcelona, pp. 22-25.
10. Eder, K. (2000). *Kulturelle Identität zwischen Tradition und Utopie. Soziale Bewegungen als Ort gesellschaftlicher Lernprozesse*. Campus, Frankfurt A. M. Eisenstadt, Shmuel.

LA MARIHUANA Y SU LÉXICO EN EL CONTEXTO COLOMBIANO

*Ulises Cruz Granados
Mónica María Riaño*

INTRODUCCIÓN

El documento que aparece a continuación es un ejercicio para comprender la relación entre el individuo y la droga, se trata de un listado de palabras, una descripción entre el individuo y la utilización de la marihuana y su cotidianidad por medio de la palabra como un modo de entenderse.

Es un registro de la jerga a partir de un ejercicio realizado con poblaciones en diferentes contextos, en un tiempo determinado de cerca de 6 años, con el apoyo de películas y revisión de literatura exclusiva. En este trabajo se buscó, básicamente, describir y mostrar narrativas e imaginarios de diferentes individuos que se relacionaron o han tenido contacto con las drogas, en especial con la marihuana; igualmente se acompaña de comentarios por parte de los autores en busca de un acercamiento al significado del relato.

Este trabajo parte de la descripción de la marihuana, para luego describir otros aspectos relacionados con la misma, como nombres, presentación, preparación, mezclas, consumidor y lugares, entre otros. Cada aparte en este trabajo se presenta de manera que los diferentes términos y/o expresiones aparezcan organizados de forma alfabética.

Para la presentación del documento, en lo que tiene que ver con *el término y/o expresión* que se encontró, se resalta en cursiva, luego de dos puntos seguidos aparece el comentario que hacen los investigadores con el fin de contextualizar y aclarar el término y/o expresión. Por último, *“entre comillas y en letra*

cursiva” se muestra el texto o textos transcritos de los informantes, como lo demuestra el siguiente ejemplo:

Pucho: mínima cantidad de marihuana. *“Es un poquito más que la esquirla. Poquito de marihuana, parecido a la esquirla que alcanza a ras para armar un ‘calillo’”.*

Origen de la palabra marihuana

Actualmente, el *cannabis* es la sustancia psicoactiva ilícita más consumida en el mundo. Se da en climas tropicales y templados, anualmente, desde tiempos inmemoriales, es por eso que posee tantas y tan diferentes denominaciones. En Asia y África, donde aparece primero su consumo, se le ha llamado: *hashish* (Arabia); *bhang, ganja, guasca, charas o churrús*, en la India; *haenep* para los anglosajones; *anasha* en Rusia; *grifao mota* en España y México; *kif* en África del norte; *dawamesk* en Argelia; *kanope* en Polonia; *moma* en el Tíbet (1). El término *hashish* es de procedencia árabe, y el término marihuana, que es más utilizado en Estados Unidos, se considera una derivación de la palabra portuguesa ‘*mariguango*’ que significa intoxicante. Se encontró otra versión, donde se relaciona el origen de la palabra marihuana con los diarios de navegación de Cristóbal Colón, que plantea: *“...en la página donde Colón habla de un archipiélago con infinidad de islas connota el historiador Navarrete en la cual aclara que dicho archipiélago debe ser de Los Caicos, en cuyo grupo se encuentran localizadas las islas Inagua, Chica y Grande y la Isla Mariguana”.* Seguidamente refiere que *“el nombre aparece escrito con g y no con h intermedia. En tiempos anteriores los diccionarios traían con g dicha palabra, pero de diez años a esta parte Salvat y otras enciclopedias sin dejar de registrar con g, aceptan por extensión su ortografía con h y así figura en el Diccionario de la Real Academia Española, edición de 1970”.* El mismo autor nos hace referencia a que *“La enciclopedia Salvat anota que con h intermedia Alonso de Ercilla inserta en ‘La Araucana’ la palabra ‘Marihueno’ pero esta no tiene nada que ver con la caña india, sino con la batalla de ese nombre ocurrida en Chile entre españoles y araucanos en tiempos de la Conquista. Y atendiendo a la estructura morfológica de otros vocablos similares de origen americano, como ‘iguana’, y a su expresión fonética, es de suponer que marihuana debe escribirse con g” (2).*

El cáñamo ha tenido un considerable valor comercial. Porque sus fibras se han usado en la manufactura de cuerdas, costales, ropa y ciertos papeles. Las semillas producen un aceite que se emplea en pinturas, barnices y linóleo, también como alimento para aves. En Colombia, hacia 1925 ya habían datos sobre la existencia de su cultivo y consumo; sin embargo, su uso solo llegó a

extenderse en las décadas de los sesenta y setenta. Crece en los alrededores de la Sierra Nevada de Santa Marta, principalmente (3).

La sustancia y sus efectos

Los efectos de la droga son de tipo alucinógeno sobre el sistema nervioso central. Se ha encontrado que la sustancia tiene gran afinidad por los tejidos ricos en grasa, como el cerebro y las gónadas del sistema reproductor y se estableció la duración de los efectos: se considera que duran de 3 a 6 horas de acuerdo con la calidad y la cantidad de la droga. Estudios recientes confirman que la marihuana persiste al actuar en el cerebro durante 15 días en promedio, otros hasta 30 días, o sea mucho tiempo después de haber pasado la 'traba'. Al cabo de 7 días solo se ha excretado un 50 - 70% de la sustancia. Puede decirse que los efectos conductuales de estos compuestos a dosis bajas son de tipo depresor, pero que se convierten en excitatorios tras estímulos mínimos, y que a dosis altas, los efectos predominantes son claramente de tipo depresor (4),

Las vías de administración más utilizadas en el humano son la ingestión y la inhalación. Otras formas de administración, además del cigarrillo o en pipa, son la vía oral, mezclada con alimentos como galletas, pasteles, tortas, sopas o bebidas. De manera general, puede decirse que los efectos conductuales de estos compuestos a dosis bajas son de tipo depresor pero que se convierten en excitatorios tras estímulos mínimos, y que a dosis altas los efectos predominantes son claramente de tipo depresor (5).

Nombres más empleados a la marihuana

En el contexto colombiano los vocablos más conocidos para denominar el *cannabis* entre los consumidores de psicoactivos son: marihuana, *cannabis*, hierba, Popeye, espinaca, cilantro, María, Mariela, maracachafa, barilla, *join*, Bob Marley, la turca, la vitamina, marimba, pate-gallina, la trabis, chauma, grifa, alfalfa, bareta, chiriguaya, armadillo, ganja, María Juana, bate, Mary Jane, naturaleza, *weed*, cacho, *cannabis sativa*, la traba, vegetal, mona, hierba buena, soyis, la yoyis, la locomotora, vitamina C, bayer, yesca, porro, chirusa.

En los siguientes relatos aparecen descritos algunos de estos vocablos: "A la marihuana le decimos de varias formas, como bareta y *cannabis*, es el nombre que se le puede dar a la droga. Se dice: ¿tiene la turquita por ahí socio? O ¿tiene el moño? O ¿tiene barilla? O ¿tiene un join? Es que join en inglés es cigarrillo, el bareto Bob Marley son baretos grandísimos de los que fumaba el muchacho, porque el man fumaba marihuana, entonces le pusieron así al bareto"... "La turca es la bareta, ¿no tiene la turquita por ahí hermano?" "Yo le decía la guarisyurnein o la

guarisyurnames a la baret, esa tiene muchos nombres, Mary Jane, sabe por qué le dicen así, porque los Rolling Stones hicieron la canción 'Mary Jane' que habla de la marihuana, es dedicada a la marihuana, hay una que habla de todas las drogas, que es la de Calamaro”.

Presentación de la marihuana para su venta

La marihuana es la sustancia ilícita más fácil de conseguir y su precio la hace más asequible. Veamos algunos ejemplos dentro de este contexto: *“Se puede conseguir marihuana de 200 pesos para arriba, si quiere la bolsada le traen la bolsada, también depende del sitio, no es lo mismo El Cartucho que el norte, en el tucho es más barata que en el norte”.* De acuerdo con la cantidad y el tamaño donde viene empacada, la marihuana se consigue en el mercado con los siguientes nombres.

Moño: cantidad pequeña de marihuana que alcanza para armar uno o dos cigarrillos. *“La ‘baret’ se puede conseguir por ‘moños’, igual se pueden conseguir armaditos los cigarrillos de marihuana que valen a 1.000”.* *“Un moño de 100 pesos usted lo consigue allá en El Cartucho, porque si vamos a hablar del norte, por uno de acá allá se lo venden en 1.000 pesos, depende del lugar donde sea. El Cartucho, como es la mata; en el centro comercial... todo lo que es la zona de cinemas... a un paco de 1.000 yo le sacaba 12, 15 lucas, en el norte en la Zona Rosa se le saca más”.*

Paco: cantidad un poco más grande que el moño. *“Hay pacos de 1.000, hay pacos de 2.000, hay pacos de un cuarto de libra, el paco no es la cantidad sino donde se envuelve, se acuerda esos Kotex que usaban antes las mujeres, así es un paco de 1.000, como es plancho uno se lo mete por medio de las güevas, se lo cuadra bien, ¿sí me entiende?, o si no se la mete debajo de la planta del pie con la media, para cuando lo raquetién a uno los tombo, los va dejando es sanos, paila, no se la pillan”.*

Panela: cantidad de droga que viene prensada y que puede estar dentro de la libra en su peso o superarla. *“La marihuana se encuentra en la cantidad que usted quiera, desde costalados y panelas hasta la esquirla y el ripio”.*

Pucho: mínima cantidad de marihuana. *“El pucho es un poquito más que la esquirla. Poquito de marihuana, parecido a la esquirla, que alcanza a ras para armar un calillo”.*

Cuarto de marihuana: cantidad de marihuana que se consigue en el mercado de las drogas: *“Me compraba un cuarto de marihuana para la quincena, entre*

más se va consumiendo menor se va sintiendo el efecto, por eso se consume más marihuana y otras drogas”.

Preparar la marihuana para su consumo

La marihuana al no ser una sustancia que viene lista en cigarrillos o en picadura para el consumo, se obtiene en cantidades que por lo general superan un cigarrillo normal de tabaco: de estas cantidades se extrae la que se desea consumir teniendo en cuenta si es de forma individual, grupal, el efecto buscado, la dependencia, el deseo que se tiene y el lugar donde se consume entre otras: esto hace parte del ritual de consumo de la sustancia. Los siguientes son los vocablos más conocidos que se utilizan para alistar la marihuana y consumirla luego, mediante cigarrillos o de otra forma:

Despelucar: extender la marihuana cuando viene compacta, para clasificarla y armar un cigarrillo. *“La marihuana que más se puede despelucar es la chirosa que ya viene casi despelucada, usted llega y abre el paco y cuando lo abre se desparrama”.*

Espulgar: alistar la marihuana para armar los cigarrillos, para esto se le saca la basura, semillas o palos que trae. *“Porque uno la está arrancando del palo o la espulga para sacarle las pepas. Si se le dejan las pepas, cuando se quema en el cigarrillo estallan y pueden dañar el bareto y eso es malo”.* También se le denomina desmenuzar, rascar, trillar (6).

Despepar: extraer las semillas de la marihuana con el fin de optimizar la combustión de la hierba. *“El despepar la marihuana le ayuda a uno para que no le salgan granos en la cara”.* Dentro de la creencia popular de los consumidores habituales de marihuana, el obviar esta práctica favorece la formación de acné facial, se escucha más dentro de la población joven.

Pegar: terminar de armar el cigarrillo de marihuana a través de la saliva, mediante el contacto de la lengua con uno de los extremos del papel donde se encuentra la sustancia. *“El que lo pega lo prende”.*

Mezclas con marihuana

Debido a la forma de consumo del *cannabis* la más común es la vía oral (fumada): son probables diferentes mezclas con otro tipo de sustancias psicoactivas.

Angelito: mezcla de marihuana, ‘perico’ y ‘bazuco’. *“Pega fuerte esa tríada, son pocos los ‘manes’ que consumen ‘angelito’, eso es para correrle el caspero a uno si lo hace muy seguido”.*

Maduro: mezcla de marihuana con 'bazuco'. *"Me fumaba el maduro y revolvió la traba con chamber"... "Cuando uno quiere sensaciones un poco más fuertes empieza a probar otras cosas como el madurito"*. También se escucha dentro de este mismo contexto el término 'rociado' o 'rociadito' que se refiere a lo mismo.

Envolturas para la marihuana

Los cigarrillos de marihuana para ser consumidos se arman o se preparan especialmente en papel de celulosa, de arroz, de maíz, de fibra de cáñamo, o papel aromatizado; varían de tamaño que van desde el número 7 hasta el 15 o *blond*; estos reciben los siguientes nombres.

Cuero: papel donde se envuelve la marihuana para ser fumada. *"Para armar el bareto se usa el papel mantequilla"... "Existen cueros con sabor a chocolate, les dicen chocolatosos"... "En la casa yo cogía la biblia y le rompía las hojas para hacer mis cueros y armar mis cigarros, como es papel delgadito sirve para que se armen los porros"*.

Peiper: papel que se utiliza para armar los cigarrillos de marihuana.

Sábana: papel que se utiliza para armar los cigarrillos de marihuana. *"En la U. le venden a uno el combo, su paco de marihuana y medio metro de sábana"*. Para elaborar cigarrillos de marihuana también se pueden encontrar otro tipo de envolturas como de dulces, las hojas de libros y flores entre otras. *"Yo he fumado marihuana envuelta hasta en papel periódico"*.

Smoking: papel exclusivo para armar los cigarrillos de marihuana. *"El mejor cuero para fumar marihuana es el smoking"*.

Nombres que reciben los cigarrillos de marihuana

Los cigarrillos de marihuana por lo general son armados por el propio consumidor de drogas, difícilmente se encuentran ya armados. Elaborar el cigarrillo de marihuana hace parte del ritual para el consumo; este recibe diferentes nombres de acuerdo con su tamaño y grosor. Veamos algunos de los nombres más utilizados:

Armadillo: que excede el promedio de los que se acostumbra a consumir. *"Ese armadillo es un cigarrillo pero regrueso, también se consiguen delgaditos, es mejor el delgadito, no deja mucho pisquero"*.

Bareto: es de los nombres más comunes que se utilizan en el medio de los consumidores de esta sustancia. *“Un bareto no le hace daño a nadie, hace más daño un cigarrillo normal y el alcohol que un baretico”.* Dentro de este contexto también se escucha el término ‘baretico’.

Cacho: es otro de los nombres más comunes que utilizan sus consumidores. *“Cuando yo me metía un cacho en la mañana, después de levantarme, quedaba enconchado para el resto del día”.*

Calillo: de tamaño pequeño y de poco grosor, se elabora especialmente con el residuo que queda de la droga, en ocasiones se mezcla con tabaco, ‘bazuco’ y cocaína. *“Calillo porque es pequeñito”...* *“Un calillo es más pequeño que un cigarrillo Mustang”...* *“Es un cigarrillo delgadito, puede ser de marihuana, de picadura de cigarrillo, por lo general se le echa bazuco”.*

Doble piso: un poco más grande que el ‘bareto’ y la ‘viga’. *“Si una viga es grande, cómo será doble piso, más tableado, no es nombre ni de olla, no es nombre de casa, ni es nombre de religión, ni es nombre de calle, es más grande que la viga... pero siempre se refiere a lo mismo, a lo grande: ¡Uy! qué viga padrecito, ¡uy!, eso parece como de dos pisos, mire eso hermanito, venga a ver yo pruebo, ¿pero si le prende? Echan unos montones que parecen montañas”.*

Horqueta: un poco más grande que el ‘bareto’. *“...Es grande y le dicen horqueta porque lo ponen en una horqueta para fumarlo”.*

Join: es otro de los nombres más comunes que utilizan los consumidores. *“Meterse un join aguanta para cuando uno está todo ansioso”.*

Porro: otro de los nombres más comunes que usan sus consumidores. *“Un porro a la semana no hace daño”.*

Quenque: se destaca por su gran tamaño.

Tableado: es un poco más grande que el tradicional: se caracteriza por ser elaborado con marihuana de buena calidad y por sus efectos mayormente placenteros. *“Cuando usted dice tableado, es porque la merca es de muy buena calidad, es que viga es una cosa, tableado es otra y doble piso otra”.*

Tapucho: cigarrillo de marihuana. *“Al más grande le dicen tapucho”.*

Trasmilenio: se le denomina de esta forma por sobrepasar el tamaño de los cigarrillos comunes. *“Le dicen trasmilenio a un bareto grandote, lo venden por allí en la calle..., al pequeño le dicen baretico”.*

Nueve: sobrepasa el tamaño normal de los cigarrillos comunes. *“Para armar un nueve se cogen dos cueros, donde se pega un pedacito de cuero con el otro y lo ensambla, queda grande, es el mismo doble piso”... “Un calillito ya a uno no le hacía nada, ya un nueve es un poquito más alto que el normal y de ahí para arriba existen el doce, quince, veintiuno”.*

Viga: sobrepasa el tamaño normal de los cigarrillos comunes. *“Es severo tabaco, una viga es un bareto grande, aquí venden en El Cartucho unas vigas gruesas que valen 5.000 pesos, usted llega y la compra y se traba, lo que le sobre lo guardao lo regala, una viga de bareta es como un dedo de grueso”.*

En la literatura encontramos que en general los cigarrillos de marihuana tienen los siguientes nombres: aparato, ascensor, cusca, kiko, kikomono, grillo, chorrillo, amortiguador, imperialista, chuchin, rocaoso, varillo (7).

En el mercado se pueden conseguir los cigarrillos de marihuana elaborados y listos para ser fumados, generalmente su precio no es tan alto, y el público consumidor de esta forma de presentación está compuesto por niños y adolescentes que se están iniciando en su consumo de las drogas. También por personas de clases media y alta que no suelen acudir a los espacios denominados ‘ollas’.

Nombres que recibe el consumidor de marihuana

El consumidor de marihuana así como el de otras sustancias recibe su nombre exclusivo que lo identifica de otros consumidores de drogas. Algunos son:

Baretero: persona consumidora de marihuana. *“...En este momento creo que es difícil encontrar un baretero como en los años 60 y 70 que era lo que más abundaba, ahora existe cualquier variedad de drogas para lo que usted quiera, por eso un ‘baretero’ ya no es solo baretero porque mete otras cosas”.* También se escucha dentro de este mismo contexto la palabra bareteros, para referirse al grupo de personas que consumen marihuana.

Burro: consumidor de marihuana que puede hacerlo con grandes cantidades. *“Yo fumaba marihuana y era el más burrote de los burros”.* También se les dice buitres, aspiradora y alpinista. Se ha escuchado que esta palabra se da porque al consumirse hierba de manera continua y de ir perdiendo la memoria, volverse lento para actuar y responder el marihuanero de forma compulsiva se asemeja a un burro.

Colino: consumidor de drogas, en especial de marihuana: es uno de las palabras más conocidas. *“¡Usted es severo chirrete!, eso paga es que me respete, que yo soy es colino”... “Esos manes tienen más pinta de colinos que de químicos. ¡Píllele la cara!”*

Ecológico: consumidor de marihuana: *“Yo soy ecológico, pura naturaleza, pura hierbita, pura marihuanita”*.

Fumón: consumidor de marihuana y/o tabaco. *“Un fumón es un man que ya es vieja guardia en la bareta”*.

Marihuanero: consumidor de marihuana. *“Se puede confiar más en un marihuanero que en un chirrete, no ve que los chirretes son severas ñangas y en cambio un marihuanero es más tranquilo, yo antes era más bazuquerito, ahora me gusta más la baretica”... “Marihuanero que no arme su bareto no es marihuanero”... “Marihuanero era la persona que en un día se metía al Cartucho, en su momento, compraba un paco de 1.000, en papel periódico, salía de allí con su propia marihuana de huevos, llegaba a casa, la fecundaba toda, le hacía limpieza y hacía su bareto, luego le decía a su amigo: vea este porro lo pegué yo”... “Marihuanero es el que tiene la plena conciencia de lo que está haciendo, está en su ley, vive bien, no es señalado en un entorno como tal sino que trasciende”*.

Marihuanero de andén: persona que fuma marihuana. *“Un marihuanero de andén es el que no tiene fósforos, el que no tiene para prender el bareto, usted lo ve sentado en un andén o por ahí retacando la candela”*.

Marihuanero de ocasión: quien fuma marihuana ocasionalmente. *“Es mejor comprar el moño para hacer el ritual de la pega del bareto, que consiste en picarla, limpiarla, perfeccionarla, tirarla en el papel adecuado, como uno lo quiera: comprar el bareto de otro es ser facilista, ese no es tan marihuanero, ese es el marihuanero de ocasión”*.

Marihuanero, marihuanero: persona compulsiva al consumo de marihuana. *“Un marihuanero, marihuanero es una persona que anda con la pepa y los paipers, mejor dicho, el man que anda con el moño y los cueros, el que se puede sentar en cualquier parte sin miedo, con astucia, tirar la bayetilla, echar la marihuana, armarlo, pegarlo y no pasa nada, no vive del temor de la ‘caglera’ que está haciendo algo malo, no, no, ese no es”*.

Marimbero: consumidor de marihuana.

Vegetariano: consumidor de marihuana. *“Ser vegetariano es meter sola marihuana, pero ahora con todo lo que venden ya no se sabe qué se está metiendo”.*

Nombres que recibe la elaboración de los cigarrillos de marihuana

Dentro del ritual para el consumo de marihuana están el deseo y/o ansiedad, el dinero, la compra de la sustancia, la elaboración del cigarrillo y el consumo, ya sea solo o en grupo. Los nombres que más recibe la elaboración de los cigarrillos son:

Armar: elaborar el cigarrillo de marihuana. *“Conozco manes duchos para armar baretos, eso cogen la bareta, desarman el moño, la espulgan, la despepan, arman el bareto y por último cuando lo pegan pareciera que tuvieran pegante en la boca, lo dejan perfecto, no se desarma así se eche en la billetera”... “A mí me armaban los baretos porque yo no sabía, me quedaba grande hacerlo, se me dañaban a la hora de prenderlos y de meter”...“Si quiere fumar ármelo”.*

Ensamblar: elaborar el cigarrillo de marihuana. *“Es cuando usted toma la droga, el papel y arregla el bareto, puede ser para dos personas o más”.*

Pegar: sellar el cigarrillo por sus costados mediante el contacto de la punta de la lengua con el cigarrillo. *“Armar un cigarrillo de marihuana y luego pegarlo, es arreglar la droga para consumirla”.* En la jerga de los consumidores habituales es la acción de untar de saliva el papel de arroz que recubre un cigarrillo de marihuana, con el propósito de que sus extremos se adhieran, para así conferirle su característica forma de cilindro, ergonómica e ideal para el consumo humano (7).

Arquitecto o armador: persona encargada de elaborar el cigarrillo de marihuana.

Tacar: para los fumadores menos consumados se refiere a una manera específica de armar un cigarrillo de marihuana que consiste en vaciar un cigarrillo común y llenarlo con la picadura de la marihuana.

Nombres que recibe la colilla de marihuana

Una vez se ha consumido la mayor parte del cigarrillo de marihuana, queda esta última porción que se asemeja a la colilla de un cigarrillo sin filtro; los nombres más conocidos son:

Chicharra: colilla del cigarrillo de marihuana. *“La chicharra se valora cuando uno no tiene un bareto, eso se mira para el piso a ver si se encuentra unita por lo menos”. “Usted empieza a meterse un ‘maduro’, ta, ta, ta, y la chicharra es lo mejor, porque todo lo que se va quemando, es increíble, se va acumulando al final del bareto, esa grasita, ese aceitico, se va acumulando, entonces el aceitico es el que más traba, usted no ha visto manes que se traban y dicen: hermano a mí déjeme la chicharra y métase el resto, la chicharra es lo mejor del bareto, usted llega y coge una ‘chicharra’ y se da tres plones y queda en una traba ni la hijueputa”.*

Pata: colilla, nombre más conocido dentro de los consumidores de marihuana para referirse al sobrante del cigarrillo. *“Es cuando usted está fumando marihuana y le queda un poquito y pasa un man y le dice pásame la pata, cuando uno está bien ansioso buscaba por donde fuera una pata en especial por el lugar donde las botaba”.* Dentro de este mismo contexto también se encuentra el término ‘patica’.

Patacona: colilla de marihuana de mayor tamaño que la tradicional. *“¿Sabe dónde le dicen así? En Cúcuta, patacona, porque hacen un bareto grande y quedan unas patas anchísimas, entonces como son anchas..., ha visto que el patacón es ese plátano que se frita, usted lo tiene que aplastar para que quede ancho y se pueda asar, es lo mismo con la pata grande, toca apretarla para poderla fumar”. “... Pásame la patacona, patacona es la de un bareto regrande”.*

Pava: colilla de cigarrillo de marihuana y de tabaco. *“...Déjeme la pava, no la vaya a votar”...“Líqueme con la pava”.* También se escuchan dentro de este contexto las palabras pavita y pavaso.

Nombres de instrumentos para terminar de consumir la colilla de la marihuana

El consumidor de drogas para terminar de fumar la colilla de cigarrillo de marihuana utiliza un objeto que elabora o adapta de diferentes materiales, su finalidad es la de no quemarse la yema de los dedos debido a la exposición que hace al calor, con lo que logra consumir hasta lo último de la sustancia. Estos objetos reciben los nombres de:

Darle mate: terminar de consumir el cigarrillo de marihuana. También se le dice *matarlo*.

Mata chicharras: objeto que se utiliza para terminar de fumar la colilla del cigarrillo de marihuana. *“Usted ha visto los carros que a veces usan asientos con*

unas bolas pequeñas de madera unidas entre sí por una cuerda que pasa por el centro y que traen un hueco, eso puede ser un mata chicharras, es para que uno no se queme los dedos, no le salga callo y no le salga sangre, entonces usted mete ahí la pata, aspira y mete todo, en el dedo no puede porque se quema". "...También se usan pinzas de las que utilizan las mujeres para depilarse las cejas como 'mata chicharras' "... "Se puede improvisar el 'mata chicharras' con dos palitos de árbol o con palillos chinos".

Matancero: elemento para terminar de fumar la colilla del cigarrillo de marihuana.

Otros nombres son: mata patas, mata colillas (8).

Clases de marihuana

Los siguientes nombres intentan describir algunos tipos de marihuana de acuerdo con los comentarios de los entrevistados; estos pueden ser por sus efectos, características, calidad o por el lugar de donde se cree que proviene la sustancia como lo refieren los siguientes comentarios. *"Se tiene la hierba para que escoja la que quiera, cuando voy a la olla ya sé cuál es la Corinto, cuál es la sabanera y cuál es la punto rojo, allá no me engañan". "De acuerdo con la zona de donde provenga la marihuana, ya se conoce su calidad, la de los Llanos es la más rica".*

Cafuche: tipo de marihuana. *"La marihuana cafuche es mala, no viene en moño sino polvorosa, es la misma chirosa, usted llega y abre el paco y cuando lo abre se desparrama".* Originalmente se referencia así al café de mala calidad, de ahí el origen de la denominación de la marihuana que posee baja cantidad de THC. Otros sinónimos son: pasto loco, bagazo y colchón.

Cripi: tipo de marihuana, se dice que es marihuana hidropónica u orgánica. *"La cripi es la marihuana de los gomelos, aunque ya se ha vuelto más popular y ha bajado de precio, antes era caro un bareto de esos, es de un verde fosforescente vivísimo, es especial porque no contiene pepas, es de cultivo, es como cultivo hidropónico, un paco de cripi vale el triple que la normal"... "La marihuana de hoy en día tiene 475 componentes químicos, la cripi tiene más todavía, si se hubiera mantenido la marihuana de los años 80 se podría llevar una vida no tan complicada fumando, ahora hoy en día la hierba lo vuelve bruto a uno en un año". "Cripi es un verde criptónimo, que es la flor pura, el cogollo puro, sin pepas sin semillas y tiene otros colores exuberantes como blanco, morado, anaranjado, azul, rojo, esos colores salen de los cruces que se hacen de las matas"... "La marihuana*

más dañina es el cripi ya que no nace con el sol sino con una luz artificial por eso se sobrecarga y queda con más THC". Se conoce también como marihuana hidropónica u orgánica.

Golden Light: tipo de marihuana. *"La golden light es una marihuana que tiene el nombre igual al de un cigarrillo que sacaron en una época".*

La chirosa: tipo de marihuana. *"La chirosa es la marihuana que no viene compacta"... "La chirosa es porque ya viene más que todo desmenuzada, sin palo, más que todo le dicen así en Cali".*

La Corinto: tipo de marihuana. *"Un bareto con la Corinto es áspero, es la que le deja a uno el peor bouquet".*

La Mona: tipo de marihuana. *"La mona es de la Sierra Nevada de Santa Marta".*

La Sabanera: tipo de marihuana. *"La que lo pone a dormir a uno es la sabanera".*

Mango biche: tipo de marihuana. *"Se le dice la mango biche por el color ya que tiene pinticas amarillas y verdes, es clarita como la cáscara de un mango, es muy grasosa".*

Marihuana líquida: aceite de marihuana. En el libro *Drogas Ilícitas en Colombia*.

Punto Amarillo: tipo de marihuana. *"La punto amarillo es una clase de marihuana que viene de la Sierra Nevada".*

Punto Rojo: tipo de marihuana. *"La punto rojo es la bareta de mejor calidad, lo pone a usted a hacer actividad".*

Nombres que recibe la persona bajo efectos de la marihuana

La marihuana produce efectos conductuales de tipo depresor en algunos consumidores, al igual un síndrome amotivacional, especialmente en consumidores crónicos que suelen fumarla sola. En grupo se percibe más un estado de euforia. Los siguientes nombres describen algunos de sus efectos:

Enchanchado: persona bajo efectos de la marihuana: *"Cuando usted está dormido, perezoso, ya cuando se le va pasando el efecto de la marihuana, que no quiere ni mover un dedo, quiere estar relajado, no quiere caminar ni nada, ahí está enchanchado, le da la comilona y la gurbia".*

Estar turco: encontrarse bajo efectos de la marihuana. *“Estar turco es cuando más se boletea, difícilmente la puede pilotear porque se ve todo guevón, con los ojos todos hundidos”... “Cuando estaba bien turco un amigo se inventó la palabra caturro, pues si estás turco y consumes más, estás más turro, o sea, estás caturro”.* Dentro de este mismo contexto se escucha también la expresión todo turco; parecida al término turro.

Estar turro: estar bajo efectos de la marihuana. *“A veces cuando estoy turro me da es la risueña”.* Dentro de este mismo contexto se escucha también la expresión ‘todo turro’; expresión parecida al término turco.

Trabado: estar bajo efectos de la marihuana, es el término que más se utiliza para referirse al consumidor de drogas, en especial al de marihuana. *“Una pinta trabada con marihuana no es tan peligrosa, pero si se pone a meter bazuco ahí sí que es más peligroso”.* Dentro de este mismo contexto también se escucha la palabra trabarse.

Troncho: persona que está bajo los efectos de la marihuana, que tiene dificultad para coordinar ideas, movimientos y para estar alerta. *“Troncho es con baretta, no con el bazuco ni con el pegante, solo con la baretta, a veces se dice ¡uy! Está todo troncho no mi perro”.* Dentro de este mismo contexto también se escucha la palabra troncharse.

Otras palabras que se utilizan en el consumo de marihuana

Otras palabras que están dentro de la relación de la marihuana y su consumo son:

Aeropuerto: espacio abierto donde se suelen reunir las personas a fumar *cannabis* (9).

Amurado: aunque suele referirse que la marihuana no provoca dependencia física, la palabra está referida al deseo de consumir, no tenerla y estar en estados depresivos. *“Estoy amurado porque no he conseguido join”.* Dentro de este mismo contexto también se escucha la palabra amure.

Bong: consumo de marihuana dentro de un recipiente con agua (pecera, por lo general), poco se encontró acerca de esta técnica entre los entrevistados. *“El bong es un artefacto de cristal que se acciona con mínimas cantidades, por el espacio que tiene el tubo se intensifica el humo, entonces no siempre aumenta la dosis sino que hay artefactos que intensifican la potencia sin necesidad de aumentar la dosis”.*

Bouquet: olor o aroma que queda luego de haber consumido droga. *“El olor es el mismo ‘bouquet’ de lo que sea, de marihuana, de bazuco, de todo, porque el bazuco tiene un aliento diferente, el periquero tiene otro aliento diferente, el borracho otro, todos tienen su propio bouquet”... “Cuando la merca está muy buena queda un bouquet rechimba; puede ser el bouquet de la bareta, en lugar de decir que pizquero, se dice, ¡uy!, ese bouquet que dejó esa bareta, estaba buenísimo, ¿me entiende? Cuando usted prende la bareta el olor hace mucho escándalo, en cambio el maduro muy poco”* (término parecido a pizquero).

Carioco: en colectivo el cigarrillo de marihuana suele compartirse pasándose de mano en mano, cuando hay poca marihuana el término suele referirse a fumar una sola vez reteniendo el humo y pasando el cigarrillo rápidamente; también se le denomina rotarlo, rodolfo, rodelio, helicóptero, plon y rueda o piti y rueda.

Carburar: acción de fumar. También aporrión, echar humo, ir a Moscú.

Corotos: herramientas relacionadas que se emplean dentro del consumo de marihuana.

Dar un fumo: persona que fuma marihuana y la comparte. *“Marihuanero que niega un bareto le cogen la mala, así son las normas dentro del consumo de marihuana, como la marihuana a mí me pacifica, me lleva a comprender la necesidad del otro, significa también que puedo dar de lo mío, dar un fumo, no es como el bazuco que es muy egoísta”*.

De la propia: marihuana de buena calidad. *“Conseguir baretica de la propia no es tan fácil, el jíbaro le da a uno a veces lo que se le da la gana, eso uno tiene que saber de eso para no dejarse dar en la cabeza”*.

El kid: persona que tiene los instrumentos necesarios para elaborar un cigarrillo de marihuana y fumarlo. *“Si va a fumar marihuana debe tener todos los juguetes para fumarla, debe tener el kid”*.

Emborrachar la traba: consumir alcohol luego de estar bajo efectos de la marihuana. *“Poco me gusta emborrachar la traba, eso es trabarse uno primero con marihuana y luego comienza a consumir alcohol, los efectos de trabar la borrachera son más fuertes que los que se producen cuando uno emborracha la traba”*.

Está goteado: persona que ha consumido marihuana y utiliza gotas oftálmicas para evitar la irritación de los ojos por efectos de la sustancia, en especial por el

humo que produce cuando se quema en ambientes cerrados. Lorenzo-Laredo en su texto *Drogodependencias* mencionan a este respecto que cuando se consume marihuana “se disminuye la presión intraocular e induce hiperemia conjuntival en ambientes cerrados” al hacer combustión la sustancia. La utilización de las gotas oftálmicas se hace para no evidenciar el consumo de la droga, no como prescripción médica. “...*Ese man pilotea bien la traba debe ser que está goteado ya que ni en los ojos se le nota, pille que el loco lo que está es goteado*”... “*Los ojos rojos del consumo de marihuana se cuadran con gotas*”. Es importante destacar que no todos los consumidores de marihuana utilizan gotas oftálmicas.

Hacho: olor y color que queda impregnado en las manos del consumidor de marihuana una vez ha tenido contacto con la sustancia: esto se debe al friccionar la hierba con las manos con el fin de desmenuzarla, sacar lo que no sirve y luego armar el cigarrillo. “*Es cuando usted frota la marihuana, la desmoña y después de mucho tiempo le queda la mano con una mancha de color verde como grasoso y oliendo a naturaleza*”. Dentro de este mismo contexto se escucha el término rascar; también se conoce como alquitrán.

Jíbaro: persona que expende droga, puede ser desde una casa, a domicilio o por la calle. “*Le decimos jíbaro porque vende drogas y tiene el poder, mientras tengamos ese vicio o la gente esté enviada, lo poseen a uno mismo*”.

La gurbia: sensación de hambre que se tiene una vez han pasado los efectos de la marihuana. “*A usted le da la de comer, le dan ganas de comer y comer y comer y comer, le da la gurbia, usted come y come y come y eso como que usted no queda lleno y todo lo que ve le gusta a lo bien, generalmente es pan, el baretero se reconoce mucho por eso*”. Dentro de este mismo contexto se escuchan las expresiones hambruna y comilona, melona, la cometrapos, la monchis. Aunque no lo parece, el término se deriva del anglicismo *munchies* (7).

La risueña: euforia que presenta el consumidor de marihuana al estar bajo sus efectos: se caracteriza por periodos prolongados de risa. “...*Este loco tiene la risueña, eso debe ser que está todo trabadito*”.

La traba: cigarrillo de marihuana. “*Venga, ¿no tiene por ahí la traba?*”. Dentro de este mismo contexto también se escucha el término la trabita. “*Pegarse una trabita con marihuana de vez en cuando es una nota*”.

La turca: forma de mencionar la marihuana; también se escuchan los términos turquita, returca y severa turca.

Marihuana prensada: que viene de forma compacta. *“A la marihuana prensada usted le saca muchos moños y pacos, lo más tenaz de esta marihuana es que a veces la dejan mojar o la lavan con miaoos y así húmeda la empacan y la venden”.*

Meter marihuana en pipa: consumir marihuana en pipa: las pipas para consumir la marihuana por lo general son elaboradas artesanalmente a base de resinas. *“Ya la marihuanita se puede fumar donde quiera y como quiera, cuando uno se quiere dar cachet mete marihuana en pipa, es elegante”.*

Olla: lugar de convergencia donde se consume o expenden drogas. *“Hay ollas que son atendidas por los propios dueños y hay otras donde no se conoce quién es, existen casas en barrios que son utilizadas para esto y donde la familia completa es la que la vende”.*

Pilotear la traba: no dejar notar que se está bajo los efectos de las drogas. *“‘Pilotear la traba’ es controlar la traba, especialmente de marihuana, es la que más se deja pilotear; se hace para que la gente que está alrededor de uno no se pille que uno está todo troncho”... “Pilotear es saber controlar lo que usted mete”.*

Pitazo: inhalada o aspirada de alguna droga. *“Cuando yo estoy tomando cerveza rara vez me fumo un cigarrillo completo, me meto mejor de vez en cuando un pitazo”. Dentro de este mismo contexto se escucha el término pitacito. “Bacano cuando se rueda la baretica en el parche, uno se va trabando de pitacito en pitacito”.*

Rascar: clasificar la marihuana para elaborar un cigarrillo. *“Se rasca la marihuana quitándole las ramas y las pepas, si se le dejan a uno le salen granos”.*

Ripio: residuo de marihuana. *“Cuando usted tiene un paco y se lo ha consumido todo, de las mismas ganas de seguir haciéndolo se pone a buscar donde venía empacada, si es en los bolsillos de las chaquetas o pantalones, ahí se busca, debajo del colchón, en los cajones donde se guarda; ese ripio a veces sirve para armar un calillo”.*

Rodar: compartir la droga entre consumidores. *“Rodar la marihuanita es una nota, uno la comparte con sus parceros y todos nos vamos trabando de a poco en grupo, es la hermandad”.*

Satélite: forma de consumir marihuana generalmente a través de una manzana utilizándola como filtro. *“A una manzana se le abren varios huecos con un lápiz o un chuzo, luego se le coloca en cada hueco un bareto prendido, se dejan dos huecos libres, uno para que carbure y el otro para aspirar, eso es como una flauta,*

luego de que se consumen los baretos se reparte la manzana como cuando se reparte pan y se come, la manzana también traba". Se ha escuchado que esto también lo hacen con peras, zanahorias y diferentes frutas o verduras.

Trabar la borrachera: *consumir marihuana luego de estar bajo efectos avanzados del alcohol. "Uno debe tener mucho cuidado si ya no quiere consumir drogas y más si se encuentra tomado, pues le puede dar por trabar la borrachera, entonces se va es derechito pa' la olla".*

Una bala: *pipa para consumir marihuana, diseñada con mayor técnica que la elaborada artesanalmente. "Una bala es una pipa evolucionada, rediseñada, costosa, sirve para 'meter' marihuana exclusivamente, pero también se pueden 'meter' otras drogas, está hecha de un chupo como de pasta o goma, por ahí se aspira, viene la otra parte que tiene forma de bala, es de metal generalmente, tiene una cavidad que es como una bala, tiene un resorte y hace el papel de filtro, por ahí entra el fuego".*

Vaporizador: *instrumento que se utiliza para consumir marihuana. "Yo consumí marihuana en un vaporizador, es un artefacto que se conecta que extrae todo el tetrahidrocannabinol, que es un componente que te acciona, se le coloca un pellizquito de marihuana al "vaporizador", por un tubo va saliendo, con nada uno ya siente el efecto y las propiedades puras sin necesidad de carburarlo".*

REFLEXIONES FINALES

Las sustancias ilícitas permiten la creación de lenguajes cada vez más amplios y novedosos por su misma condición, esto no es ajeno al mundo de la marihuana.

La forma de relacionarse por medio del léxico permite ver como un grupo que se identifica entre sí deja por fuera a aquellos que no pertenecen al mismo. Es cierto que la palabra incluye, pero también puede llevar a la exclusión, desde el mismo prejuicio que se tiene por el concepto peyorativo de droga y de consumidor en la población general, esto lleva a la creación de nuevos términos, de la misma manera la institucionalización de las palabras del léxico se ha mantenido a lo largo del tiempo, y ha traspasado fronteras de índole internacional. Al ser de uso popular el léxico de la marihuana, diferentes términos se han transferido hasta ser implementados en el contexto de otras sustancias y para describir situaciones ajenas al mundo del uso de los psicoactivos, es por eso que a través del conocimiento del léxico y el origen de las palabras podemos entender las diferentes formas y rituales que se generan

dentro del colectivo o agrupación consumidora, no solo de marihuana sino de otro tipo de sustancias para de esta manera potenciar intervenciones desde lo preventivo y en los tratamientos en adicciones.

Referencias

1. Devenport R. (2003). *La búsqueda del olvido. Historia global de las drogas, 1500-2000*. USA. Fondo de Cultura Económica. Madrid, p. 27.
2. Ortégón, R. (1981). *Vorágine alucinante de la historia de las drogas*, capítulo VIII "Para una historia de la marihuana y la razón de ser de su ortografía con 'g'". Ediciones Tercer Mundo. Bogotá, p. 91.
3. Rovner, E. (2007). "La prehistoria de la marihuana en Colombia: consumo y cultivos entre los años 30 y 60". En: *Cuadernos de Economía*, Vol. XXVI, No. 47, Bogotá, pp. 205-222.
4. Rebage de A. (1994). *Compendio de farmacodependencia y alcoholismo*. Hospital Universitario San Vicente de Paúl y Alcaldía de Medellín.
5. Lorenzo-Laredo (1998). *Drogodependencias, farmacología, patología, psicología, legislación*. Editorial Panamericana. España.
6. Arias, M. (2003). *El lenguaje del hampa y el delito*. Ediciones Doctrina y Ley. Bogotá.
7. Ospina, A. (2011). *Bogotálogo. Usos, desusos y abusos del español hablado en Bogotá*. Instituto Distrital de Patrimonio Cultural. Bogotá.
8. Melo, R. Charry, G. (1987). *Análisis semántico de una muestra de léxico de la drogadicción en el nivel popular en Bogotá*. Universidad Nacional. Bogotá.
9. Ballén, F. (1971). "Expresiones referidas a la marihuana". En: *Diccionario del jipismo en Bogotá*. Universidad Nacional. Bogotá, pp. 20-21.

Bibliografía

- Arbeláez A. (2001). "Reparando tejido social. Por qué se desarma un pandillero". Bogotá.

- Castillo F. (1987). *“Los jinetes de la cocaína”*. Bogotá.
- Cueva R. W. (1997). *“Modismos lingüísticos en farmacodependencia”*, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Guayaquil.
- Fitoussi, J. Rosanvanllon, P. (1997). *“La nueva era de las desigualdades”*. Edit. Manantial. Buenos Aires.
- Gamella J. y Álvarez R. (1997). *“Arturo. Drogas de síntesis en España. Patrones y tendencias de adquisición y consumo”*. Plan Nacional sobre Drogas. Ediciones Doce Calles. Madrid.
- Gómez Botero. Gloria E. (2007). *“Tratamiento de la depresión. Clínica del medicamento y/o clínica por la palabra”*. En: *Desde el jardín de Freud*, No. 7, Facultad de Ciencias Humanas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.
- Henao J. Castañeda L. (2001). *“El parlache”*. Universidad de Antioquia, Facultad de Comunicaciones, Medellín.
- Lozano Ángel Alberto. (1990). *“Los muchachos de la calle (gamines) de Bogotá y el consumo de sustancias psicoactivas”*. Fundación de Trabajo para el Muchacho de la Calle, Programa de investigación, Bogotá.
- Pérez A. (2000). *“Programa presidencial Rumbos, pilas con las drogas”*, Bogotá.
- Rengifo Francisco. (2007). *“Una dificultad en la clínica de la toxicomanía”*. En: *Desde el jardín de Freud*, No. 7, Facultad de Ciencias Humanas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.
- Rozo A. Cadena C. (2006). *“Yo salí del infierno. Sobreviviente del Cartucho”*, Bogotá.

Películas de apoyo

- *“Droga viaje sin regreso”*, documental Mundial Films Ltda.
- *“El hombre brazo de oro”*, del director Otto Preminger.

- *"La vendedora de rosas"*, del director Víctor Gaviria.
- *"Leaving Las Vegas"*, del director Mike Figgis.
- *"María llena eres de gracia"*, del director Joshua Marston.
- *"Réquiem por un sueño"*, del director Darren Aronofsky.
- *"Rodrigo D no futuro"*, del director Víctor Gaviria.
- *"Rosario tijeras"*, del director Emilio Maillé.
- *"Sumas y restas"*, del director Víctor Gaviria.
- *"Trainspotting"*, del director Danny Boyle.

BOTÁNICA, CULTIVO E INDICADORES DE PRODUCCIÓN Y TRÁFICO DE *CANNABIS* EN COLOMBIA

Por: José James Roa

En este artículo se presenta una descripción de las características botánicas y taxonómicas de la planta de *cannabis*; adicionalmente, se describe la situación de los cultivos de *cannabis* en Colombia y los indicadores de producción y tráfico.

1. Características botánicas y taxonómicas del *cannabis*

Normalmente se habla de recurso fitogenético para denominar aquellos individuos vegetales, o partes de estos, referidos como donantes de genes para ‘fines’ de mejora vegetal (1).

En Colombia suele hablarse de los ‘fines’ de la mejora en plural, el cual tiene el propósito de obtener mayor producción, lograr resistencia a las enfermedades o superar la calidad, etc., pero lo que realmente podemos considerar es que estos son aspectos parciales de un fin único, el cual es obtener los mejores genotipos para un determinado medio y según el aprovechamiento para el cual se van a destinar.

Entre los aspectos principales de la mejora en especies ilícitas de coca, amapola y marihuana, se destaca (1):

Aumentar el rendimiento de las plantas en el cultivo.

Mejorar su calidad.

Extender su área de explotación adaptándolas a las condiciones climáticas y de relieve en las nuevas zonas de cultivo.

1.1. Descripción botánica

En Colombia se habla de una especie, *cannabis sativa*, pero se reconocen tres subespecies: *sativa*, *indica* y *ruderalis*. La distinción de las subespecies de *cannabis sativa* se basa en la anatomía de la planta, hábito de crecimiento, variación de hojas y tipo de semillas (2).

Las tres subespecies habían permanecido separadas geográficamente durante mucho tiempo: la *indica* era típica del sudeste asiático; la *ruderalis* de Rusia y la *sativa* de Europa y África.

Sin embargo, la cantidad de híbridos entre los cultivadores es muy frecuente; así como hay razas puras, como la Santa Marta Gold (*sativa*), Hindu Kush (*indica*) y otras, también podemos encontrar variedades híbridas con ciclos de vida cortos de dos o tres meses, adaptadas a condiciones de invernadero, como la *Northern Lights*, la *Skunk* o variedades híbridas como la *Early Pearl* o la *Híbrid Mix*, adaptadas al exterior. Una clave para distinguirlas podría ser la siguiente (2):

Cannabis sativa

- Plantas usualmente de alto porte (de 2 a 4 m).
- Laxamente ramificadas.
- Posee aquenio de superficie lisa.
- Las semillas son finas, de color uniforme.
- Usualmente les falta la fina capa exterior del perianton, que le da su característico aspecto marmóreo.
- Las semillas no tienen una articulación definida y están firmemente unidas al tallo.

Cannabis indica

- Planta usualmente de porte mediano (de 1,0 a 1,2 m), más o menos cónica.
- Bastante ramificada.
- Aquenios fuertemente jaspeados en la envoltura exterior, con una capa de abscisión definida, colgando en la madurez.

- Semillas con una fina capa moteada en el exterior del perianton, que le da un típico aspecto marmóreo.
- La base de la semilla tiene una simple articulación.
- Las semillas caen en la madurez.

***Cannabis ruderalis* (limitados a partes de Asia)**

- Plantas de porte pequeño (de 0,5 a 1,0 m).
- No ramificadas o de forma muy dispersa.
- La capa de abscisión forma un gábullo carnoso de crecimiento en la base del aquenio.
- Planta no muy braqueada, más o menos cónica, con una protuberancia carnosa en la base de la semilla.

La *cannabis sativa*, de nombre vulgar cáñamo, es una planta herbácea anual que presenta un tallo erguido, recto y rígido con sección transversal cilíndrica, raíz pivotante, de aspecto áspero, color verde oscuro y con ramas cortas y frágiles.

Las hojas se diferencian según su ubicación, las inferiores, que ocupan prácticamente la totalidad del tallo, son opuestas, palmeadas, presentan de 5 a 7 foliolos lanceolados, y a veces 9 a 11, de bordes aserrados y enteros en los extremos. Poseen peciolo muy largo, con una estípula rectiforme en la base.

En la parte superior del tallo, en las proximidades de las inflorescencias, las hojas que aparecen son alternadas o aisladas y de morfología diferente. No presentan peciolo y pueden ser simples y poseer 2 o 3 segmentos (disectas o trisectas). Sus bordes son también dentados, pero no se desarrollan tanto como las inferiores.

En una planta dioica, el pie femenino es más fuerte y frondoso que el masculino, que es pequeño, delgado y se marchita rápidamente después de la floración (Strasburger, 1960; Quimby, 1974).

Las flores masculinas se agrupan en racimos, son más pequeñas que las femeninas, de color amarillo verdoso. El cáliz lo forman 5 sépalos que rodean a 5 estambres, episépalos, en disposición opuesta, con grandes antenas colgantes.

En el centro de la androcea se observa en ocasiones un ovario rudimentario que, en determinadas condiciones, temperatura baja y poca iluminación, se puede desarrollar y dar lugar a pies hermafroditas (Shaffner, 1923).

Las flores femeninas forman racimos muy contraídos de cimas interpuestas con brácteas foliáceas. El perianto de las flores femeninas forma un cono por cuyo extremo asoman dos estigmas largos de color rosado rojizo. El cáliz es urseolado, ovario súpero sentado, bicarpelar y unilocular que contiene un óvulo campilotropo, el cual da lugar en la madurez a un aquenio blando globular, grisáceo, rodeado por una bráctea muy rica en glándulas secretoras de resina. La fecundación es por chalazogamia (3).



Fuente: fotos adaptadas por el autor.

El fruto, cañamón, es un aquenio seco, redondo, comprimido, formado por dos mitades hemisféricas, de olor aromático y sabor ardiente. Los cañamones se han utilizado como alimento de aves. Por su contenido en aceite se aprovechan para la fabricación de jabones, pinturas y barnices. Una vez extraído el aceite, el fruto se puede utilizar como fertilizante y como cebo para peces (Verdejo, 1973).

En sus células epidérmicas se observan pelos cistolíticos con depósitos de carbonato cálcico y en la inferior pelos tectores unicelulares muy comprimidos, y ambos curvados hacia la dirección del ápice de la hoja. Los haces liberianos forman cordones de 1 o 2 metros de largo, de gran interés como fibra textil. Con este fin se cultiva en España, principalmente en Alicante (3).

Otro fin de su cultivo es obtener la sustancia psicoactiva de resina. Esta es segregada por los pelos glandulares que se encuentran en toda la parte

vegetativa, tanto en el pie femenino como en el masculino (Agurell, 1970); Maurisse (1891) en su tesis 'Le Hachich' observó órganos secretores internos.

El número de pelos y su grosor aumentan a medida que crece la planta; están dispuestos principalmente en las hojas superiores y en las sumidades floridas. La resina, por tanto, la segrega tanto el pie masculino como el femenino, aunque proporcionalmente el pie femenino segrega más al ser más frondoso. También, dado que la planta masculina se seca inmediatamente después de la floración, se explica la falsa creencia de que solo el pie femenino segrega resina (Agurell, 1970).

La identificación histológica y/o histoquímica a partir de restos no completos o de planta seca triturada, se basa en la observación al microscopio del polvo e identificación de los cristolitos y de los depósitos de carbonato cálcico en la base de estos. También puede hacerse un estudio de los pelos glandulares que forman dos tipos de tricomas: testores y glandulares pluricelulares. Además, se observan fragmentos de estigmas, células epidérmicas, restos de brácteas... etc. (Furr y Mahlberg, 1981).

Sin embargo, con un estudio histológico, aunque se haya observado todos los elementos típicos, no podemos llegar a ninguna afirmación rotunda ya que otras plantas los pueden poseer (Nakamura, 1969). Por ello, es necesario un estudio químico para identificar y cuantificar los principios activos y poder establecer diferencias entre las distintas variedades, teniendo en cuenta que el contenido en resina depende del clima y de otros factores ecológicos, al igual que de la forma de recolección y almacenamiento (Davis y col., 1963; Lerner y Zeffert, 1968; Joyce y Curry, 1970; Repetto y Menéndez, 1972; Luchi, 1979).

1.2. Taxonomía

Distintas investigaciones se refieren al *cannabis* como una sola especie, *cannabis sativa* L. (La palabra *cannabis* viene de antiguos nombres vernáculos del cáñamo, tal como el griego *kannabis*; *sativa* significa 'cultivo' en latín; L. se refiere a Linnaeus, el autor del nombre botánico). Pero algunos botánicos que estudian el *cannabis* creen que hay más de una especie dentro el género (4).

En Colombia se ha detectado el *cannabis sativa*, que es una planta dioica que pertenece a la clase de las Dicotiledoneas, orden 4º, Urticales, familia cannabináceas.

Pertenece al mismo orden de las familias Ulmáceas, Moráceas y Urticáceas, que presentan tanta semejanza con las cannabináceas y que algunos autores (Gola y col., 1965) opinan que se podían reunir en una familia única. Emberger

(1960), en su tratado de botánica sistemática, clasifica a las cannabináceas como tribu dentro de la familia Moráceas.

La familia cannabinaceas está formada solo por dos géneros, que son: *Humulus*, cuya especie más representativa es *H. lupulus*, planta aromática utilizada en la fabricación de la cerveza y con propiedades antibióticas, y *cannabis*.

Por debajo del nivel de género no hay acuerdo general en cuántas especies serían reconocidas dentro del *cannabis*. El linaje del *cannabis* no ha podido dejar vestigios después de miles de años de intervención humana.

Todas las plantas de *cannabis* pueden cruzarse libremente, resultando híbridos completamente fértiles. Pero el hábito de crecimiento y el cambio de genes son consideraciones importantes en la taxonomía de las plantas. Si poblaciones diferentes nunca entran en contacto, entonces no hay presión para desarrollar procesos biológicos que les prevengan de la mezcla (5).

El *cannabis* es polinizado por el viento. Aunque el viento podría transportar granos de polen para fertilizar una minúscula flor hembra a cientos de metros, casi todo el polen cae dentro de unos pocos metros de la planta madre. De esta manera, la separación de campos de *cannabis* (poblaciones) están bastante aislados de forma natural.

Para el *cannabis*, el hecho de que las poblaciones estén aisladas por la distancia no es causa suficiente para calificarlas como especies separadas, pero tampoco la hibridación exitosa es suficiente para agrupar a todas las poblaciones como una sola especie.

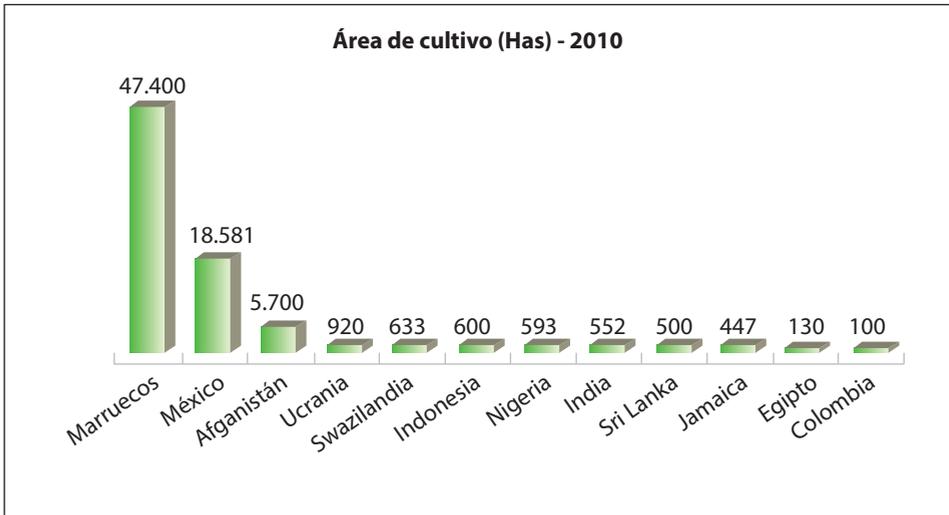
Afortunadamente, la controversia sobre el número de especies solo es interesante a nivel académico y no para el agricultor de marihuana, cuya característica más importante es la calidad o "potencia de la hierba".

1.3. Producción de *cannabis*

Hoy, el principal uso del *cannabis* es como droga, por lo que su cultivo conlleva problemas legales. Aun así, la marihuana es una planta cuya presencia es casi universal. En un panorama mundial se estima que en el año 2010 existían entre 120 y 230 millones de usuarios de *cannabis*. Así, el *cannabis* es la sustancia de mayor consumo en la población, con una prevalencia del 3 al 5% de la población adulta¹.

1 United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) - World Drug Report 2012.

Su consumo es también general (variación entre la resina y la hierba). En el mundo es la segunda sustancia prevalente por tipo, con 62,6%, que altera el SNC después del alcohol (76,9%), seguida del tabaco (47,4%) y de la cocaína (45,9%)². Para el 2010, se estima que en el mundo se produjeron más de 122 mil toneladas de *cannabis* en solo 12 países.



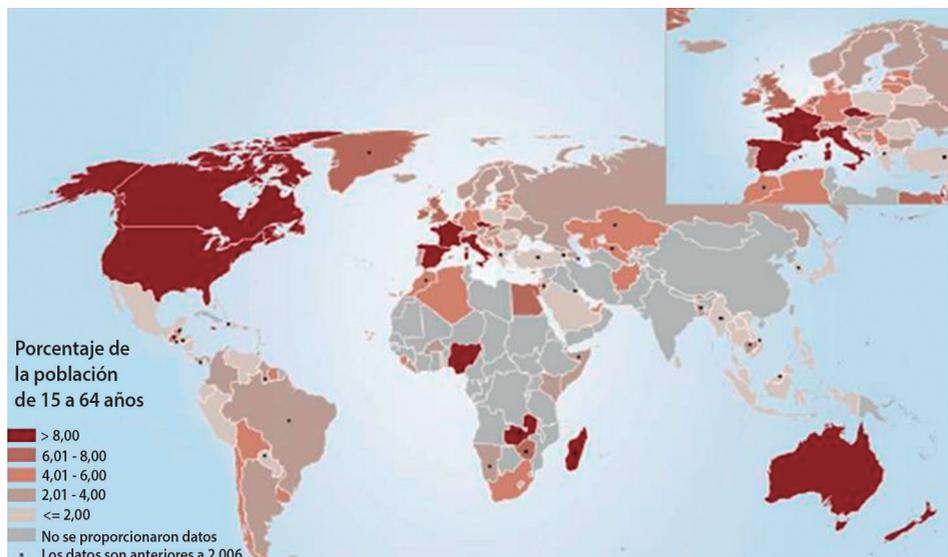
El consumo de *cannabis* se ha mantenido estable en Norteamérica (con una prevalencia anual de 10,8%), así como en Oceanía (con prevalencia anual entre 9,1 y 14,6%), mientras que en Suramérica, en cambio, registró una disminución (de 2,9 y 3% en 2009, a 2,5% en 2010). Estas cifras reflejan esencialmente las estimaciones revisadas sobre la base de nuevos datos relativos a la región (6).

En un análisis global al reporte mundial sobre las drogas del año 2012 (UNODC), se puede inferir que:

- Los países árabes, tradicionalmente dependientes de Líbano y Siria, están ahora aumentando su producción doméstica.
- En el Cercano y Medio Oriente, sobre todo en Nepal, Pakistán y Afganistán, es continua la producción tradicional de *cannabis* para su uso y exportación a Europa.

2 World Drug Report con datos de SAMSHA, National Survey on Drug Use and Health 2002 - 2010.

- Los Países Bajos siguen siendo de los principales países productores de hierba de *cannabis* en Europa. Sin embargo, países europeos, especialmente los del sur como España, Italia, Portugal y Grecia, están cobrando creciente preponderancia en el cultivo.
- India notó que tanto en sus estados de producción legal (en los del Oeste Bengal, Orissa y Madhya Pradesh) como en los estados de producción ilegal (el resto), seguían un esquema semejante.
- Jamaica y otras islas del Caribe han experimentando también un aumento en el cultivo. Noticias de periódicos recientes indican que el 25% de los agricultores jamaicanos, de una población total de 2 millones, se dedican a la producción de cáñamo para uso doméstico y para satisfacer la demanda de exportación.
- Los cultivos tienden a aumentar en Argentina, Ecuador, Guyana, Surinam y Uruguay, pero el reporte de la UNODC 2012 muestra que resulta menor a 100 hectáreas.
- Para el primer semestre de 2013, la Policía Nacional de Colombia, Dirección de Antinarcóticos, detectó en tres áreas del país un estimado mediante reconocimientos aéreos de 200 hectáreas de marihuana.



Fuente: http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR_2012_Spanish_web.pdf

2. Dinámica de establecimiento del cultivo

La Policía Nacional de Colombia, Dirección de Antinarcóticos, a través de informes suministrados por la comunidad y reportes de apreciación de las áreas, procedió a realizar el proceso de detección, ubicación de zonas potenciales para la siembra de marihuana, producción, comercialización y tráfico en los departamentos, referenciando municipios, veredas y corregimientos, y teniendo en cuenta los siguientes parámetros:

- Determinación de áreas potenciales para la siembra de marihuana.
- Detección y ubicación de cultivos de marihuana, referenciando municipios, veredas, corregimientos y topografía.
- Características agro culturales y potencial de producción.
- Ciclos productivos y rendimientos por hectárea de las plantaciones.
- Recolección de información sobre tráfico: comercialización, rutas, precios, incautaciones, áreas de producción.

2.1. Departamento del Magdalena

- a. **Situación de narcotráfico.** Las características topográficas de sierra y costa con las que cuenta este departamento, convierten a esta región en lugar propicio para el asentamiento de organizaciones dedicadas a la siembra de cultivos ilícitos, producción y tráfico de estupefacientes, así como para la ubicación de centros de acopio que proviene del interior y sur del país, lo que favorece el envío hacia otras zonas, regiones y países.

Adicionalmente, se ha constituido en un fortín para algunos narcotraficantes que buscan crear milicias privadas a partir de los remanentes de grupos de autodefensas desmovilizados.

A través de los diferentes reconocimientos aéreos, se logró obtener la ubicación de 60 hectáreas de siembras de marihuana en los municipios de Ciénaga y Santa Marta, que se relacionan a continuación:

b. **Ubicación de cultivos de marihuana en Sierra Nevada**



Fuente: foto propia adaptada por el autor.

Sector: Los Alcatraces

Municipios: Santa Marta - Ciénaga (Magdalena).

Vías de acceso: Troncal del Caribe – Aeropuerto + 5 km entrada sector hotelero a mano izquierda.

Tiempo: 0-30 minutos por carretera secundaria destapada + 120 minutos por camino de herradura a pie.

c. **Corredores de movilidad.** El sector comprendido entre los departamentos de Magdalena y La Guajira, cuenta con caseríos y ríos como Mendihuaca, Guachaca, Burítaca, Don Diego y Palomino, los cuales son empleados para la salida o el camuflaje de lanchas rápidas, tipo Go-Fast, cuyo destino son islas caribeñas y países centroamericanos.

d. **Rutas fluviales.** En lanchas rápidas:
Guachaca - Jamaica - México - Miami (EE. UU.)
Guachaca - Jamaica - México - Tampa (EE. UU.)
Guachaca - Haití - St. John's (Canadá)
Don Diego - Jamaica - Bahamas
Burítaca - Haití - Cuba - Nueva York (EE. UU.).

e. **Rutas terrestres:**

- Interior del país - Santa Marta - Riohacha - Maicao - Venezuela - islas del Caribe - México - Miami (EE. UU).
- Interior del país - Santa Marta - Riohacha - Paraguachón - Venezuela - islas del Caribe - México - Miami (EE. UU).

- Interior del país - Santa Marta - Riohacha - Maicao - Venezuela - islas del Caribe -Europa.
- Interior del país - Santa Marta - Riohacha - Paraguachón - Venezuela - islas del Caribe - Europa.

2.2. Departamento del Cauca

- a. **Situación de narcotráfico.** Este departamento representa, para las organizaciones narcotraficantes, una región estratégica tanto para el cultivo de marihuana como para la producción y comercialización de estupefacientes, teniendo en cuenta su cercanía a ciudades como Cali, Neiva y Tumaco, donde se presenta asentamiento de varias redes dedicadas a la comercialización de estupefacientes. Estas estructuras utilizan contactos con grupos asentados en el puerto de Buenaventura, que permiten y facilitan el envío de la droga hacia el exterior al emplear la modalidad de lanchas rápidas y contaminación de contenedores.

La actividad del narcotráfico se representa a través de testaferros y pequeños “traquetos”, oriundos de los departamentos de Valle del Cauca, Nariño, Antioquia y Risaralda, quienes invierten los recursos en bienes muebles e inmuebles, así como en establecimientos públicos, donde radican sus actividades financieras en la ciudad, para de esta forma lograr un manejo clandestino de sus actividades ilícitas y consolidar la zona rural del Cauca como principal centro de producción y tráfico de alucinógenos, a través de una red de correos humanos en cada una de las fases de cultivo, producción, transporte, comercialización y lavado de activos.

Los sectores más afectados por el cultivo de marihuana son: en el norte del departamento del Cauca, los municipios de Corinto, Caloto y Miranda. En Popayán, la problemática del narcotráfico radica en las personas dedicadas al tráfico, consumo y comercio de sustancias estupefacientes, quienes son los directos encargados de comercializar los alucinógenos desde las residencias ubicadas en los barrios marginados de esta ciudad.

En el área hacen presencia organizaciones delincuenciales que se dedican al cultivo, producción y comercialización de marihuana, al utilizar diferentes vías principales y alternas desde el municipio de Corinto (Cauca), desplazándose especialmente por la vía Corinto-Padilla-Puerto Tejada y el norte del departamento del Valle; camuflan la sustancia en vehículos de

carga y utilizan a personas para que informen sobre los puestos de control que realiza la Fuerza Pública.

Es de anotar que dichas sustancias son destinadas para consumo interno en ciudades como Pereira, Armenia, Manizales, Medellín, Cali, Bogotá, Cúcuta y Buenaventura.



Sembradío de marihuana en el departamento del Cauca. Fotos propias del autor.

- b. **Municipio de Corinto.** De acuerdo con reconocimiento aéreo realizado durante el primer semestre de 2013, los cultivos de marihuana ascienden a 50 hectáreas, ubicadas en los corregimientos de Jigual, Quebraditas, La Paila, Media Naranja, Río Negro y Los Andes.

Ubicación geográfica

Orografía

Cuchillas: Loma Larga, Potrerito

Lomas: ojo, Cominera, La Elvira

Montaña: Soto

Hidrografía

Ríos: Carrizales, Guengue, Jigual, Negro, Paila

Quebradas: Puente Alto, Salado de Piedras, La Secreta, Río Negro



Municipio de Corinto en el departamento del Cauca. *Fuente:* gráfica adaptada por el autor.

Las construcciones utilizadas para el procesamiento de sustancias alucinógenas se encuentran ubicadas en la vereda La Cominera, parte montañosa en límites con el municipio de Toribío (Cauca).

Corregimientos	Veredas
El Jigual	Buenavista, El Descanso, La Cominera, La María, Las Guacas, San Luis Abajo, San Luis Arriba, San Rafael.
Quebraditas	Las Cruces, Las Violetas, Yarumales.
La Paila	El Barranco, Las Cosechas.
Media Naranja	Chicharronal, Los Alpes, Pan de Azúcar, El Pedregal, El Paraíso.
Rionegro	El Crucero, El Palmar, El Playón, San Pablo, San Pedro, La Cristalina, Carrizales, El Boquerón, El Danubio, El Silencio, La Cima.
Los Andes	La Capilla, La Esmeralda, La Esther, Mira Valle, Santa Elena, La Unión, La Siberia.

- c. **Municipio de Miranda.** De acuerdo con información suministrada por fuentes humanas, la siembra de marihuana asciende a 10 hectáreas en los corregimientos de Potrerito, Monterredondo, Santa Ana, Ortigal y Guatemala³.

³ Información recolectada el primer semestre del 2013.

Ubicación geográfica

Orografía

Cuchillas: Las Pilas

Hidrografía

Ríos: Las Cañas, Desbaratado, Guengué.

Quebradas: Agua Clara, La Cedrera, Las Dantas, El Trompo, Zanjón Rico, Caparrozal, Calandaima.



Municipio de Miranda en el departamento del Cauca. Fuente: gráfica adaptada por el autor.

Corregimientos	Veredas
Potrerito	La Calera, La Cilia, Cabildo, Caparrozal.
Monte Redondo	Cajones, Dantas, Alpes, Calandaima, Cañas, Caraqueño, Campoalegre.
Santa Ana	Cañón, San Andrés, La Munda, Tierradura.
Ortigal	La Lindosa, Tulipán, El Horno.
Guatemala	La Locería, La Mina, Las Dantas, La Esmeralda, Otoval.

- d. **Municipio de Caloto.** Mediante reconocimiento aéreo realizado en enero de 2013, se detectaron 20 hectáreas de cultivos de marihuana en el corregimiento de El Palo.

De acuerdo con reconocimientos aéreos, se dan a conocer que sobre la vía que de Huellas conduce al municipio de Toribío existen varias infraestructuras para el secado de marihuana.

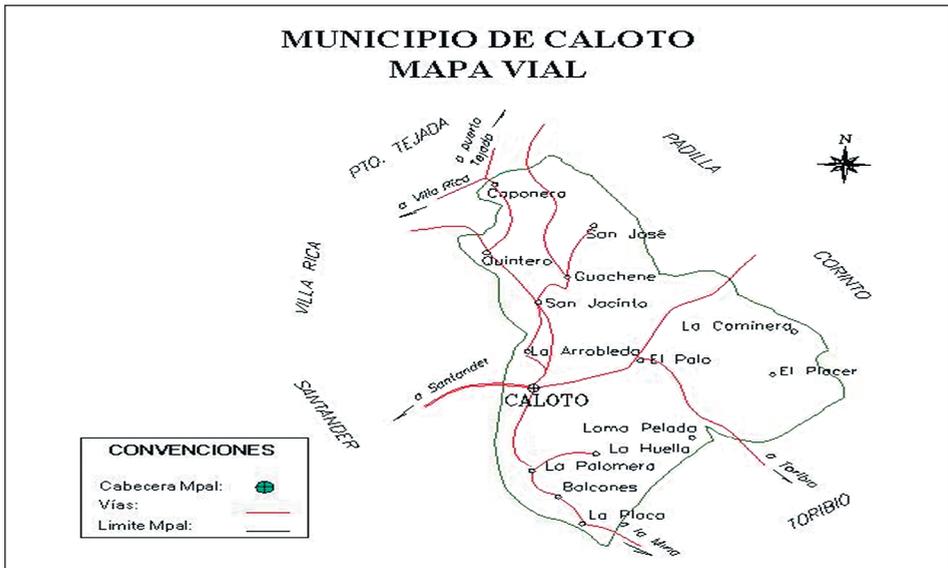
Ubicación geográfica

Orografía

Páramo: Taula

Ríos: Chiquito, Grande, Guavito, Negro, Verde, Hato, Huasano.

Quebradas: Carrizal, Cebolla, El Credo, Chontaduro, Dominga, Molino, Nilo, Polanco, Pan de Azúcar, Pedregal.



Municipio de Caloto en el departamento del Cauca. Fuente: gráfica adaptada por el autor.

Corregimiento	Veredas
El Palo	Alto El Palo, Huasano, Guabito, López Adentro, El Credo, Pilamo, Venadillo, La Buitrera, La Guinea, El Pedregal, El Placer, Santa Rita, La Cuchilla.

- e. **Municipio de Toribío.** De acuerdo con información suministrada por fuentes humanas, existen 20 hectáreas de marihuana sembradas en los corregimientos de Tacueyó, San Francisco y Toribío.

Además de Loma Redonda, en el sitio conocido como La Esperanza.

Ubicación geográfica

Orografía

- Páramo: Santo Domingo.
 Cuchilla: Los Alpes, Congo, Tierra Blanca.
 Loma: Paja.
 Cerros: Alpes, El Brujo.
 Alto: Belén.

Hidrografía

- Ríos: Chiquito, Isabelilla, Jambaló, López, San Francisco, San Luis.
 Quebradas: Occio, Agua Bonita, Agua Blanca, El Barrial, Bodega, Calera, Congo, La Cruz, Culebra, Chemicueto, Los Frisoles, Guambial, Guayabales, Murciélago, Palmar, Ratón, Santa Bárbara, Santo Domingo, Tacueyó, Taminio, Ullucos, Vichiqui, Zarzal, Zanja Honda.



Municipio de Toribío en el departamento del Cauca. Fuente: gráfica adaptada por el autor.

Corregimientos	Veredas
Toribío	Tablazo, Puente Quemado, La Despensa, Belén, Río Negro, La Palma, Congo, San Julián, Loma Linda, Potrerito, Sestiadero, La Bodega, La Mina, Guambial, Zarzal, Guarangal.
San Francisco	El Mayo, El Flayó, La Primicia, Santa Rita, Betulia, Ullucos, La Estrella, Trapiche, Soto, Boquerón, El Naranjo, Quinamayó, Natalá, La Pila, El Berlín.
Tacueyó	El Manzano, Aguablanca, Vichiqui, La María, Buenavista, Chemicueto, Asomadero, Loma de Paja, López, San Diego, Gallinazas, El Triunfo, El Damián, Santo Domingo, La Playa, La Fonda, Galvial, Torne, La Tolda, La Calera, La Susana, Gargantillas, Culebrero, La Julia, La Capilla, La Luz, El Potrero, Albania, Alto de la Cruz, La Laguna.

- f. **Tráfico de marihuana.** Durante los últimos años, el departamento del Cauca se ha convertido en un corredor estratégico para el tráfico de sustancias ilícitas, ya que por su situación geográfica de zonas montañosas de difícil acceso, permite evadir fácilmente los controles policiales mediante travesías por caminos de herradura. Es así como los grupos de narcotraficantes dedicados a la siembra de marihuana en la zona montañosa del municipio de Corinto, ocultan la sustancia en los cañaduzales de Caloto, Villa Rica y Puerto Tejada, donde esperan la oportunidad para evadir los diferentes controles de la Fuerza Pública y trasladarla hasta la ciudad de Santiago de Cali, donde es distribuida a diferentes partes del país, en otras ocasiones enviada hacia el extranjero.

Otras rutas principales para el tráfico:

- Vía Corinto-Padilla
- Vía Corinto-Puerto Tejada
- Norte del departamento

Las cantidades de marihuana son transportadas en vehículos de carga hasta las ciudades de Pereira, Armenia, Manizales, Medellín, Cali y Buenaventura.

Rutas

Dentro de las rutas o corredores viales utilizados por las personas dedicadas al tráfico y comercialización de sustancias estupefacientes se encuentran las siguientes localidades:

Municipios vía terrestre

Putumayo - Nariño - Popayán - Cali

Putumayo - Pitalito - Popayán - Cali

Caquetá - Pitalito - Popayán - Cali

El Tambo - Popayán - Cali

Bolívar (Cauca) - Popayán - Cali y Nariño

Argelia (Cauca) - Popayán - Cali y Nariño

Bordo (Cauca) - Popayán - Cali y Nariño

San Sebastián (Cauca) - Popayán - Cali -Putumayo y Nariño

Toribío (Cauca) - Santander (Cauca) - Cali

Miranda (Cauca) - Florida (Valle del Cauca)

Dinámica actual del comercio de marihuana en el Cauca

En esta fase, el cultivador se encarga de toda la parte técnica y agrícola de la siembra: cultivo, recolección, prensado y empaque, según lo requerido por los narcotraficantes.

Las organizaciones cuentan con un representante en el núcleo de producción, encargado de la negociación tanto con las Farc (cobro de impuesto por gramaje que oscila entre 20.000 y 25.000 pesos por kilo), como con el cultivador, que vende la droga dependiendo de la calidad del alucinógeno (contenido de THC).

Los cargamentos de drogas se presentan de manera mixta; la marihuana (de mayor calidad, como la *Creppy* o *punto rojo* es empacada al vacío o con envoltura de colores) en grandes cantidades, y la base y el clorhidrato de cocaína en cuantías mucho menores.



Fuente: fotos y gráficas adaptadas por el autor.

2.3. Departamento del Tolima

Está localizado en el centro-oeste de Colombia, limita con Caldas, Cundinamarca, Huila, Cauca, Valle del Cauca, Quindío y Risaralda; por su ubicación es considerado estratégico para los productores, transportadores y comercializadores del alcaloide. Así como Putumayo y Caquetá, principales productores de base de coca en el sur del país. De igual manera, su cercanía con municipios productores de marihuana lo ha convertido en una zona alternativa para algunos narcotraficantes del Cauca.

- a. **Situación de narcotráfico.** La topografía montañosa y altitud de más de 2.600 metros sobre el nivel del mar que presentan estas zonas, incide en la erradicación de cultivos ilícitos, lo que dificulta la visibilidad ante la presencia de nubes; a esto se suma la injerencia que tienen las organizaciones terroristas dentro del narcotráfico, siendo los encargados de vigilar y proteger estas plantaciones de la acción del Estado. Otro aspecto importante es su ubicación estratégica, la cual permite desplazamientos de las organizaciones hacia los departamentos limítrofes.

Cultivos de marihuana. Se tiene información sobre plantaciones de marihuana que estarían siendo mezcladas entre cultivos lícitos, como café, especialmente en zonas rurales de los municipios de Rovira, Rioblanco, Ataco, Planadas y, eventualmente, en jurisdicción rural de Ibagué, como las veredas Pastales y China Alta, sitios que, según los sembradores, son aptos para cultivar esta planta.

- b. **Tráfico de estupefacientes.** El Tolima se ha convertido en punto estratégico para los comercializadores y traficantes de estupefacientes, especialmente de base de coca y precursores químicos, debido a que este comunica al Caquetá con Cundinamarca, Antioquia y Valle del Cauca a través de la vía Panamericana.

El tráfico de alcaloides es realizado por rutas interdepartamentales, donde se adecúan vehículos de carga pesada para el transporte de los estupefacientes, algunos provenientes de Caquetá, Huila, Risaralda y Valle del Cauca.

Rutas

- Ibagué - Pereira - Cali - Buenaventura - EE. UU. - España - México - Santo Domingo - Italia
- Ibagué - Espinal - Bogotá
- Ibagué - Armenia - Buenaventura
- Ibagué - Honda - Bogotá
- Ibagué - La Dorada - Medellín
- Florencia - Neiva - Espinal
- La vía Natagaima - Espinal
- La Herrera, Rioblanco, Chaparral, ubicadas al sur del departamento
- Vía Roncesvalles - Rovira - Ibagué
- Vía Anzoátegui - Ibagué



Fuente: fotos y gráficas adaptadas por el autor.

Información de inteligencia de la Policía Nacional, permite establecer la expansión de cultivos de marihuana en el Tolima, que se viene evidenciando desde el año anterior, actividad que recobra una marcada importancia entre narcotraficantes con influencia en esta región del país, particularmente en Rovira, Planadas, Rioblanco y Chaparral, los cuales habrían consolidado importantes alianzas con sus homólogos de Cauca y Nariño aduciendo mayor experiencia en el cultivo de esta planta.

Se posee información sobre la ubicación y cuantificación de hectáreas de los cultivos de marihuana, los cuales se registran en las siguientes veredas y municipios:

- Vereda **Los Cauchos**, jurisdicción rural de **Rovira**.
- Vereda **El Bosque**, jurisdicción municipio **Rioblanco**.
- Vereda **La Cumbre**, jurisdicción rural de **Planadas**.

2.4. Departamento del Meta

Situación de narcotráfico. La región oriente del departamento se consolida como el principal corredor estratégico para el tráfico y comercialización de precursores químicos, los cuales provienen, en su mayoría, de la ciudad de Bogotá con destino a los núcleos de producción.

El principal articulador del narcotráfico en el Meta y Guaviare, es el bloque “Comandante Jorge Briceño”, de las Farc, encabezado por Jaime Alberto Parra Rodríguez, alias ‘El Médico’ o ‘Mauricio Jaramillo’, quien centra sus actividades directamente en las áreas de cultivos ilícitos. Asimismo, controlan la comercialización y el tráfico de estupefacientes al establecer alianzas con narcotraficantes y bandas criminales que delinquen en el sector.

Otro actor armado que se financia del narcotráfico es la banda criminal “Erpac”. Esta organización enfoca sus actividades al trasiego de drogas ilícitas en los departamentos de Meta, Guaviare y Vichada.

Es de anotar que dichas sustancias son destinadas, en su gran mayoría, hacia las ciudades de Pereira, Armenia, Manizales, Medellín, Cali, Bogotá y Buenaventura.

Municipio de Lejanías, Meta. Mediante reconocimientos aéreos, realizados en la región en el primer semestre del año, se estimó la presencia de 40 hectáreas de marihuana.



Fuente: fotos propias adaptadas por el autor.

Ubicación geográfica

Hidrografía

Ríos: Guape, Yucapé, Caño Urichare, río Guejar

Quebradas: La Cristalina

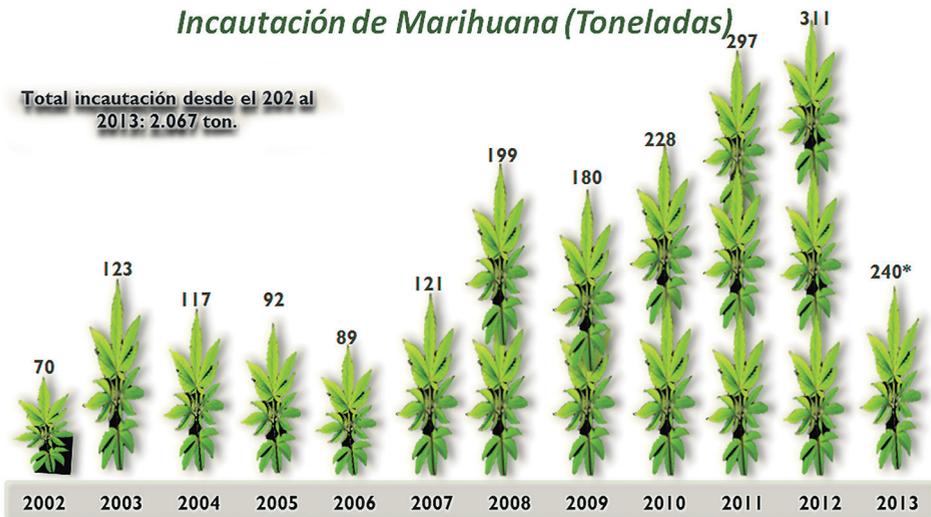
Tráfico de marihuana

Lejanías - Cubarral - Guamal - Acacías - Villavicencio - Bogotá

Lejanías - Castillo - Guamal - Acacías - Villavicencio - Bogotá

2.5. Incautaciones en el país

Desde el año 2002 a la fecha, la Policía Nacional ha incautado 2.607 toneladas de marihuana prensada. Con un pico máximo de 311 toneladas incautadas el año anterior.



Fuente: foto y tabla adaptada por el autor.

2.6. Principales corredores del tráfico de marihuana

Terrestre:

Tipo de ruta	Área
Producción	<ul style="list-style-type: none"> • Cauca - Valle - Risaralda - Caldas - Antioquia (a través de la troncal del suroccidente). • Pitalito (Huila) - Florencia (Caquetá). • Risaralda - Antioquia - Santa Marta (Magdalena) - Riohacha (La Guajira). • Padilla (Cauca) - Norte del Valle - Pereira (Risaralda) - Armenia (Quindío) - Santa Marta (Magdalena). • Cali (Valle) - Quibdó (Chocó) - Arauca (Arauca) - Venezuela. • Cauca - Valle - Atlántico - San Andrés (vía aérea).
Evacuación	<ul style="list-style-type: none"> • Santa Marta (Magdalena) - Barranquilla (Atlántico) - Riohacha (La Guajira) - Maicao (La Guajira) - Venezuela. • Corinto (Cauca) - Dosquebradas (Risaralda) - Chinchiná (Caldas) - La Guajira - Jamaica.

Aérea:

Tipo de ruta	Área
Evacuación	<ul style="list-style-type: none"> • Valle - Pereira (pasantes de droga al exterior) - Bogotá, Cali - Pereira, Medellín o Barranquilla • Bogotá - Cali - Pereira - Medellín - Amazonas (pasantes de droga y encomiendas en vuelo de carga) - Brasil, Surinam, España y otros países de Europa • Chocó - Antioquia • Valle - Pereira • Otros países, como Panamá y México

Marítima:

Tipo de ruta	Área
Evacuación	<ul style="list-style-type: none"> • San Andrés - Estados Unidos • San Andrés - México • San Andrés - Guatemala • San Andrés - Nicaragua • San Andrés - Honduras • San Andrés - Costa Rica - islas de Caribe (Antillas Holandesas)

3. Indicadores de cultivo y producción

3.1. Condiciones

- **Ubicación geográfica:** las condiciones de siembra para el cultivo de marihuana en Colombia se encuentran entre los 50 y 2.000 metros sobre el nivel del mar. En su gran mayoría los cultivos de marihuana se encuentran sobre las laderas de las tres cordilleras de los Andes y, en menor escala, en la Sierra Nevada de Santa Marta. Las principales zonas de siembras están ubicadas en los departamentos de Magdalena, Tolima, Cauca, Meta y Guaviare.
- **Temperatura:** la temperatura óptima de cultivo se encuentra entre 19 y 30 grados centígrados. Temperaturas superiores agobian la planta y la dejan aplastada.
- **Humedad del aire:** este componente del clima presenta altas variaciones entre el día y la noche, pero en la zona el aire debe ser húmedo.
- **Vientos:** las zonas más adecuadas para el cultivo se caracterizan por presentar vientos de poca fuerza, en su defecto se recomiendan barreras vivas alrededor de la plantación.
- **Lluvia:** se da con la primera Luna creciente de diciembre o mayo antes de iniciar el periodo de invierno; se considera apropiada para el cultivo una cantidad de lluvia comprendida entre los 1.800 y 2.800 milímetros anuales, con una buena distribución en los diferentes meses del año. Para un correcto crecimiento se requieren por lo menos 150 milímetro al mes, sin llegar a tener la tierra permanentemente empapada.
- **Brillo solar y nubosidad:** el brillo solar en la zona se encuentra entre 1.600 y 2.000 horas de sol al año (4,5 - 5,5 horas de sol al día).

3.2. Siembra

- **Semilleros:** requiere la adecuación de áreas con bajo brillo solar y condiciones controladas de humedad relativa, temperatura y precipitación. Las chapolas no se plantan directamente en el suelo.

El trasplante se da en horas de la tarde de forma que las raíces no se vean muy expuestas a la luz. No obstante, se realiza trasplante de 8 a 10 plántulas

por hoyado, para ralea en el primer mes de siembra los machos y dejar las mejores plantas hembras. Es la planta de marihuana hembra y no el macho la que es apta para el consumo.

Las condiciones ambientales del área donde está la siembra son los determinantes de uno u otro sexo.

La marihuana exige en la preparación del terreno una labor profunda, que mantenga el terreno limpio de malas hierbas.

- **Densidad:** la densidad de siembra dependerá de la calidad de la semilla, sistema de siembra, disponibilidad de riego y tipo de suelo.

En promedio, la densidad de siembra de marihuana por hectárea se estima de 25.000 plantas a una distancia de 50 centímetros por 80 entre surcos.

La alta densidad favorece el desarrollo de las masculinas, mientras que el espacio libre facilita el desarrollo de las femeninas.

- **Desarrollo:** tras cuatro semanas de crecimiento normal, las plantas masculinas tienen menos color, menos hojas, más altura, son más delgadas, las ramas nacen del tallo más separadas entre sí.

Producen una especie de bolitas de las cuales saldrá el polen que fecundará las hojas de las hembras. Hacia la sexta semana les crece un penacho de hojas en la punta.

Las plantas femeninas son achaparradas y redondeadas, de un verde más oscuro, tienen muchas hojas y las ramas salen del tallo más próximas entre sí. Si las hembras son fecundadas producirán semillas pero pierden potencia psicoactiva. Para no obtener semillas, se procura cortar los machos antes de que florezcan las hembras.

En general, cuando los filamentos de los plumeros de las hembras pasan de blancos a marrones, es el momento adecuado de cortar.

3.3. De la producción

- **Recolección:** cuando los cogollos están maduros, no se cortan y se dejan por varias semanas a la intemperie, se volverán rancios y perderán "el buen gusto" para ser fumados.

La planta tiene un ciclo de 4 a 5 meses. Luego, se ultima que la producción de hoja se obtiene para los meses de marzo-abril, agosto-septiembre. Sin embargo, se pueden obtener cosechas durante el año, siempre y cuando se tengan condiciones controladas. Un mes después del proceso de secado es factible la comercialización y transporte a los centros de acopio.

- **Costos de producción.** Los costos para el establecimiento de una hectárea de marihuana, a agosto de 2013, se estiman en 16,2 millones de pesos. Involucra germinador, vivero, preparación del terreno, siembra, cosecha, insumos y administración.

Para la cuantificación de los costos, se tomó en cuenta el interés bancario para crédito de consumo y ordinario.

Tabla 1: COSTOS DE PRODUCCIÓN PROMEDIOS POR HECTÁREA DE MARIHUANA (ESTABLECIMIENTO) AÑO 2013

ACTIVIDADES	P A T R Ó N		ÁREA	PRECIO	VALOR TOTAL
	UNIDAD	CANTIDAD		UNIT.	
			(HAS)	(\$/Und)	(\$/Ha)
1. LABORES					
1.1 GERMINADOR					\$ 35.000
Compra semillas	Kilos	1	1,00	\$ 25.000	\$ 25.000
Desinfección	Kilos	1	1,00	\$ 10.000	\$ 10.000
1.2 VIVERO					\$ 120.000
Preparación	Jornal	2	1,00	\$ 30.000	\$ 60.000
Control de plagas y enfermedades	Jornal	1	1,00	\$ 30.000	\$ 30.000
Fertilización	Jornal	1	1,00	\$ 30.000	\$ 30.000

1.3 PREPARACIÓN TERRENO					\$ 300.000
Tumba	Jornal	2	1,00	\$ 30.000	\$ 60.000
Socola	Jornal	1	1,00	\$ 30.000	\$ 30.000
Trazada	Jornal	2	1,00	\$ 30.000	\$ 60.000
Ahoyada	Jornal	2	1,00	\$ 30.000	\$ 60.000
Aplicación correctivos	Jornal	1	1,00	\$ 30.000	\$ 30.000
Riego	Jornal	1	1,00	\$ 30.000	\$ 30.000
Construcción drenaje	Jornal	1	1,00	\$ 30.000	\$ 30.000
1.4 SIEMBRA					\$ 540.000
Siembra	Jornal	3	1,00	\$ 30.000	\$ 90.000
Resiembra	Jornal	1	1,00	\$ 30.000	\$ 30.000
Tutorado o emparrillado	Jornal	2	1,00	\$ 30.000	\$ 60.000
Apuntalada o amarre aéreo	Jornal	2	1,00	\$ 30.000	\$ 60.000
Plateo	Jornal	1	1,00	\$ 30.000	\$ 30.000
Deshije y destronque	Jornal	1	1,00	\$ 30.000	\$ 30.000
Colgada y poda	Jornal	1	1,00	\$ 30.000	\$ 30.000
Control de malezas	Jornal	1	1,00	\$ 30.000	\$ 30.000
Aplicación de herbicidas	Jornal	2	1,00	\$ 30.000	\$ 60.000
Aplicación de fertilizantes	Jornal	2	1,00	\$ 30.000	\$ 60.000
Control de plagas	Jornal	1	1,00	\$ 30.000	\$ 30.000
Control de enfermedades	Jornal	1	1,00	\$ 30.000	\$ 30.000
1.5 COSECHA					\$ 210.000
Recolección	Jornal	4	1,00	\$ 30.000	\$ 120.000
Pesada y limpieza	Jornal	1	1,00	\$ 30.000	\$ 30.000
Empacada	Jornal	1	1,00	\$ 30.000	\$ 30.000
Transporte insumos	Jornal	1	1,00	\$ 30.000	\$ 30.000
SUBTOTAL		82			\$ 1.205.000

2. INSUMOS					
Herbicidas	Litros	5	1,00	\$ 14.000	\$ 63.000
Insecticidas	Litros	3	1,00	\$ 12.500	\$ 37.500
Fungicidas	Kilos	5,0	1,00	\$ 15.000	\$ 75.000
Fertilizantes compuestos	Kilos	7	1,00	\$ 90.000	\$ 630.000
Fertilizantes foliares	Litros	2	1,00	\$ 22.000	\$ 44.000
Abono orgánico	Kilos	50	1,00	\$ 1.100	\$ 55.000
Estacones	Unidad	2.000	1,00	\$ 1.500	\$ 3.000.000
SUBTOTAL					\$ 3.904.500
3. OTROS COSTOS					
Administración		\$ 5.000.000	1,00	1	\$ 5.000.000
Asistencia técnica		\$ 1.500.000	1,00	1	\$ 1.500.000
Arrendamiento		\$ 2.000.000	1,00	1	\$ 2.000.000
Interés anual		\$ 1.048.469	1,00	1	\$ 1.048.469
Otros		\$ 1.500.000	1,00	1	\$ 1.500.000
SUBTOTAL OTROS COSTOS					\$ 11.048.469
TOTAL COSTOS POR Ha (labores insumos y otros)					\$ 16.157.969

Fuente: tabla adaptada por el autor de ref. 7.

La producción de hoja seca (libre de humedad) por hectárea se estima en 1.600 kilos, con un porcentaje de humedad del 20%. El valor de la cosecha se estima en 16,2 millones de pesos.

INGRESOS EN NIVEL I		
Área marihuana (has)	Has	1,0
Densidad	Plantas	25.000
Peso material foliar	Gramos	320
Material humedad relativa (kilos)	20%	1.600
Costo material foliar	Pesos/gramo	\$ 10,1
Costo producción por hectárea	Pesos	\$ 16.157.969

- El costo máximo de producción por gramo de marihuana es de \$11,0. Sin embargo, este valor se incrementa en 692% cuando el producto se extrae del cultivo y se lleva a una ciudad intermedia. Un gramo entra a valer \$80.

INGRESOS EN NIVEL II		
Costo en ciudad intermedia	Kilo	\$ 80.000
Costo producción por hectárea		\$ 128.000.000
Costo material foliar	Pesos/gramo	\$ 80
Incremento costo		-692,2%

- En la medida que el cargamento se trastea hacia una ciudad principal, el costo de la mercancía ilegal se incrementa en 400% más, al pasar de 128 millones a 640 millones de pesos los 1.600 kilos.

INGRESOS EN NIVEL III		
Costo en ciudad principal	Kilo	\$ 400.000
Costo producción por hectárea		\$ 640.000.000
Costo material foliar	Pesos/gramo	\$ 400
Incremento Costo		-400,0%

- Finalmente, el actuar delincencial de la cadena criminal del tráfico de marihuana en menores cantidades en el ámbito local, se limita a la venta en gramos.

INGRESOS EN NIVEL IV		
Costo en ciudad para distribución	Kilo	\$ 900.000
Costo producción por hectárea		\$ 1.440.000.000
Costo material foliar	Pesos/gramo	\$ 900
Incremento Costo		-125,0%

- El delito del microtráfico proporciona cuantiosas ganancias. Una dosis de un (1) gramo de marihuana puede costar entre \$900 y \$2.000. Luego, un gramo que inicialmente se produjo a \$10, en el mercado ilegal puede incrementarse fácilmente a \$900, lo que representa una utilidad para el delito del microtráfico del 8.800% (mínimo \$890 por gramo). Es importante señalar que los datos son aproximados, porque los precios varían según el lugar, la banda delincencial y el tipo de droga que distribuyan.

4. Distribución y tráfico de *cannabis*

4.1. Efectos y delitos conexos

La centralización de esfuerzos para la destrucción de estos cultivos en jurisdicción de Nariño, Cauca y Valle del Cauca en el 2012, generó una traslación de esta actividad hacia zonas de menor importancia para las autoridades como el Tolima: municipios cercanos a Planadas, Ataco, Rioblanco y Chaparral, zonas donde se estarían presentando la mayor presencia de sembríos de marihuana. En esta región se ha detectado presencia de cultivadores provenientes de Caloto, Corinto y Miranda (Cauca).

Las informaciones han permitido confirmar las alianzas entre narcotraficantes del Tolima con sus homólogos de Cauca y Nariño, particularmente en jurisdicción de Rioblanco municipio que se estaría convirtiendo en epicentro para los cultivadores provenientes de otras zonas del país.

Las alianzas entre narcotraficantes del Tolima con los del Cauca se han evidenciando tras las incautaciones que se han realizado en jurisdicción de Rioblanco.

La marihuana tiende a convertirse en una alternativa rentable para los narcotraficantes, quienes pretenden inundar el mercado con este tipo de alucinógeno. Esta situación es consecuente a los importantes decomisos, la efectiva ubicación y destrucción de sus plantaciones y centros de acopio.

Es importante manifestar que los grandes volúmenes de producción de material foliar por hectárea y la dificultad para el transporte hasta los puntos de comercialización, conllevan a que el cultivador no labore en grandes extensiones de sembradíos de marihuana. El lema es: "Poquita área, pero bien trabajado".

A partir de los casos de impacto registrados en el país durante el presente año, se destacan, además, las siguientes características:

- Las siembras en los departamentos de Magdalena, Cauca, Valle del Cauca, Meta, Guaviare y Tolima se mantienen.
- Llama la atención el hallazgo de un centro de acopio en zona rural de Ciénaga (Magdalena).

- El Frente 6 de las Farc es la estructura armada ilegal encargada de custodiar la producción de marihuana en el municipio de Corinto (Cauca), donde ha atentado contra unidades de Policía encargadas de ejecutar las operaciones en esta región.

El microtráfico de marihuana no es fácilmente cuantificable, ya que se trata de una modalidad criminal con alto subregistro, cuyo bajo nivel de denuncia se origina parcialmente en el temor de las víctimas a denunciar.

El tráfico de marihuana se encuentra asociado a fenómenos delincuenciales, desencadenados por integrantes de las organizaciones criminales en el intento de obtener una injerencia criminal más alta, enfatizada en expandirse territorialmente para obtener el control total del negocio; cometen delitos como: homicidios (a través de la violencia instrumental o sicariato), hurtos, lesiones personales, desplazamientos y atentados terroristas, entre otros, delitos que afectan la economía local, dado que le inyectan capitales ilícitos.

Es importante mencionar que existen algunos delitos, como el enriquecimiento ilícito, lavado de activos, corrupción, entre otros, que hacen parte de los delitos conexos que cometen las organizaciones criminales para el óptimo desarrollo del negocio del microtráfico.

La Corporación Nuevo Arco Iris, en su investigación “Criminalidad urbana y narcomenudeo”, sostiene que el aumento de homicidios y extorsiones en las ciudades se debe al tráfico de drogas en pequeñas cantidades. Las bandas armadas emergentes controlan las denominadas ‘ollas’ de expendio de bazuco y marihuana en barrios y colegios.

4.2. Cadena del microtráfico

Las estructuras criminales del microtráfico son reducidas a máximo 5 integrantes: el jefe de la casa de expendio, un empacador, dos personas que se rotan la venta cada 24 horas y una persona que avisa la presencia de la Policía o de posibles compradores, conocido como “campanero”.

También se encuentran estructuras un poco más grandes: de 20 a 30 integrantes, que tienen control de una zona o municipio, poseen un componente armado, una línea de distribución y almacenamiento, y varias casas, parques o sitios en donde expenden.

El desarrollo de la actividad de microtráfico se ve reflejada en la descomposición social que se presenta en las zonas donde se encuentra la mayor concentración

de las organizaciones criminales dedicadas a esta actividad; situación que conlleva a una percepción de inseguridad y de violencia alrededor de las comunidades afectadas por este flagelo.

Dentro de la cadena criminal que se despliega para el microtráfico se debe tener, en su orden, el siguiente ciclo:

- Productores
- Transporte
- Centro de acopio
- Comercialización
- Consumo.

Productores. Los centros de producción se encuentran focalizados en las áreas anteriormente expuestas: Magdalena, Cauca, Tolima y Meta, las cuales presentan una metodología criminal basada en la rotación permanente de las infraestructuras, como laboratorios y altos niveles de adaptabilidad, para evitar el control de la Fuerza Pública y la destrucción del mismo.

Los equipos de trabajo de los centros de producción se caracterizan por tener grupos cerrados de personas, restricción de información, papeles definidos, rotación y ajustes de integrantes; lo anterior con el fin de ofrecer un servicio (venta de droga) a otra organización criminal.

Transporte. La actividad del microtráfico siempre se realiza por vía terrestre; utilizan elementos como vehículos particulares, servicio público, carga y encomiendas, y diferentes métodos de camuflaje en maquinaria pesada, remesas, alimentos, rocas, entre otras.

Centros de acopio. Para esta actividad se utilizan principalmente las casas, bodegas, habitaciones y las llamadas “caletas”, las cuales mediante métodos de camuflaje ocultan los estupefacientes en lugares de difícil acceso para el control de la Fuerza Pública.

Comercialización. La distribución de los estupefacientes a nivel interno, se debe especialmente a la demanda que este producto genera en los centros urbanos, donde hay población vulnerable en los planteles educativos, colegios, universidades y jardines infantiles, en algunos casos los adolescentes se dejan influenciar de su grupo de amigos y se inician en el mundo de las drogas.

Los establecimientos públicos (parques, discotecas y centros de esparcimiento) son las zonas que más llaman la atención de las organizaciones criminales, por la afluencia de población que manejan por considerarse espacios de entretenimiento, situación que es aprovechada por los llamados “jíbaros”, que son reconocidos por los adictos en dichos lugares para comercializar estas sustancias, lo que genera percepción de inseguridad. Igualmente, se ha venido desarrollando un mercadeo por las redes sociales, en las que contactan al distribuidor y, en ocasiones, prestan servicio puerta a puerta.

Actores. Los actores que intervienen en la cadena criminal del microtráfico son los productores, organizaciones como las bandas criminales, delincuencia común, consumidores, ciudadanos; y las relaciones se dan entre 2 o más actores (interpersonales); generalmente son individuos que consumen o distribuyen estupefacientes.

Se dan dos tipos de relaciones sociales:

Horizontales (familia, relaciones interpersonales, ciudadanía).

Verticales (cadena criminal o expendedor-cliente).

Lo que lleva a incrementar la inseguridad de las zonas y bajar los niveles de percepción de seguridad ciudadana.

Afectación a la seguridad ciudadana. El microtráfico se da en cualquier tipo de estrato social; sin embargo, de acuerdo con las zonas, varía tanto el tipo de producto que se comercializa como las estrategias de mercadeo utilizadas para distribuirla.

Es de anotar que la afectación que se tiene por el desarrollo de esta actividad, se ve reflejada en problemas de salubridad pública y confrontaciones que tienen las organizaciones criminales por el control de las zonas de comercialización.

Factores de atención

La Policía Nacional ha ejecutado importantes operaciones contra los denominados “cultivos bajo techo, centros de secado, prensado y acopio”, y advertido una situación particular con respecto a esta manifestación, donde es importante identificarlas para tener una lectura más acertada sobre este mercado ilícito (10).

Sistema de secado: construcción generalmente cerca a los lotes de marihuana, donde la planta arrancada se expone al secado, bajo sombra; se aprovecha el clima cálido, o se potencia el proceso mediante el empleo de tejas de zinc o colgando las plantas cerca a resistencias eléctricas (método tabaco).

Sistema de prensado y acopio: posteriormente la marihuana secada y empacada en costales, es llevada al proceso de prensado, mediante la utilización de moldes (cubos metálicos) que a través de la presión ejercida por prensas hidráulicas o manuales toman la forma rectangular.

Bajo techo en ambiente simple: semicubierto, con el fin de dificultar las actividades de detección y erradicación.

Invernadero: recinto totalmente cubierto para mantener temperatura y humedad constantes (aumentar o disminuir de acuerdo con el caso), además de otros factores ambientales que favorecen el rendimiento de las plantas del cultivo.

Se evidencia un acceso cada vez mayor a conocimientos y equipos especializados para el cultivo de *cannabis* (semillas, lámparas de crecimiento, instalaciones hidropónicas, etc.), tanto en las tiendas de accesorios como en Internet, lo cual hace que la instalación de un invernadero sea relativamente sencillo, lo que conlleva una mayor dispersión de esa producción.

Centros de producción y empacado



Siembras bajo techo



Fuente: fotos propias adaptadas por el autor.

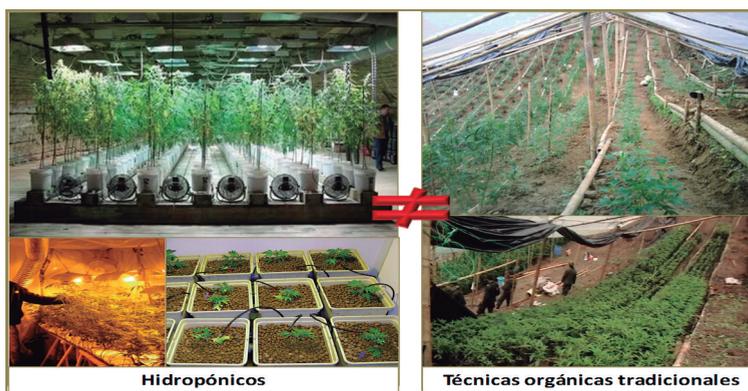
Hidropónicos: término aplicado únicamente al cultivo de plantas en soluciones con nutrientes sin emplear la tierra como sustrato (conocidos como sin suelo); tienen dos rasgos comunes: los nutrientes se aportan en soluciones líquidas y las plantas se sostienen sobre materiales porosos, como turba, arena, grava o fibra de vidrio, las cuales actúan como mecha y transportan la solución de

nutrientes desde su lugar de almacenamiento hasta las raíces (en Colombia no hay antecedentes).

El aumento del cultivo de *cannabis* bajo techo suele estar relacionado con una mayor potencia, lo que solo se refleja hasta cierto punto en los datos. Aunado a lo anterior, se ha evidenciado que la implementación de estos sistemas permite obtener la denominada marihuana 'Creepy', 'punto rojo' o 'blue berry', como se conoce en el mercado ilegal.

El Tetrahidrocanabinol o THC, (delta-9-tetrahidrocanabinol), es la principal sustancia psicoactiva de la *cannabis sativa*, que en condiciones normales (en huerta, macetas bajo luz natural o artificial e hidropónico), se presenta en concentraciones que oscilan entre el 0,5 y el 5%.

Las variedades desarrolladas por bancos de semillas, dependiendo de la genética de la planta y de las condiciones ambientales en las que se desarrolla, tienen un nivel de concentración de THC más alto, aproximándose al 24%.



Fuente: fotos propias adaptadas por el autor.

Bibliografía

1. Lacadena, Juan-Ramón. (1970). *Genética vegetal, fundamentos de su aplicación*. 2ª edición.
2. Rodríguez Vicente, María del Carmen. (1992). "Mecanismo de acción del Cannabis sobre el metabolismo hepático de la glucosa en rata". En: *Tesis y escritos académicos I*. Universidad de Sevilla. 2ª. Ed.
3. Ajoblanco Nº 1, especial marihuana primavera 1996.

4. Documento Internet. Disponible en: <http://privat.schlund.de/k/kochlezmiro/cannabis/growbook/chapter01.html>
5. Con textos extraídos del libro *Hemp today*, Ed. Quick American Archives, Oakland, California, 1994.
6. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODP). Informe Mundial sobre las Drogas. Nueva York, junio de 2012.
7. Documento Internet. Disponible en: <http://www.portafolio.co/finanzas-personales/tasa-usura-subio-3078-efectivo-anual>
8. Documento Internet. Disponible en: <http://biologi.anu.edu.au/pages/central/Illust/Bio/cannabis.html>
9. Documento Internet. Disponible en: <http://laughing-moon.com/kong.html>
10. Ajoblanco N° 5, especial marihuana verano 1998.

Capítulo II

CARACTERÍSTICAS TOXICOLÓGICAS, ESTUDIOS DE TOXICIDAD Y POTENCIALES USOS TERAPÉUTICOS DEL CANNABIS

COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LAS DIFERENTES VARIEDADES DE *CANNABIS*

Juan Sebastián Sabogal

TOXICOCINÉTICA Y MECANISMOS DE TOXICIDAD
RELACIONADOS CON EL CONSUMO DE *CANNABIS*

Jairo Téllez Mosquera - Andrés Camilo Riaño

ESTUDIOS DE TOXICIDAD Y EFECTOS ADVERSOS DE *CANNABIS*
Y SUS DERIVADOS

Juan Sebastián Sabogal - Julián Herney Pulido

POTENCIALES USOS TERAPÉUTICOS DEL *CANNABIS* Y SUS DERIVADOS
Jairo Téllez Mosquera - Francisco Puentes Centeno - Jairo Fernando Cepeda

CANNABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER
Jairo Fernando Cepeda - Jairo Téllez Mosquera - Francisco Puentes Centeno

COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LAS DIFERENTES VARIEDADES DE *CANNABIS*

Juan Sebastián Sabogal Carmona

Teniendo en cuenta que el *cannabis* es una planta, la composición de los metabolitos secundarios varía de acuerdo con las condiciones ambientales y genéticas de la planta.

En el presente capítulo se pretende realizar una revisión de los ensayos utilizados para identificar el *cannabis*, la cual se basa principalmente en su condición de fiscalización por los convenios internacionalmente vigentes. Se inicia con una descripción general de la planta, las generalidades, los lineamientos para su identificación, incluidos la observación macroscópica y microscópica, y se finaliza con la descripción de sus principales componentes.

Debido a que el examen macroscópico requiere hacer referencia a la taxonomía de la planta en aras de contextualizar la temática, se advierte al lector que las características botánicas de la planta se tratan en profundidad en otro capítulo de este libro.

En este capítulo se tratarán temas de farmacognosia y fotoquímica de la planta, centrándose principalmente en la composición química del *cannabis*.

Farmacognosia del *cannabis*

La familia *Cannabaceae* es una pequeña familia de plantas con flores, incluye cerca de 170 especies agrupadas en 11 géneros, incluido el *cannabis*; de este último género la especie *sativa* es la que más se ha correlacionado como psicoactivo.

Responden al nombre científico de *cannabis sativa* las siguientes especies/ variedades, de acuerdo con el Missouri Botanical Garden:

- *Cannabis sativa* L.
- *Cannabis sativa* fo. *afghanica*
- *Cannabis sativa* fo. *chinensis*
- *Cannabis sativa* var. *gigantea*
- *Cannabis sativa* subsp. *indica*
- *Cannabis sativa* var. *indica*
- *Cannabis sativa* subsp. *intersita*
- *Cannabis sativa* var. *kafiristanica*
- *Cannabis sativa* var. *kif*
- *Cannabis sativa* var. *macrosperma*
- *Cannabis sativa* var. *monoica*
- *Cannabis sativa* fo. *pedemontana*
- *Cannabis sativa* var. *praecox*
- *Cannabis sativa* var. *ruderalis*
- *Cannabis sativa* var. *sativa*
- *Cannabis sativa* subsp. *spontanea*
- *Cannabis sativa* var. *spontanea*
- *Cannabis sativa* fo. *vulgaris*
- *Cannabis sativa* var. *vulgaris*

La hierba *cannabis* incluye todas las partes de la planta de *cannabis sativa* L., pero excluye las semillas y material de tallo leñoso maduro. Se puede cultivar en todas partes del mundo, es una planta anual y alcanza una altura de 1 a 5 metros.

De acuerdo con Tropicos - Missouri Botanical Garden, son sinónimos del nombre científico *cannabis sativa* L. los siguientes:

- *Cannabis chinensis* Delile
- *Cannabis indica* Lam.
- *Cannabis sativa* var. *indica* (Lam.) E. Small & Cronquist.

La taxonomía incluye la siguiente clasificación:

Clase: Equisetopsida C. Agardh.

Subclase: Magnoliidae Novák ex Takht.

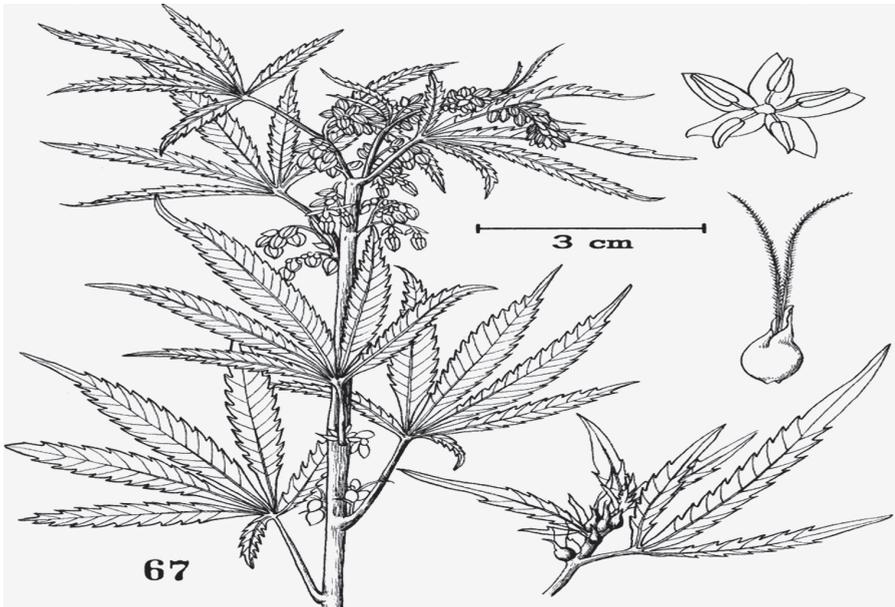
Superorden: Rosanae Takht.

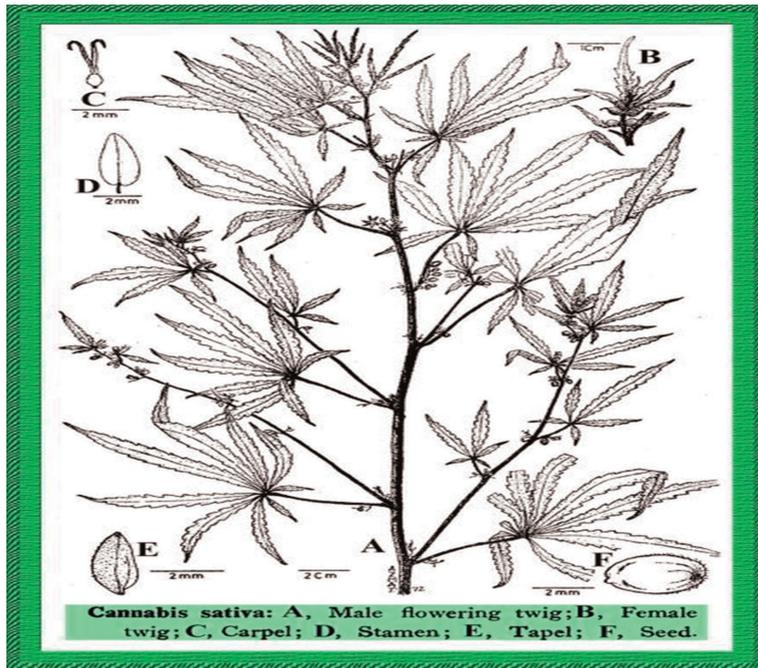
Orden: Rosales Bercht. & J. Presl.

Familia: Cannabaceae Martinov.

Género: *Cannabis* L.

Figura 1. Imágenes de la planta *cannabis sativa* L.





Cannabis sativa: A, Male flowering twig; B, Female flowering twig; C, Carpel; D, Stamen; E, Tapel; F, Seed.



Fuente: tomado de Missouri Botanical Garden. Tropicos*.

* Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 05 Nov. 2013 <http://www.tropicos.org>

En los climas tropicales la planta crece fácilmente en exterior, pero en los climas templados se lleva a cabo típicamente en el interior para proporcionar suministros todo el año y asegurar una buena floración. Cuando se planta en la producción de fibra de cáñamo y aceite de cáñamo, los tallos están llenos y sin hojas, excepto cerca de la parte superior de la planta. Las variedades para la producción de cáñamo comercial son típicamente seleccionadas por ser bajas en cannabinoides (las sustancias activas). La planta silvestre que crece, en contraste, tiene numerosas ramas.

La resina de la planta se produce principalmente en el área de floración, las hojas y el tallo, en particular en la parte superior. La mayor cantidad de resina se encuentra en la parte de floración.

Hasta el momento de la floración, machos y hembras plantas producen resina casi igual, pero después de arrojar el polen las plantas macho mueren pronto. Las plantas hembras son seleccionadas para el cultivo ilícito.

Las hojas de *cannabis sativa* L. están compuestas regularmente por 5 a 11 folíolos separados, cada uno característicamente cubierto, veteado y con bordes dentados, como se observa en la figura 1.

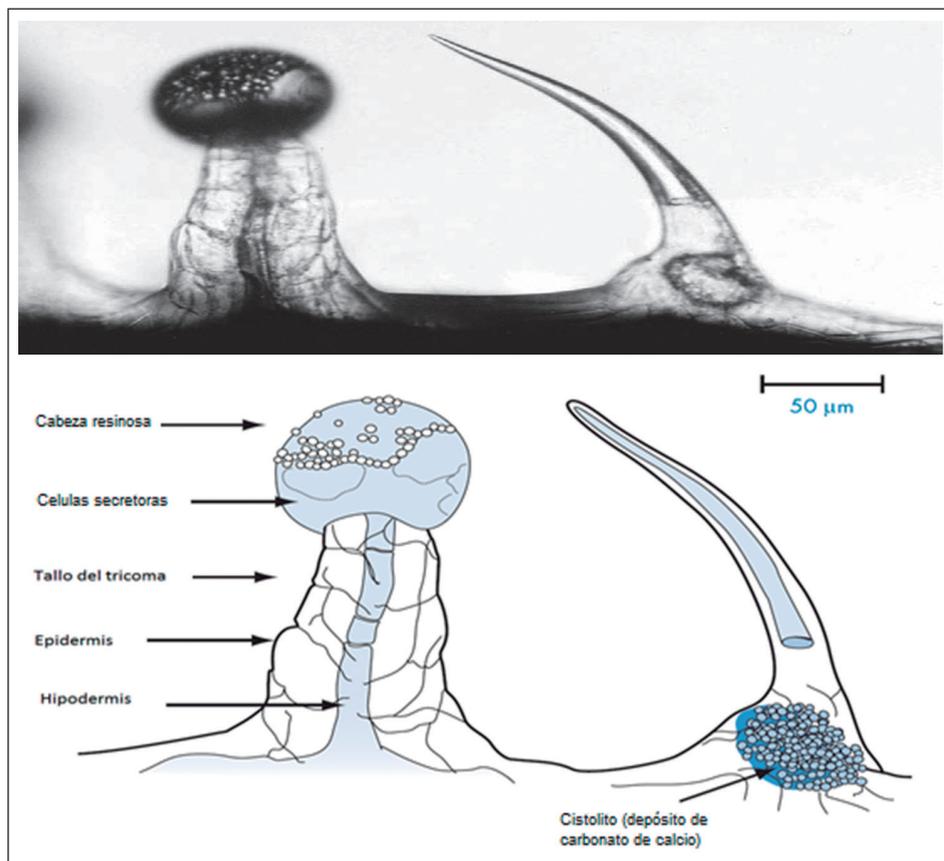
Bajo observación microscópica existen rasgos característicos del *cannabis* que permiten su identificación. Incluso como se tratará más adelante, el grupo científico para el análisis de drogas incautadas SWGDRUG, incluye la observación macroscópica y microscópica como prueba de identificación del *cannabis*.

Al microscopio se pueden ver:

- Tricomascistolíticos.
- Tricomasglandulares.

Los tricomas (pelos) cistolíticos contienen un depósito de carbonato de calcio en su base. Estos pelos son, en su mayoría, células individuales. Los pelos glandulares son los más importantes, ya que contienen y segregan la resina. Son cortos y pueden ser unicelulares o multicelulares. El más grande de estos pelos glandulares tiene un tallo multicelular con cabezas que contienen de 8 a 16 células.

Figura 2. Tricomas del *cannabis*, fotografía de microscopio.



Fuente: adaptado por el autor de Jickels, S. y Negrusz, A., 2008.*

El *cannabis* puede ser encontrado en bloques desumidades floridas desecadas y hojas secas. La resina de *cannabis* (hachís) es un sólido comprimido que se hace de las piezas resinosas de la planta.

Análisis de laboratorio del *cannabis*

Debido a que la posesión de algunas drogas de abuso se considera un delito, se hace necesario que se realicen análisis químicos de las muestras no biológicas incautadas (elementos materia de prueba); para este efecto en Colombia se

* Jickels, S. y Negrusz, A. (2008). *Clarke's analytical forensic toxicology*. Pharmaceutical Press. SBN 978 0 85369 705 3, p. 47.

estableció en el año 1998, acorde con el proyecto ADCOL 98/C58 UNODC del programa de las Naciones Unidas para la fiscalización internacional de las drogas, los procedimientos requeridos para la identificación de las sustancias sometidas a fiscalización.

Estos procedimientos se describen a continuación:

1. **Identificación preliminar PIPH:** estas son pruebas químicas de coloración o precipitación realizadas por personal capacitado de las instituciones adscritas al Ministerio del Interior y de Justicia denominadas Fuerza Pública, en las cuales se incluye a la Policía Nacional, Fuerzas Militares (Ejército, Armada, Fuerza Aérea, Infantería de Marina) quienes realizan las incautaciones. Estas entidades llevan a cabo la prueba de identificación preliminar homologada (PIPH) y, de dar resultados positivos, remiten entre 1 y 3 gramos de muestra homogénea para la prueba pericial homologada (PPH) acorde con la Ley 30 de 1986.
2. **Prueba pericial homologada (PPH):** son los análisis químicos realizados en los laboratorios autorizados. Estas son pruebas confirmatorias y, generalmente, se realizan por técnicas cromatográficas acopladas a espectrometría de masas, o espectrometría infrarroja, por ejemplo, de acuerdo con la sustancia a identificar. Los organismos encargados de estos análisis periciales son:
 - a. Fiscalía General de la Nación
 - b. Policía Nacional (Dijín)
 - c. Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses

Algunas entidades internacionales, como el grupo científico para el análisis de drogas incautadas SWGDRUG, recomiendan las metodologías utilizadas para este tipo de sustancias (1). Los lineamientos otorgados permiten establecer inequívocamente que una muestra incautada contenga o no sustancias sometidas a control, fundamentado en diferentes técnicas de análisis químico, las cuales son discriminadas de acuerdo con su poder y clasificadas en tres categorías.

Tabla 1. Categoría de las técnicas analíticas dadas por el SWGDRUG

Categoría A	Categoría B	Categoría C
Espectrometría infrarroja	Electroforesis capilar	Ensayos de coloración
Espectrometría de masas	Cromatografía de gases	Espectroscopia de fluorescencia
Espectroscopia de resonancia magnética nuclear	Espectrometría de movilización de iones	Inmunoensayo
Espectroscopia Raman	Cromatografía líquida	Punto de fusión
	Ensayos microcristalinos	Espectroscopia ultravioleta
	Identificadores farmacéuticos	
	Cromatografía de capa fina	
	Solo para cannabis: examen macroscópico y microscópico	

Adaptado por el autor (SWGDRUG, 2011).

Respecto de los ensayos de coloración, se fundamentan en que muchas sustancias producen colores cuando se ponen en contacto con diversos reactivos químicos; en algunos casos el color producido con un reactivo particular puede ser específico para el compuesto que se analiza, pero la mayoría de las veces la reacción de color no es específica para determinada sustancia, sino que es producida por un gran número de compuestos.

En la mayoría de las pruebas el color está relacionado con aspectos particulares de la estructura de la sustancia. También se pueden dar reacciones de precipitación al mezclar las sustancias de interés con reactivos químicos, y aunque la precipitación es fundamentalmente un método de separación, son usados como método de identificación.

Existen comúnmente dos ensayos típicamente utilizados para la identificación preliminar de *cannabis*, el primero conocido como Fast Blue y el Duquenois Levine.

En Colombia, siguiendo los lineamientos de la SWGDRUG, se establece la prueba pericial homologada PPH (1), aceptándose la cromatografía de gases con detector de espectrometría de masas como ensayo de identificación confirmatorio.

Los criterios de identificación de SWGDRUG incluyen:

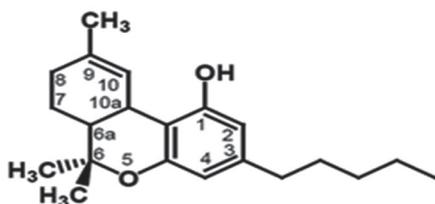
- Cuando se utiliza una técnica categoría A, se debe utilizar por lo menos una técnica de otra categoría (A, B o C).
- Cuando no se utiliza una técnica categoría A, por lo menos tres técnicas diferentes deben ser utilizadas, dos de estas tres deben ser categoría B.
- Los botánicos pueden identificar el *cannabis* basados en características morfológicas (categoría B).

Como ya se ha descrito, los análisis químicos rutinarios se basan en la identificación del *cannabis*, teniendo en cuenta su condición de fiscalización, mas no en la cuantificación de sus componentes, de tal forma que los estudios disponibles responden a investigaciones independientes del sistema judicial.

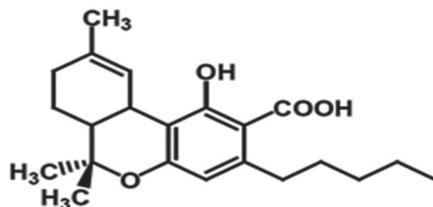
Dentro de los principales constituyentes psicoactivos del *cannabis* se encuentran el delta-9-tetrahidrocannabinol, el cannabinoil y el cannabidiol, las estructuras de los principales fitocannabinoides se expresan en la siguiente figura.

Figura 3. Estructuras químicas de los principales cannabinoides.

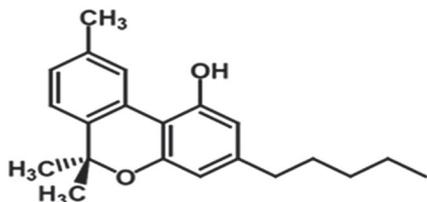
(-)- Δ^9 -trans-Tetrahydrocannabinol
Tetrahydrocannabinol, THC



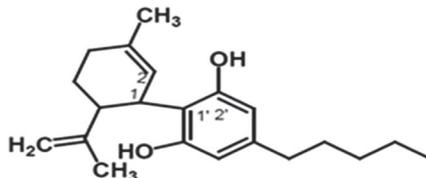
(-)- Δ^9 -trans-Tetrahydrocannabinolic Acid
THCA



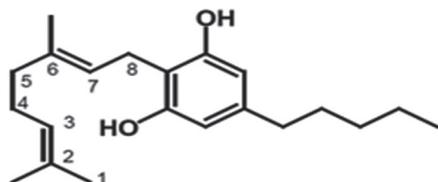
Cannabinol
CBN



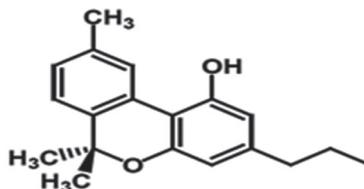
Cannabidiol
CBD



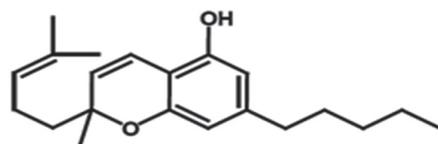
Cannabigerol
CBG



Cannabivarin
CBV



Cannabichromene
CBC



Adaptado de Naciones Unidas, 2009 (1).

La concentración de cannabinoides varía entre variedades y entre plantas de la misma variedad. Con el pasar de los tiempos algunas variedades han sido reconocidas por sus mayores efectos psicoactivos, lo cual se correlaciona con el mayor contenido de cannabinoides y en especial el delta-9-THC. Se describen en la literatura cerca de 60 cannabinoides diferentes presentes en el material vegetal (1).

La concentración de delta-9-THC depende, entonces, del origen geográfico de la planta; esta concentración, se ha descrito, difiere dependiendo de la forma de uso, y se han reportado como: 1 a 4% en las hojas y las flores, o incluso hasta 15% en algunas variedades cultivadas para un alto rendimiento de cannabinoides (la llamada *skunk*); 5 a 12% en sin semilla (obtenido a partir de plantas femeninas no polinizadas); 3 a 6% en la resina seca (hachís), y 30 a 50% en aceite de hachís, expresada a partir de la resina de prensada (6).

Un estudio realizado en Colombia en el año 2009, evaluó el contenido de Cannabidiol, Δ^9 -tetrahidrocannabinol (*THC*) y Cannabinol (*CBN*) en muestras de *cannabis sativa* L., se encontraron concentraciones de THC entre 1,87% y 15,74%, lo que de acuerdo con los autores podría ser indicativo de variedades mejoradas, considerando que en el mundo no están certificadas variedades sin manipulación genética con un contenido superior al 7% en *THC* (1).

La concentración de THC en las plantas de *cannabis* y productos derivados se ha venido imponiendo como análisis rutinario, toda vez que es incluido dentro de los informes mundiales de drogas de la ONU.

Los fitocannabinoides han sido aislados y sus propiedades químicas, físicas y farmacológicas han sido estudiadas por separado, incluso algunos han sido obtenidos posteriormente por síntesis química. Las propiedades cinéticas y dinámicas de estas sustancias son abordadas en otro capítulo de este libro.

Bibliografía

1. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 05 Nov. 2013 <http://www.tropicos.org>
2. Jickels, S. y Negrusz, A. (2008). "Clarke's analytical forensic toxicology". Pharmaceutical Press. 2008. ISBN 978 0 85369 705 3, p. 47.
3. Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (SWGDRUG). Recommendations. SWGDRUG 2011-July-7. Disponible en: <http://www.swgdrug.org/Documents/SWGDRUG%20Recommendations%206.pdf> Consultado el 15 de mayo de 2013.
4. PPH. Prueba pericial homologada. "Manual de procedimientos analíticos y Manual de resultados de la prueba pericial homologada PPH". Proyecto ADCOL 98/C58 UNODC Colombia, Programa de las Naciones Unidas para la fiscalización internacional de las drogas.
5. United Nations. (2009). Laboratory and Scientific Section Office on drugs and crime. Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products. Manual for use by national drug analysis laboratories. Vienna.
6. Sweatman S. Martind. (2009). Dale the complete drug reference. 36 th Ed. Pharmaceutical Press. ISBN 978 0 85369 840 1, p. 2275.
7. Florian, N., Parada F., Garzón W. (2009). "Estudio del contenido de cannabinoides en muestras de marihuana (*cannabis sativa* L.) cultivadas en varias regiones de Colombia". En: *Vitae*, Vol. 16, No. 2, mayo 2009, Universidad de Antioquia. Colombia, pp. 237-244,

TOXICOCINÉTICA Y MECANISMOS DE TOXICIDAD RELACIONADOS CON EL CONSUMO DE CANNABIS

*Jairo Téllez Mosquera
Andrés Camilo Riaño*

En forma general, se denominan cannabinoides a los componentes o principios activos de la planta *cannabis sativa*. Todos estos cannabinoides son moléculas que contienen dentro de su estructura 2 o 3 anillos terpenofenólicos y cerca de 21 átomos de carbono. Sin embargo, hoy se conocen no solamente los cannabinoides de origen vegetal, sino también los de origen animal o endógenos y, adicionalmente, los sintéticos (1, 2).

Los cannabinoides tradicionales, cannabinoles (CBN) y cannabidiol (CBD) fueron identificados en 1940; sin embargo, sus funciones específicas en la fisiología y la bioquímica de los organismos vivos no se conocían con claridad. Con la identificación, en 1964, de la estructura química del Δ^9 -tetrahidrocannabinol, el componente canabinoide más importante del *cannabis*, se impulsó la investigación acerca de los cannabinoides (2, 3, 4).

Hasta el momento se han aislado cerca de 66 cannabinoides procedentes de la planta de *cannabis*. Todas las clases derivan de compuestos del tipo cannabigerol. El tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y cannabinoles (CBN) son los cannabinoides más abundantes. Dentro de los otros cannabinoides vegetales que han sido aislados se encuentran: CBG Cannabigerol, CBC Cannabicromeno, CBL Cannabiciclol, CBV Cannabidivarin, CBCV Cannabicromevarin, CBGV Cannabigerovarin y CBGM Cannabigerol Monoetil éter (4, 5).

Los términos toxicocinética y toxicodinamia, son conceptos nucleares de la toxicología, que es necesario tener en cuenta para una mejor comprensión del fenómeno toxicológico y la interacción entre un xenobiótico (sustancia extraña al organismo vivo) y un organismo vivo (6, 7).

La toxicocinética de un xenobiótico es característica propia de cada sustancia y depende de factores propios del mismo xenobiótico en su estructura química y de sus características físicas; también depende este proceso de las características propias del organismo vivo con el cual se relaciona la sustancia, en aspectos como edad, sexo, estado de salud, hábitos, etc.

De otra parte, el proceso de toxicodinamia de un xenobiótico se refiere a los mecanismos de acción fisiopatológicos que se suceden en la interacción del xenobiótico con los diferentes componentes del organismo vivo (células, tejidos, órganos y sistemas orgánicos), y que explican los fenómenos tóxicos que se presentan tanto a nivel molecular, bioquímico, fisiológico y clínico. Es pertinente precisar que los mecanismos de toxicidad de una sustancia pueden ser de tipo general o de tipo específico; también los mecanismos de toxicidad pueden ser de carácter local o sistémico. En el caso del *cannabis* estos mecanismos son específicos, generales y de tipo sistémico.

TOXICOCINÉTICA DEL *CANNABIS*

Como ya se mencionó, se denomina fase toxicocinética de una sustancia al conjunto de procesos que se suceden en un organismo vivo, y que regulan la concentración y biodisponibilidad de la sustancia dentro del mismo, desde que se absorbe hasta su eliminación. La fase toxicocinética comprende los procesos de absorción, distribución, biotransformación, acumulación y eliminación (7).

El proceso de absorción se refiere a la forma como un xenobiótico penetra a un organismo vivo. Las principales vías de absorción para los tóxicos son: respiratoria, gastrointestinal, sublingual, dérmica y parenteral (forma inyectable). La rata de absorción de una sustancia depende de múltiples variables, entre estas el tamaño de la partícula, el pH de la molécula, la integridad de la piel, que el estómago esté lleno o vacío, entre otras (8).

El proceso de distribución es aquel que se sucede una vez el xenobiótico ha penetrado el organismo y llega a la sangre; consiste en el traslado de la sustancia a las diferentes células, órganos y sistemas orgánicos del cuerpo. La distribución de la sustancia a través del cuerpo depende de varios factores, entre estos, la capacidad de la estructura química de pasar a través de las membranas celulares; de la afinidad por distintos componentes orgánicos como proteínas, grasas, agua, entre otros, y por la solubilidad de la sustancia en fluidos y componentes biológicos, como lípidos y agua. Así, por ejemplo, una sustancia con alta unión a proteínas tendrá un mayor tiempo de permanencia en el plasma sanguíneo, una sustancia altamente soluble en agua (hidrosoluble),

se eliminará más fácilmente por orina, y una sustancia altamente soluble en grasas, tendrá mayor facilidad de penetrar las membranas neuronales (6, 8).

El proceso de biotransformación, o metabolismo de la sustancia, consiste en la transformación que sufre una sustancia química en un organismo vivo una vez ha sido absorbida. Estas transformaciones pueden ser mediante reacciones de adición o conjugación, de sustitución o reducción o de hidrólisis, que van a dar como resultado compuestos conjugados por unión con otras moléculas, derivados inactivos, moléculas activas bioquímicamente, derivados excretables o mantenerse la sustancia inicial sin ninguna transformación (9).

La acumulación en el organismo de un xenobiótico depende de características como la afinidad de la sustancia por otras moléculas orgánicas, la capacidad de complejación del xenobiótico y la penetración de membranas celulares orgánicas. La acumulación de un xenobiótico en el organismo, es un factor que aumenta el riesgo de toxicidad de la sustancia y el de re intoxicaciones a partir de la sustancia acumulada en el organismo (7). Finalmente, el proceso de eliminación o excreción de un tóxico es aquel en el que un xenobiótico es eliminado del organismo como la estructura primaria sin modificación, como un metabolito o como una estructura modificada mediante la conjugación con otra molécula (8).

Fases de la cinética del *cannabis*

El *cannabis* se ha utilizado desde la antigüedad, tanto en forma lúdica-social como en forma medicinal, con predominio inicial del uso medicinal y posteriormente el social y lúdico.

La utilización de forma medicinal se hace principalmente por vía oral, y en menor frecuencia por vía endovenosa. En forma lúdica-social, la principal forma de utilización es fumada. En esta última forma se preparan los cigarrillos con hojas, flores y tallos secos triturados. En algunas ocasiones los cigarrillos son una mezcla de *cannabis* y tabaco (10).

En forma fumada, la marihuana consumida tiene efectos 4 veces mayores en comparación con la vía oral (11).

Fase de absorción

Una vez absorbida la sustancia por cualquier vía de administración, se alcanzan los máximos niveles sanguíneos rápidamente, en un término de 10-30 minutos en promedio, aunque por vía fumada las concentraciones plasmáticas máximas

se alcanzan entre 7 y 10 minutos después, con generación de efectos máximos, los cuales están sujetos a variabilidad interindividual, en 20 a 30 minutos, y se extienden hasta por un máximo de 3 a 4 horas (10, 11).

Por vía oral, la absorción es lenta y puede ser impredecible; se producen efectos tras 30 o 60 minutos luego de la ingesta, con su pico máximo después de 1 a 5 horas. Se puede presentar persistencia de efectos hasta 12 horas (11, 12). De acuerdo con lo anterior, se podría concluir que la poca respuesta psicoactiva por vía oral, puede ser reflejo de la inestabilidad de la molécula con el ácido gástrico y por el metabolismo de primer paso (8). El canabidiol tiene un comportamiento similar a la absorción oral del tetrahidrocannabinol, con tiempo de máxima concentración de alrededor de 1 a 3 horas (13, 15).

Fase de distribución

Los componentes del *cannabis* son poco hidrosolubles pero altamente liposolubles; más del 95% se transportan unidos a proteínas, especialmente lipoproteínas. Solo una pequeña proporción difunde al sistema nervioso central, que entra al cerebro en un porcentaje de, aproximadamente, el 1% de lo absorbido (10, 19).

El porcentaje que penetra al cerebro se concentra, principalmente, en el núcleo caudado, en el tálamo, el putamen, el hipocampo, la amígdala y la corteza cerebral (10).

Tiene un amplio volumen de distribución que en exposiciones agudas puede ser de 10 L/kg y llegar hasta 500 L/kg (12).

El tetrahidrocannabinol tiene una alta distribución y rápida vascularización a todos los tejidos, dentro de los cuales se incluye importantemente al cerebro, lo cual se aplica también para sus dos principales metabolitos expuestos luego, con penetración en tejidos menos vascularizados como el tejido graso (15).

El dronabinol se caracteriza por una biodisponibilidad oral del 10%, pico de concentración plasmática de 2 a 3 horas después de la ingesta. La nabilona presenta biodisponibilidad mayor del 90% y concentraciones plasmáticas pico tras 2 horas después de la ingesta (17).

La biodisponibilidad después de la absorción oral es del 6%, en comparación con el 27% tras la administración inhalada de THC (6). Algunos estudios señalan biodisponibilidad de THC inhalado del 18% y hasta el 50% del THC presente en el cigarrillo fumado (15).

La vida media del $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol se ha calculado en 4 horas aproximadamente (11). Pero se pueden encontrar rangos de vida media de 1,6 a 57 horas, lo cual obedece a la variabilidad de sus metabolitos (16).

La mayor proporción de componentes del *cannabis* se redistribuyen ampliamente en el organismo, depositándose en tejido adiposo, hígado, pulmón, riñón, corazón, bazo y glándula mamaria (10).

Finalmente, debido a la eliminación biliar y a su reabsorción intestinal a través de la circulación enterohepática, se puede generar acumulación, lo cual está igualmente potenciado por la lipofilia característica de los cannabinoides, que favorece su almacenamiento en gónadas y cerebro por transporte en lipoproteínas, hasta de 6 semanas (11).

Fase de metabolismo o biotransformación

El *cannabis* y sus componentes se metabolizan principalmente en hígado a través de las enzimas de la familia citocromo p-450 y la isoenzima 2 C19, mediante mecanismos de hidroxilación, oxidación, epo-oxidación, glucuronoconjugación y conjugación con glutatión (10, 11).

En el proceso de biotransformación del *cannabis*, que se realiza en el hígado mediante metabolismo de fase I y fase II, se han identificado más de 80 metabolitos distintos al $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol (10).

Los principales metabolitos que se producen a partir del proceso de biotransformación del *cannabis* son los siguientes: 11-hidroxi- $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol, 8- β -11-hidroxi- $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol, 11-nor- $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol carboxílico, y el 11/9-carboxitetrahidrocannabinol.

A través de la enzima Uridin 5'-UGT (disfosfo-glucuronosil-transferasa) se producen glucurónidos cannabinoides, los cuales son fácilmente excretables y pueden ser indicadores de consumo reciente (9, 10, 14).

En el caso del dronabinol y el $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol, se observa un amplio metabolismo de primer paso, que es susceptible de producir metabolitos activos e inactivos (11).

Adicionalmente, refiriéndose al consumo oral de canabidiol, se encuentra en estudios la hipótesis de inhibición parcial enzimática, según algunos estudios in vitro, los cuales aún no son conclusivos, pues podría igualmente

encontrarse interacciones farmacocinéticas en la administración conjunta de tetrahidrocannabinol y canabidiol (15).

De la misma manera, se han evidenciado efectos inhibitorios del Δ^9 -tetrahidrocannabinol, canabidiol y canabinol sobre el sistema enzimático hepático, como en el ejemplo de inhibición enzimática de la CYP2C9, la cual puede ser comparable con interacciones medicamentosas como amiodarona y diclofenaco (16).

Fase de excreción o eliminación

En general la excreción de los metabolitos del *cannabis* se realiza rápidamente: en un 60% por vía enterohepática (materia fecal) y en un 40% por vía renal (orina). Cerca de la mitad de su concentración se elimina en las 24 horas iniciales. Se estima que las 2/3 partes de la sustancia que ha sido absorbida se excreta en aproximadamente 1 semana, mientras que la totalidad del *cannabis* absorbido puede durar hasta 1 mes en excretarse. Esta eliminación lenta se explica por la liposolubilidad, alta unión a proteínas y el fenómeno de redistribución, características del *cannabis* (10, 17, 18).

En el caso de la ingesta, en las primeras 72 horas el 15% es eliminado a través de la vía urinaria, y cerca del 50% por vía fecal. En comparación con la administración endovenosa, que solo el 25-35% es eliminado en las heces (19).

Además, debido a sus características químicas, se pueden detectar productos metabólicos en orina y plasma hasta 8 semanas en consumidores crónicos. El metabolito carboxi-THC es el principalmente encontrado en orina (18). Lo anterior puede ser producto de diversos factores, como la edad, peso y uso frecuente (más de una vez al día) (19).

MECANISMOS DE TOXICIDAD DEL *CANNABIS*

El descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno en la década de 1980, es el punto de partida para la profundización en el conocimiento de los mecanismos moleculares, bioquímicos y fisiológicos de los cannabinoides, especialmente en tres direcciones (20):

- Mejorar el conocimiento de la relación estructura-actividad de los cannabinoides.
- Mejorar el conocimiento de la capacidad antagonista de algunos compuestos con menor potencia psicoactiva para algunas de las acciones previamente conocidas de los cannabinoides.

- Estudiar la relación entre potencia psicoactiva y capacidad de reducir los niveles de AMPc.

Sistema canabinoide endógeno

El sistema canabinoide endógeno está constituido por tres componentes: receptores de membrana específicos para estos sistemas, ligandos endógenos y sistema enzimático de activación y finalización de la respuesta biológica (20, 21, 22).

Las investigaciones experimentales en animales han demostrado que el sistema canabinoide endógeno participa en múltiples funciones fisiológicas que se relacionan con el sistema nervioso central y otros sistemas orgánicos. Participan en la regulación del apetito, control del movimiento, los procesos inflamatorios e inmunológicos, memoria, aprendizaje, nocicepción espinal y supraespinal, y en el sistema cardiovascular, entre otros (20, 21).

Receptores cannabinoides

Hasta el momento se han aislado dos tipos de receptores endógenos: el CB1 y el CB2.

Existe un segundo grupo de receptores que se han caracterizado farmacológicamente, pero que no han sido clonados, que son un nuevo receptor en el endotelio vascular llamado receptor *para abnormal* CBD (abn-CBD), sensible al cannabidiol, y el receptor central llamado *receptor CB-WIN*, que es sensible al canabinoide endogenoanandamida y al agonista sintético no selectivo WIN 55.212-2. Finalmente, parecen existir evidencias sobre un receptor vanilloide tipo I (receptor TRPV1), que es un canal iónico de potencial transitorio implicado en procesos de nocicepción y de inflamación neurogénica, que puede tener relación con la actividad de algunos cannabinoides endógenos y sus análogos, y especialmente con el endocannabinoide anandamida (16, 22, 24).

La activación de estos receptores se asocia con procesos inflamatorios e incremento de los niveles de glutamato y óxido nítrico, implicados en enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas (21).

El *receptor canabinoide CB1* fue el primer receptor endocannabinoide en ser identificado y clonado; se encuentra localizado principalmente en el sistema nervioso central, y en menores cantidades se localiza en el sistema nervioso periférico, la retina, vasos sanguíneos, tejido adiposo, hígado, páncreas y

testículo. Estudios experimentales han demostrado que estos receptores en el cerebro se localizan de forma preferente en los ganglios basales, hipocampo, diencefalo y cerebelo y, en menor cantidad, en la corteza cerebral y en el núcleo neostriado. El receptor CB1 está asociado a las proteínas G inhibitorias (G_{Pi}) que al activarse producen un bloqueo de la entrada de calcio hacia las células así como la inhibición de la adenilatociclasa, con la consecuente disminución de la concentración intracelular de AMPc. La estimulación del CB1 estimula, a su vez, la producción de otro neuromodulador como es el óxido nítrico, también parece modificar la conductancia para el potasio y por esa vía induce la expresión de genes de transcripción temprana (20, 22). Los ligandos endógenos de este receptor son: anandamida (araquidoniletanolamina-AEA-), 2-araquidonil-glicerol, homo-&-linoleniletanolamida y 7, 10, 13, 16- decosatetraeniletanolamida. Los agonistas de estos receptores son: Δ9-tetrahidrocannabinol, cannabinol, cannabidiol, CP-55940 desacetillevonantradol, aminoalquilindoles y WIN-55212. Los antagonistas de estos receptores son: SR-141716, AM-251 y LY320135 (16, 22).

El *receptor canabinoide CB2*, también llamado receptor periférico, se encuentra localizado en células del sistema inmunológico (bazo, placas de Peyer), retina y, en menos cantidad, en el sistema nervioso central. La activación de este receptor también se encuentra asociada a las proteínas G inhibitorias (G_{Pi}), lo que origina la inhibición de la enzima adenilatociclasa y la inducción de genes de transcripción temprana. El ligando endógeno de este receptor es el 2-araquidonil-glicerol. Los agonistas son: HU308, JWH-133, Δ9-tetrahidrocannabinol, cannabinol, cannabidiol, CP-55940 desacetillevonantradol, aminoalquilindoles y WIN-55212. Los antagonistas de estos receptores son: SR-144528 y AM-630 (20,22).

Ligandos endocannabinoides

Estos ligandos son sustancias endógenas agonistas de los receptores cannabinoides que se derivan principalmente del ácido araquidónico y, en menor proporción, de otros ácidos grasos poliinsaturados, entre los que se pueden mencionar la anandamida (araquidoniletanolamina-AEA-), 2-araquidonil-glicerol, homo-&-linoleniletanolamida y 7,10,13,16-decosatetraeniletanolamida.

En 1992 se identificó y aisló el primer ligando endógeno, que se denominó anandamida (araquidonoil-etanolamina), que es una molécula derivada de la etanolamina del ácido araquidónico. Este ligando se fija a los receptores CB1, CB2 y al receptor CB-WIN, aunque tiene mayor afinidad por el receptor CB1 (16,20,25). La anandamida se localiza principalmente en el tallo cerebral, el hipocampo, cuerpo estriado y médula espinal, y en menor proporción en

el mesencéfalo, estructuras límbicas, cerebelo, diencéfalo y corteza cerebral. Con el aumento de las concentraciones intracelulares de calcio, se sintetiza la anandamida y se libera en el espacio intersináptico, lo que estimula los receptores endocannabinoides; se degrada por hidrólisis mediada por la enzima hidrolasa para amidas de ácidos grasos (FAAH). La anandamida participa en la liberación de varios neurotransmisores, especialmente de los GABA y glutamato.

El otro ligando endógeno es el 2-araquidonil-glicerol, que fue identificado en 1995, el cual se encuentra localizado principalmente en el sistema nervioso central, con predominio en el tallo cerebral, hipocampo, médula espinal, cuerpo estriado y, en menor cantidad, en el mesencéfalo, corteza cerebral, cerebelo y diencéfalo (20,22).

Proceso de finalización de la señal biológica

La finalización de la activación de los receptores cannabinoides, se presenta cuando los ligandos cesan la activación al ser recaptados por un sistema transportador que se encuentra a nivel de la membrana plasmática. La existencia de este sistema transportador de recaptación de los ligandos endógenos no está comprobada hasta ahora, debido a que este transportador no ha podido ser aislado ni clonado (20).

Acciones de los cannabinoides sobre los sistemas orgánicos humanos

Los cannabinoides tienen acciones en múltiples órganos y sistemas orgánicos del ser humano. Las acciones que ejercen los cannabinoides sobre el organismo dependen de varios factores, entre los que se encuentran:

- **Tiempo de consumo:** en este caso, según si el consumo es agudo o crónico, los efectos serán diferentes. En general, cuando el consumo es crónico los mecanismos de acción y los efectos derivados de ello son de tipo irreversible.
- **Patrón de consumo:** en este caso se tienen en cuenta la frecuencia de consumo y la cantidad de sustancia consumida en una sola sección.
- **Antecedentes médicos:** especialmente en los efectos en la esfera mental, como las alteraciones psiquiátricas; es pertinente tener en cuenta los antecedentes de patología mental y la propensión genética a desarrollar psicosis.

A continuación se listan (tabla 1) y describen los principales mecanismos de acción ejercidos por los cannabinoides en los diferentes sistemas orgánicos.

Tabla 1. Mecanismos de acción biológica de los cannabinoides

Sistema orgánico	Mecanismo de acción
Sistema mental	<ul style="list-style-type: none"> • 'Neuroadaptación' producida por el consumo prolongado que generan la tolerancia y dependencia a la sustancia. • Parece tener un papel precipitante en el desarrollo de psicosis en algunas personas con predisposición genética previa al consumo. • Trastornos como depresión, trastorno bipolar y trastorno por ansiedad, guardan relación con el uso de <i>cannabis</i> y su progresión a trastornos por consumo, como la dependencia y abuso. • Actúa como estresor químico que precipita la aparición de síntomas de ansiedad. • El consumo crónico de <i>cannabis</i> se relaciona con aparición del síndrome amotivacional.
Sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> • Puede producir el fenómeno de hipofrontalidad, que conduce al establecimiento del hábito por reducción de la dopamina en la corteza prefrontal. • Alteración en el funcionamiento de la memoria, especialmente en la memoria reciente, en la memoria de reconocimiento, en el cálculo aritmético y en funciones relacionadas con el lóbulo frontal (estrategias de planificación y organización). • Actividad cerebelosa basal menor entre los consumidores crónicos. • Déficit de atención provocado por el aumento en la competición de intrusiones de asociaciones irrelevantes.
Sistema endocrino	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). • Estimula la producción de andrógenos como la dehidroepiandrosterona y androstenediona. • Reduce la liberación de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y disminuye los niveles plasmáticos de T3 y T4. • En la mujer disminuye la secreción de las hormonas folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y la hormona prolactina. • En el hombre disminuye el peso corporal y el volumen de los testículos, aumenta el tiempo de latencia hasta la cópula y la eyaculación.
Sistema inmunológico	<ul style="list-style-type: none"> • Acción inmunodepresora que presenta un riesgo de hacer al individuo consumidor más susceptible a la adquisición de infecciones. • Disminución de la respuesta inflamatoria que sucede por la activación de la fosfolipasa A2 y reducción de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos; aumento de la concentración de lipocortinas. • Afectación de las funciones de las células inmunes, incluyendo linfocitos B, granulocitos, linfocitos T, macrófagos y células Killer.

Sistema endocrino

Los cannabinoides presentan varias acciones sobre el sistema endocrino, dentro de las cuales se pueden señalar:

- Estimulan la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) secretada por la hipófisis. La función principal de esta hormona es estimular la secreción de los glucocorticoides cortisol y corticosterona. Los glucocorticoides son necesarios para que el organismo resista situaciones de estrés. Una de sus principales acciones es estimular la gluconeogénesis en hígado y riñón, y tienen un efecto antiinsulina; estas dos acciones producen una elevación de la glucemia. En consumo crónico de *cannabis* existe un riesgo aumentado de aparición de diabetes tipo II. En situaciones de hipersecreción de corticoides, como en el caso de un consumo continuado y con altas cantidades de *cannabis*, se produce un estado de euforia y puede llegar a producirse un trastorno psicótico franco.
- Estimulan la producción de andrógenos como la dehidroepiandrosterona y androstenediona. La dehidroepiandrosterona es un andrógeno de acción débil sintetizado en la capa reticular de la corteza suprarrenal, la cual es fuente importante de andrógenos en la mujer, y en el hombre es fuente de estrógenos. Es importante durante el desarrollo fetal y puberal para la expresión de los caracteres sexuales secundarios. Sus acciones son antidepressivas, al ser antagonista del cortisol y mejorar el estado de ánimo (27). De otra parte, la androstenediona es una hormona esteroide producida en las glándulas suprarrenales y en las gónadas, como un intermediario para producir el andrógeno testosterona y los estrógenos estrona y estradiol. En las mujeres, la función de la androstenediona es participar en la producción de la testosterona en mujeres.
- Reducen la liberación de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y disminuyen los niveles plasmáticos de T3 y T4. Estas hormonas tiroideas contienen yodo con actividad biológica, cuya función es participar en el desarrollo normal del sistema nervioso central y ejercen un papel en la conservación de la homeostasis metabólica, al afectar la función de casi todos los sistemas; por tanto, el consumo de marihuana interfiere estas funciones de las hormonas tiroideas, lo que lleva al individuo a “enlentecer” muchas de sus actividades cotidianas (20, 28).
- El tetrahidrocannabinol en las mujeres produce una disminución de la secreción de las hormonas folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH), las cuales se encargan de coordinar la función del ovario; adicionalmente,

produce una disminución en la secreción de la hormona prolactina, la cual se encarga de estimular el crecimiento mamario y la producción de leche materna. De acuerdo con esta acción del tetrahidrocannabinol, en general las funciones de la ovulación, el crecimiento mamario y la producción de leche materna se encuentran disminuidas en mujeres consumidoras de *cannabis* (29).

- En el hombre, el tetrahidrocannabinol disminuye el peso corporal y el volumen de los testículos, aumenta el tiempo de latencia hasta la cópula y la eyaculación (20).

Sistema nervioso central

Los mecanismos de acción de los cannabinoides sobre el sistema nervioso central se pueden dividir en dos: acciones neuropsicológicas y acciones neurológicas:

- El consumo crónico de *cannabis* puede producir el fenómeno de hipofrontalidad, que conduce al establecimiento del hábito tóxico por reducción de la dopamina en la corteza prefrontal. Los síntomas disejecutivos que caracterizan la hipofrontalidad se refieren, en este contexto, a conductas de impulsividad, persistencia, reiteración y falta de extinción de la conducta (30).
- En relación con el funcionamiento cognitivo, el efecto conductual provocado por el *cannabis* que se relaciona con más frecuencia es la alteración en el funcionamiento de la memoria, especialmente en la memoria reciente, en la memoria de reconocimiento (frecuencia elevada de errores por intrusión), en el cálculo aritmético y en funciones relacionadas con el lóbulo frontal (estrategias de planificación y organización). Otro aspecto que ha sido estudiado es el flujo sanguíneo cerebral, que es buen indicador de la actividad cerebral, y los resultados muestran niveles basales de flujo cerebral menores en consumidores en comparación con grupos control. También se ha utilizado la PET en diversos estudios, y han dado resultados disímiles; algunos estudios han mostrado una actividad cerebelosa basal menor entre los consumidores crónicos, mientras que otros estudios han encontrado aumento de la actividad en diversas áreas cerebrales tras consumo de tetrahidrocannabinol. La explicación para este deterioro parece ser el déficit de atención provocado por el aumento en la competición de intrusiones de asociaciones irrelevantes. En la actualidad no hay consenso en cuanto a si estas alteraciones son reversibles o no (31, 32, 33, 34).

Sistema mental

- La tolerancia y dependencia de *cannabis* se explican por la 'neuroadaptación' producida por el consumo prolongado. El consumo de tetrahidrocannabinol aumenta la concentración de dopamina en el área tegmental ventral y en el núcleo accumbens, que están implicadas en la vía mesolímbica-mesocortical responsable de la adicción a sustancias psicoactivas, probablemente por inhibición de la neurotransmisión de ácido γ -aminobutírico (GABA), de forma que se crea un refuerzo positivo.
- En la esfera mental, el consumo de *cannabis* puede tener un papel precipitante en el desarrollo de psicosis en algunas personas; la explicación dada para este fenómeno se relaciona, en primer lugar, con una predisposición genética previa del consumidor, que se precipita con el uso de *cannabis*. En segundo lugar, se ha relacionado el tiempo de consumo; los diferentes estudios realizados han mostrado que un consumo de *cannabis* mayor de seis años, aumenta el riesgo de presentación de cuadros psicóticos. Existen evidencias de que el uso crónico de la droga duplica el riesgo de aparición de síntomas psicóticos y de esquizofrenia, aunque también se encuentran algunas referencias bibliográficas que mencionan que la posibilidad de desarrollo de esquizofrenia en consumidores de *cannabis* puede ser hasta seis veces más alta que en los que no consumen (35, 36, 37, 38, 39).
- Los resultados de un estudio realizado por Wittchen y col., indican que ciertas condiciones psicopatológicas, dentro de las que se incluyen la depresión, el trastorno bipolar y, en menor grado, el trastorno por ansiedad, guardan relación con el uso de *cannabis* y su progresión a trastornos por consumo, como la dependencia y abuso (40).
- La aparición de síntomas de ansiedad en estado de intoxicación por *cannabis*, se explica porque el tetrahidrocannabinol actúa como estresor químico. Teniendo en cuenta que el estrés agudo está asociado con la activación mesolímbico-cortical y dada la presencia abundante de receptores CB1 en estructuras límbicas, como el núcleo paraventricular del hipotálamo y el núcleo central de la amígdala, se puede inferir que la administración aguda de tetrahidrocannabinol puede desencadenar una respuesta comportamental similar al estrés, debido a que su captación por los receptores CB1 de estas regiones facilita la liberación de la hormona adrenocorticotropa implicada en la ansiedad (35).
- Otra de las patologías que ha sido relacionada con el consumo crónico de *cannabis* es el síndrome amotivacional. Las características clínicas de este

síndrome son apatía, desinterés, incapacidad de desarrollar planes futuros, empobrecimiento afectivo, indiferencia, tristeza, abandono del cuidado personal y disminución del impulso sexual. También en este síndrome se observan afectación psicomotora con disminución de los reflejos, lentitud de desplazamiento y reducción de los movimientos. Estas alteraciones afectan la vida ocupacional del individuo y producen un deterioro de las habilidades comunicativas y retraimiento social. Normalmente, el estado amotivacional persiste durante tiempo después del abandono del consumo de *cannabis*. Una de las posibles razones que explican este síndrome son las disfunciones en el circuito de la dopamina, que también parece estar relacionada con alteraciones en la cognición y la motivación, que forman parte de la sintomatología de varios trastornos, como el déficit de atención, la esquizofrenia, la depresión y la apatía (35).

Sistema inmunológico

Otra de las acciones de los glucocorticoides a tener en cuenta en el caso del consumo de *cannabis*, es la acción inmunodepresora, acción esta que puede tener beneficios terapéuticos en el tratamiento de diversas enfermedades crónicas inflamatorias, pero que también presenta un riesgo de hacer al individuo consumidor más susceptible a la adquisición de infecciones, por su efecto inmunodepresor.

La evidencia científica ha mostrado que varios cannabinoides, incluido el cannabinoide y los receptores CB2, afectan las funciones de las células inmunes, incluyendo linfocitos B, granulocitos, linfocitos T, macrófagos y células Killer. Esta acción inmunodepresora es explicada por la disminución de la respuesta inflamatoria que sucede por la activación de la fosfolipasa A2; adicionalmente, aumentan algunos fosfolípidos que reducen la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos y aumentan la concentración de lipocortinas que disminuyen la disponibilidad de sustratos para la fosfolipasa (41).

El sistema canabinoide participa en la regulación de la función microglial, lo que favorece la migración y regula la proliferación celular para limitar el proceso inflamatorio y prevenir la propagación y el daño celular. En situaciones de neuroinflamación, una de las primeras células en responder son las microgliales, que migran hacia los sitios del daño, donde se liberan citosinas proinflamatorias como la interleucina 1 β , la interleucina IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa, lo que estimula la activación de los leucocitos (22).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramos J. A., Fernández-Ruiz, J. J. (2000). "Uso de los cannabinoides a través de la historia". En: *Adicciones*.12:19-30.
2. Martínez García, Laymi., Tacoronte Morales, Juan Enrique., Núñez Figueredo, Yanier., Montalbán, Mayelin., Cabrera Suárez, Hirán Ramón. (2007). "Potencial terapéutico de los cannabinoides como neuroprotectores". En: *Revista Cubana de Farmacia*, Vol. 41 (3): 9-21.
3. Castellarte, S. L. (2003). "Cannabis y cannabinoides: farmacología, toxicología y potencial terapéutico". [s.l.], p. 537.
4. Gómez-Ruiz, M., Hernández, M., De Miguel, R., Ramos, J. A. (2007). "An overview on the biochemistry of the cannabinoid system". *Mol Neurobiol*, 36:3-14.
5. Martin, B. R., Mechoulam, R., Razdan, R. K. (1999). "Discovery and characterization of endogenous cannabinoids". En: *Lifesciences*. 65 (6-7):573-595.
6. Bello Gutiérrez, J., López de Cerian, Adela. (2001). "Etapas que caracterizan el fenómeno tóxico: fase de exposición y fase de toxicocinética". En: *Fundamentos de Ciencia Toxicológica*, Ediciones Díaz de Santos, pp. 53-74.
7. Repetto Jiménez, M., Repetto Kuhn, G. (2009). "Tránsito de los xenobióticos en el organismo-Toxicocinética". En: *Toxicología Fundamental*, Ediciones Díaz de Santos, 4ª edición, pp. 79-83.
8. Repetto Jiménez, M., Repetto Kuhn, G. (2009). "Tránsito de los xenobióticos en el organismo: cinética de la absorción- cinética de la distribución o transporte" En: *Toxicología Fundamental*, Ediciones Díaz de Santos, 4ª edición, pp. 85-94.
9. Repetto Jiménez, M., Repetto Kuhn, G. (2009). "Biotransformaciones de los tóxicos". En: *Toxicología Fundamental*, Ediciones Díaz de Santos, 4ª edición, pp. 118-141.
10. Fernández, J., Lorenzo, P., Leza, J. C., Lizasoain, I. (2009). "Cannabis-Farmacología". En: *Drogodependencias. Farmacología, patología, psicología, legislación*. Tercera edición. Editorial Médica Panamericana, pp. 303-314.

11. Córdoba Palacio, D. (2006). *Toxicología*. 5° edición. Unidad VII. farmacodependencia. Capítulo 79, *Marihuana. Manual Moderno*.
12. Carson R., Harris. (2008). *The Toxicology Handbook for Clinicians*. Primera edición. Capítulo 9 Drugs. Marihuana. Elsevier Masson.
13. Katzung Betram, G. (2007). *Farmacología básica y clínica*. 10° edición. Sección V. Fármacos que actúan en el sistema nervioso central. Capítulo 32. Drogas de abuso. Manual Moderno.
14. Schwoppe M., David, *et al.* (2011). Identification of Recent Cannabis Use: Whole-Blood and Plasma Free and Glucuronidated Cannabinoid Pharmacokinetics Following Controlled Smoked Cannabis Administration. *Clin Chem*. 57(10): 1406-1414.
15. Karschner L., Erin. *Et al.* (2011). Plasma Cannabinoid Pharmacokinetics Following Controlled Oral Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Oromucosal Cannabis Extract Administration. *Clin Chem*. 57(1): 66-75.
16. Di Marzo, V., Breivogel, C. S., Tao, Q., Bridgen, D. T., Razdan, R. K., Zimmer, A. M. *et al.* (2000). "Levels, metabolism and pharmacological activity of anandamide in CB1, cannabinoid receptor knock-out mice: evidence for non CB1, nor CB2 receptor mediated actions of anandamide in mouse brain". *J. Neurochem*; 75: 2434-44.
17. Hunault C., Claudine, *et al.* (2010). Disposition of smoked cannabis with high Δ^9 - tetrahydrocannabinol content: A kinetic model. *Toxicology and Applied Pharmacology* 246: 148-153.
18. Barile A., Frank. (2005). *Clinical Toxicology. Principles and Mechanisms*. Part II. Toxicity of Therapeutic Agents. Chapter 14. Hallucinogenic Agents. Marijuana. CRC Press.
19. Goldfrank, L.R. *et al.* (2007). *Manual of Toxicologic Emergencies*. 8th Edition. Part C. The clinical basis of medical toxicology. Substances of abuse. Cannabinoids. McGraw-Hill.
20. Fernández, J., Lorenzo, P., Leza, J. C., Lizasoain, I. (2009). "Mecanismos de acción de los cannabinoides: el descubrimiento del sistema canabinoide endógeno". En: *Drogodependencias. Farmacología, patología, psicología, legislación*. Tercera edición. Editorial Médica Panamericana, pp. 315-326.

21. Tacoronte Morales, Juan E., Núñez Figueredo, Yanier, Montalbán, Mayelin, Martínez García, Laymi, Cabrera Suárez, Hirán, Mesa Díaz, Juan, Tiomno Tiomnova, Olinka. (2008). "Canabinoides análogos y perspectivas terapéuticas II". En: *Revista Cubana de Farmacia*, Vol. 42 (3): 21-34.
22. Mestre, L., Correa, F., Docagne, F., Clemente, D., Ortega-Gutiérrez, S., Arévalo-Martín, A., Molina-Holgado, E., Borrell, J., Guaza, C. (2006). "El sistema cannabinoide en situaciones de neuroinflamación: perspectivas terapéuticas en la esclerosis múltiple". En: *Rev. Neurol*; 43 (9): 541-548.
23. Yamaori Satoshi *et al.* (2012). Comparison in the in vitro inhibitory effects of major phytocannabinoids and polycyclic aromatic hydrocarbons contained in marijuana smoke on cytochrome P450 2C9 activity. *Drug Metab. Pharmacokinetic*. 27 (3): 294- 300.
24. Di Marzo, V., Blumberg, P. M., Szallasi, A. (2002). "Endovanilloidsignalling in pain". *CurrOpinNeurobiol*; 12: 372-9.
25. Lange, J. M., Kruse, C. (2005). "Medicinal chemistry strategies to CB1 cannabinoid receptors ligands". En: *Drugs Discovery Today*. 10 (10):693-702.
26. Hormona corticotropina. Documento internet, disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003695.htm>. Consultado el 10/08/2013.
27. Schulman, Robert, Dean, Carolyn. (2007). "DHEA (Dehydroepiandrosterone) is a common hormone produced in the adrenal glands, the gonads, and the brain". En: *Solve It With Supplements*. New York City: Rodale, Inc. p. 100.
28. Hormona liberadora de tirotropina. Documento internet, disponible en: www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/TRH.htm Consultado el 10/08/2013.
29. Prolactina. Documento internet, consultado el 10/08/2013. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003718.htm>
30. Tziraki, Sofía. (2012). "Trastornos mentales y afectación neuropsicológica relacionados con el uso crónico de cannabis". En: *Rev. Neurol*; 54 (12): 750-760.
31. Núñez-Domínguez, L. A. (2001). "Deterioro cognitivo tras consumo de cannabis". *Rev. Neurol*; 33 (5): 482-486.

32. Ray, R., Prabhu, G. G., Mohan, D., Nath, L. M., Nekki, J. S. (1978). The association between chronic cannabis use and cognitive functions. *Drug Alcohol Depend*; 3: 3658.
33. Varma, V. J., Malhotra, A. K., Dang, R., Nehra, R. (1988). Cannabis and cognitive functions: a prospective study. *Drug Alcohol Depend*, 21:147-52.
34. Schwartz, R. H., Gruenewald, P. J., Klitzner, M., Fedio, P. (1989). Shortterm memory impairment in cannabis-dependent adolescents. *Am J Dis Child*;143: 12149.
35. Tziraki, Sofia. (2012). "Trastornos mentales y afectación neuropsicológica relacionados con el uso crónico de cannabis". En: *Rev. Neurol*; 54 (12): 750-760.
36. DeLisi, L. E. (2008). "The effect of cannabis on the brain: can it cause brain anomalies that lead to increased risk for schizophrenia?". *Curr Opin Psychiatry*; 21: 140-50.
37. Corcoran, C. M., Kimhy, D., Stanford, A., Khan, S., Walsh, J., Thompson, J. et al. (2008). "Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis". *Schizophr Res*; 106: 286-93.
38. Large, M., Sharma, S., Compton, M. T., Slade, T., Nielssen, O. (2011). "Cannabis use and earlier onset of psychosis. A systematic meta-analysis". *Arch Gen Psychiatry*; 68: 555-6.
39. McGrath, J., Welham, J., Scott, J., Varghese, D., Degenhardt, L., Hayatbakhsh, M. R. et al. (2010). "Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults". *Arch Gen Psychiatry*; 67: 440-7.
40. Wittchen, H. U., Frohlich, C., Behrendt, S., Gunther, A., Rehm, J., Zimmermann, P. et al. (2007). "Cannabis use and cannabis use disorders and their relationship to mental disorders: a 10-year prospective-longitudinal community study in adolescents". *Drug Alcohol Depend* ; 88 (Suppl. 1): S60-70.
41. Klein, Thomas, Cabral, Guy. (2006). "Cannabinoid-Induced Immune Suppression and Modulation of Antigen-Presenting Cells". *J NeuroimmunePharmacol*; 1: 50-64.
42. Tanasescu, R., Constantinescu, C. S. (2010). "Cannabinoids and the immune system: An overview". *Immunobiology* 215 588-597.

ESTUDIOS DE TOXICIDAD Y EFECTOS ADVERSOS DEL CANNABIS Y SUS DERIVADOS

Juan Sebastián Sabogal Carmona

Julián Herney Pulido Vargas

El interés por conocer el posible daño asociado al consumo de *cannabis* y sus productos derivados viene de años atrás. Los primeros estudios se reportan hacia 1940 y han aumentado con el paso del tiempo; sin embargo, estos estudios son insuficientes pues diversos factores llevan a una variabilidad en los resultados. Por ejemplo, factores genéticos, ambientales y sociales, los cuales son determinantes en la aparición de efectos tras la exposición a *cannabis* en humanos; existe una gran heterogeneidad con respecto a la dosis administrada, tiempo y frecuencia de administración, vía y, en particular, los antecedentes de consumo de drogas que podrían dar lugar a efectos de abstinencia o tolerancia (1).

En comparación con el tetrahidrocanabinol (THC) la afinidad de los cannabinoides sintéticos es 4 veces mayor por el receptor CB1 y 10 veces más en el receptor CB2. Esta diferencia en la afinidad puede contribuir a una variación de los efectos clínicos, incluyendo los adversos, de los cannabinoides sintéticos. Estos efectos clínicos también podrían ser modificados por otros agentes en la marihuana u otras sustancias que son añadidas a los cannabinoides sintéticos (2).

En este capítulo se pretende otorgar un panorama de los diferentes estudios en animales y epidemiológicos que se han realizado con el fin de presentar los posibles efectos dañinos tras el consumo de *cannabis* y sus derivados. Se muestran, entonces, los efectos tóxicos documentados a nivel psiquiátrico, cardiovascular, reproductivo, pulmonar y sobre la letalidad, entre otros. Finalmente, se presentan los efectos adversos (nocivos y no deseados) que

han sido reportados en diferentes programas de farmacovigilancia cuando se utiliza el *cannabis* o sus derivados en terapéutica.

Diversos estudios señalan que el consumo de *cannabis* duplica el riesgo de aparición de desorden bipolar y esquizofrenia. En una revisión realizada por Leweke y Koethe, se describieron disturbios específicos del pensamiento, alteraciones perceptuales y delirios tras la administración de un extracto estandarizado de *cannabis sativa*, dentro de estos efectos reportan depresión mayor o ansiedad, cambios cognitivos y comportamentales. Otros estudios utilizaron D9-THC sintético para inducir psicosis; se observaron tanto alteraciones de la percepción como síntomas esquizoides transitorios y cognitivos tras administración oral o endovenosa. Sin embargo, se hace evidente que aún se requieren estudios clínicos y experimentales para aclarar el papel fisiopatológico del sistema endocanabinoide en esquizofrenia y diversas condiciones neuropsiquiátricas(3).

En cuanto al uso de *cannabis* para trastornos bipolares y depresión mayor existe evidencia mixta, un estudio muestra que el consumo de *cannabis* en las niñas menores de 15 años elevó significativamente el riesgo de suicidio en los 15 años siguientes. La ira e irritabilidad, ansiedad y nerviosismo, inquietud, pérdida de peso, dificultad para dormir y sueños extraños son frecuentemente reportados tras el retiro del uso de la marihuana (1).

El uso crónico de *cannabis* se ha relacionado, además, con déficits en la cognición, particularmente la memoria y el funcionamiento normal de las estructuras cerebrales sensibles a los cannabinoides. Battisti y colaboradores examinaron la capacidad para inhibir una respuesta de lectura automática y determinar la capacidad de resolución de conflictos mediante una prueba Stroop, planteando dos escenarios: incongruencias, por ejemplo, "rojo" escrito con color verde, y congruencias, por ejemplo, verde escrito con color verde. Se encontró que en consumidores crónicos de *cannabis* se ve afectada la capacidad del cerebro para responder de manera óptima en presencia de eventos que requieren resolución de conflictos (4). Los estudios muestran que el *cannabis* causa una alteración de la atención transitoria que es evidente a los 7 días de haber consumido, pero que desaparece a los 28 días. Sin embargo, aún no está claro que el consumo de marihuana afecte la atención específicamente, al estar relacionada con otros procesos neurocognitivos (5).

En otro estudio de casos y controles, con voluntarios consumidores de marihuana y no consumidores, realizado para medir el impacto de la marihuana en las habilidades básicas de la memoria a corto plazo, se encontró una asociación consistente entre ser usuario de la sustancia y una interrupción en las

capacidades de las diferentes vías de la memoria, deficiencias en pruebas de habilidades matemáticas y de expresión verbal en consumidores crónicos. Sin embargo, en consumidores menos frecuentes no se encontró asociación entre el consumo de la sustancia y deficiencias en memoria (5).

Además de los trastornos neuropsiquiátricos, se asocia el consumo de marihuana a un aumento en el riesgo de sufrir infarto agudo de miocardio y enfermedades cardiovasculares (6).

El consumo de marihuana puede conducir a una profunda taquicardia sinusal y latidos ventriculares prematuros frecuentes. En una revisión realizada por Aryana y Williams se cita un estudio de Petronis y colaboradores, donde por medio de un estudio de casos y controles emparejados por edad se obtuvo un riesgo relativo de 2,2 (NC del 95% IC = 1,6 a 3,3) para presentar palpitaciones. En la revisión se muestran, adicionalmente, los resultados de un estudio realizado en Noruega, en el cual se encontró que el THC era la única droga en muestras de suero post mórtem de seis adultos jóvenes por muerte súbita poco después del uso de *cannabis*. Esta observación fue de las primeras en sugerir que la marihuana puede estar relacionada con la incidencia de taquiarritmias ventriculares en ciertos pacientes (7).

En pacientes examinados con angiografía coronaria se demostró que el tiempo de ejercicio hasta el inicio de la angina de pecho fue marcadamente disminuido tras fumar un solo cigarrillo de marihuana, en comparación con un placebo (48% vs. 9%). La evidencia implica a la marihuana como un disparador de infarto de miocardio; sin embargo, se informó, mediante un estudio epidemiológico realizado por Mittleman y colaboradores, que 124 pacientes ingresaron por infarto agudo de miocardio tras consumo de marihuana. Asimismo, los autores llegaron a la conclusión de que el elevado riesgo asociado con fumar marihuana parece ser de corta duración y desvanece rápidamente más allá de la primera hora. Friedman y colaboradores realizaron un estudio en perros, administrándoles THC a dosis de 0,25 y 0,1 mg/kg, lo que resultó en una reducción de la frecuencia cardíaca máxima de 48 y 41%, respectivamente (8).

En 1971 Forney realizó una revisión sobre algunos de los estudios animales hechos hasta el momento, en la cual expone dos trabajos desarrollados por Philips, en el primero evaluó la toxicidad aguda en ratas tras administrar THC por vía intravenosa, intraperitoneal e intragástrica; las dosis letales de 50 mg/kg fueron 424, 455 y 481 respectivamente, los efectos más comunes fueron ataxia y disnea tras la administración de THC, las muertes se produjeron por depresión respiratoria. El examen post mórtem reveló que los pulmones de todos los animales se encontraban congestionados y edematosos. En

el segundo estudio se administró THC vía intraperitoneal por 30 días, con dosis de 0 a 30 mg/kg, los animales continuaron con hipersensibilidad a los estímulos externos para aproximadamente 0,5 horas después de la inyección, período seguido por ataxia, lagrimeo, diarrea y depresión. Durante los últimos 10 días del experimento, los síntomas eran más intensos en comparación con los primeros días (9).

Forney muestra también los resultados obtenidos por Milzof en 1971 en donde se estudió el efecto del THC sobre la frecuencia cardiaca, ritmo respiratorio y temperatura corporal en ratas anestesiadas con uretano después de dosis de 0,625 a 10 mg/kg, y se observó una disminución en todos los parámetros medidos. Manno realizó infusiones de 0,1 a 4 µg de THC por un período de 3 minutos a corazones aislados de rata, y observó que, conforme se aumentó la dosis, la presión de perfusión también aumentó (vasoconstricción), pero la fuerza de contracción disminuyó, que con el paso del tiempo regresaban a los niveles de control, excepto con la dosis más alta (9).

Duane en 1972 llevó a cabo un estudio en ratones albinos suizos, distribuidos en dos grupos según la forma de vivienda, unos aislados y los otros en agregación, donde administraba de manera intraperitoneal delta 1-THC en un vehículo de solución salina, tween 80 y propilenglicol, y observó un efecto letal hasta 48 horas después de la administración; la DL 50 fue de 519,0 mg/kg para el grupo agregado y 270,0 mg/kg para el grupo de ratones aislados. Duane explica este fenómeno debido a la hipotermia que presentan los ratones antes de morir, la cual disminuye los agregados debido al "efecto acurrucado" (10).

Los estudios en animales sugieren que el consumo crónico de *cannabis* puede producir tolerancia cruzada para los efectos deteriorantes del alcohol, pero los datos de apoyo en los seres humanos son escasos. En Frankfurt, Alemania, se diseñó un estudio de doble ciego a diferentes concentraciones de alcohol y THC, el cual pretendía evaluar la tolerancia y tolerancia cruzada a los efectos neurocognitivos de THC y alcohol, en los grandes consumidores de *cannabis*, los cuales no desarrollaron tolerancia cruzada a los efectos deteriorantes del alcohol y la presencia de este último potenció los efectos del THC, incluso de forma selectiva sobre las medidas de atención dividida (11).

Tanto la Sociedad Torácica de Australia y Nueva Zelanda y la Fundación Pulmonar Británica han publicado importantes declaraciones en los últimos años, donde se reconocen los efectos del *cannabis* en los pulmones. Este se fuma diferente del tabaco. Normalmente, los usuarios inhalan de forma profunda a un aliento máximo y luego retienen el humo en los pulmones, lo cual genera mayores presiones durante la contención de la respiración y la expiración. El

humo del *cannabis* estimula la inflamación en las vías respiratorias, por lo que su uso a largo plazo se asocia con el desarrollo de bronquitis crónica. Un estudio en Nueva Zelanda demostró gran inflamación de las vías respiratorias, con obstrucción e hiperinflación, pero fue rara vez asociada con enfisema macroscópico, con una dosis equivalente a 2,5 a 5 cigarrillos (12).

Aldington y colaboradores realizan un estudio en el que se ha identificado la naturaleza, magnitud y efectos de fumar *cannabis* sobre la estructura de las vías respiratorias, la función y los síntomas. Fumar presentó una baja asociación con el desarrollo de enfisema macroscópico; sin embargo, se asocia a un deterioro de la función de las vías respiratorias, lo que resulta en la obstrucción del flujo de aire e hiperinflación (13).

Legattor y Zimmerman, citados en una revisión presentada por Marselos y Karamanakos en 1999, reúnen una serie de experimentos animales donde se evalúa la mutagenicidad asociada al consumo de marihuana sin encontrar efectos; también Dalterio y Zimmerman son citados, donde reportan anomalías en los espermatozoides primarios tras la administración por 5 días de THC, cannabinoles o canabidiol. Lo cual contrasta con estudios de casos y controles en humanos, donde se sugiere la aparición de anomalías a nivel cromosomal; sin embargo, los resultados no son contundentes (14).

Algunos autores manifiestan que el uso crónico de marihuana puede resultar en la inhibición de la secreción de hormonas reproductivas, lo que causa impotencia en hombres e irregularidades menstruales en mujeres (15).

Algunos estudios demuestran que la exposición materna a *cannabis* conlleva a alteraciones cognitivas y del desempeño en los hijos, y sugieren que los cambios en la neurotransmisión glutamatergica podrían ser responsables de estos efectos. Los cannabinoides modulan la liberación de varios neurotransmisores implicados en el control de las emociones, como la serotonina, la dopamina. Los estudios realizados a consumidores revelan una amplia variedad de emociones subjetivas; los estudios clínicos han demostrado que la exposición prenatal al *cannabis* durante el primer y el tercer trimestre predice significativamente un aumento en los niveles de ansiedad y síntomas depresivos en niños de 10 años de edad (16).

Los estudios más recientes están de acuerdo con este informe anterior, lo que demuestra cómo las ratas expuestas a cannabinoides durante el embarazo y/o lactancia se caracterizan por presentar hiperactividad motora en la infancia y la adolescencia, pero no en la edad adulta. A pesar de que algunos estudios muestran datos contradictorios, es importante tener en cuenta que

la administración materna de dosis bajas de cannabinoides parecía ser más eficaz en la inducción de cambios temporales en la actividad locomotora en lactantes y crías jóvenes (16).

Existen pruebas mediante estudios animales que muestran que los cannabinoides son neuroteratogénicos. En un estudio realizado en roedores por Campolongo y colaboradores, se demostró que la exposición materna, incluso a dosis bajas de cannabinoides, se refleja en la actividad locomotora atípica, el deterioro cognoscitivo, comportamiento emocional alterado y aumento de la sensibilidad a drogas de abuso en las crías de roedores adultos; hallazgos que están en consonancia con informes de estudios clínicos donde se evidencia hiperactividad, trastornos cognitivos y alteraciones emocionales en los seres humanos expuestos in útero a *cannabis* (16).

Con el fin de evaluar el comportamiento y desarrollo de la descendencia, el estudio de Borgen, Davis y Pace utilizó la administración prenatal de una dosis de 10 mg/kg de THC suspendido con polivinil-pirrolidona en solución salina, por vía subcutánea en la parte posterior del cuello, en ratas wistar embarazadas en los días 10 a 12 de la gestación. Observaron alteraciones en el desarrollo físico, evidenciado en la demora en la erupción de los incisivos superiores y un déficit en las actividades exploratorias, los cuales no se asocian a un déficit de atención posnatal (17).

Existen, además, sospechas de efectos tóxicos a nivel de otros sistemas, como se evidencia en un estudio de cohortes prospectivo desarrollado por Murray y colaboradores en Nueva Zelanda, donde se involucraron 903 personas y después de controlar el consumo de tabaco y otros factores de confusión se asoció fuertemente el consumo regular de *cannabis* con la prevalencia e incidencia de la pérdida de inserción periodontal; es decir, un daño a los tejidos que sostienen los dientes, para la cual se encontró una asociación de tipo causal (18).

Otros efectos físicos del consumo de *cannabis* incluyen deterioro del equilibrio, inyección conjuntival, incremento de la frecuencia cardiaca, hipotensión ortostática, vasoconstricción periférica. Los consumidores crónicos de *cannabis* pueden experimentar el síndrome amotivacional, en el cual la apatía, falta de energía y pérdida de motivación persisten por días (15).

Para la identificación de efectos tóxicos asociados al consumo de cannabinoides es necesario apoyarse en los efectos adversos reportados tras el uso de *cannabis* medicinal, obtenidos a través de programas de farmacovigilancia de entidades reconocidas del ámbito internacional; dentro de estas se encuen-

tra el Centro de Vigilancia Uppsala (UMC), donde se ejecuta un programa de la OMS para la vigilancia farmacéutica internacional en pro del uso seguro y eficaz de medicamentos en todas partes del mundo, mediante la detección y análisis de reacciones adversas a medicamentos. Adicionalmente, el UMC ha emprendido un proyecto con el objetivo de la consecución mundial de una estandarización para los medicamentos a base de productos herbales. Según la base de datos de la OMS, para diciembre de 2010 se reportaron 12.679 sospechas de casos de efectos adversos por uso de sustancias herbales, dentro de las cuales 1.057 se atribuyen al uso de *cannabis sativa*, ubicándose en el primer lugar de los productos herbales con mayor número de reportes de eventos adversos a medicamentos (19).

Existen centros nacionales de farmacovigilancia, como el Health-Canada, departamento federal responsable de ayudar a la gente a mantener y mejorar su salud, donde se provee una descripción general de Salud Pública del Canadá. Cuenta con el programa de acceso médico a marihuana medicinal, establece criterios de autorización de producción, venta y transporte del producto, adicionalmente cuenta con una base de datos sobre la vigilancia de reacciones adversas. Para *cannabis* aparecen 25 reportes de presuntas reacciones adversas (tabla 1), siendo la primera en el año 2000 y la última en el 2012. Dentro de los efectos más reportados se encuentran dolor abdominal, depresión, agitación, abuso de la sustancia y dependencia, en personas con un rango de edad de entre 15 y 51 años, la mayoría de ellos hombres (20).

En Australia la TGA (administración de productos terapéuticos) es la autoridad reguladora encargada de la evaluación y seguimiento terapéutico, la cual cuenta con un sistema de reporte de eventos adversos asociado a medicamentos. Para el *cannabis* se reportan 63 casos (tabla 2), de los cuales 4 culminaron en muerte del paciente. El mayor número de reportes refieren desórdenes psiquiátricos como agresividad, ideas suicidas, desórdenes psicóticos, alucinaciones, confusión, paranoia, depresión y despersonalización, seguidos de efectos a nivel del sistema nervioso como acatisia, pérdida de conciencia, parestesia, migraña y distonia, además de desórdenes gastrointestinales, respiratorios y vasculares (21).

El propósito del Programa de Vigilancia Canadiense y del TGA es detectar posibles señales de reacciones adversas asociadas con los productos de la salud; sin embargo, la interpretación de estos datos cuenta con una serie de limitaciones, por una parte presenta un subregistro debido a que los reportes se generan de manera voluntaria y subjetiva, la inclusión de una reacción particular no significa necesariamente que fue causado por el producto

presunto, de tal manera que no se pueden establecer índices de incidencia, asociaciones de tipo causal o la gravedad de los eventos (20, 21).

Aún se requieren más estudios que permitan describir los efectos tóxicos producidos por el consumo de *cannabis* y sus derivados, la mayoría de las investigaciones son en ratas o estudios epidemiológicos con un nivel de evidencia bajo, lo anterior sumado a la condición de ilegalidad de su uso, que no permite un adecuado control médico o el posible establecimiento de relación causal, en adición a la gran variabilidad en la composición de las diferentes variedades de *cannabis* y sus derivados que dificulta el establecimiento de una relación causal contundente entre su consumo y la aparición de un efecto adverso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schierenbeck, T., Riemann, D., Berger, M., Hornyak, M. (2008). Effect of illicit recreational drugs upon sleep: cocaine, ecstasy and marijuana. *Sleep medicine reviews* [Internet]. Octubre; 12(5):381-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18313952>.
2. Forrester, M. B., Kleinschmidt, K., Schwarz, E., Young, A. (2012). Synthetic cannabinoid and marijuana exposures reported to poison centers. *Human & experimental toxicology* [Internet]. Octubre; 31(10):1006-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22859662>.
3. Leweke, F. M., Koethe, D. (2008). Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addiction biology* [Internet]. Junio; 13(2):264-75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18482435>.
4. Battisti, R. A., Roodenrys, S., Johnstone, S. J., Pesa, N., Hermens, D. F., Solowij, N. (2010). Chronic cannabis users show altered neurophysiological functioning on Stroop task conflict resolution. *Psychopharmacology* [Internet]. Diciembre; 212(4):613-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20721538>.
5. Torres, G., Fiestas, F. (2012). Efectos de la marihuana en la cognición: effects of marijuana on cognition: a review from the neurobiological perspective. 29(1):127-35.
6. Hill, S. L., Thomas, S. H. L. (2009). What's new in... Toxicity of drugs of abuse. *Medicine* [Internet]. Noviembre; 37(11):621-6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357303909002497>.

7. Aryana, A., Williams, M. A. (2007). Marijuana as a trigger of cardiovascular events: speculation or scientific certainty? *International Journal of Cardiology* [Internet]. Mayo 31; 118(2):141-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005273>.
8. Friedman, E., Gershon, S., Hine, B., Torrelío, M. (1977). Cardiovascular effects of delta9-tetrahydrocannabinol in conscious and anaesthetized dogs. *British Journal of Pharmacology* [Internet]. Abril; 59(4):561-3. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1667768&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Forney, B. (1971). Toxicology of marihuana. *Pharmacology calreviews*; (4):279-84.
10. Sofia, R. D. (1972). The lethal effects of a 1 -tetrahydrocannabinol in aggregated and isolated mice following single dose administration. *European Journal of Pharmacology*; 20:139-42.
11. Ramaekers, J. G., Theunissen, E. L., De Brouwer, M., Toennes, S. W., Moeller, M. R., Kauert, G. (2011). Tolerance and cross-tolerance to neurocognitive effects of THC and alcohol in heavy cannabis users. *Psychopharmacology* [Internet]. Marzo; 214(2):391-401 Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3045517&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Reece, A. S. (2009). Chronic toxicology of cannabis. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)* [Internet]. Julio; 47(6):517-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19586351>.
13. Aldington, S., Williams, M., Nowitz, M., Weatherall, M., Pritchard, A., McNaughton, A. *et al.* (2007). Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax* [Internet]. Diciembre; 62(12):1058-63. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2094297&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Marselos, M., Karamanakos, P. (1999). Mutagenicity, developmental toxicity and carcinogenicity of cannabis. *Addictionbiology*; 4, 5-12.
15. Benowitz, N. (1998). "Medical complication of drug abuse". En: Karch, S. *Drug Abuse Handbook*. Capítulo 8. CRC Press. ISBN 0-8493-2637-0, p. 567.

16. Campolongo, P., Trezza, V., Ratano, P., Palmery, M., Cuomo, V. (2011). Developmental consequences of perinatal cannabis exposure: behavioral and neuroendocrine effects in adult rodents. *Psychopharmacology* [Internet]. Marzo; 214(1):5-15. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3045519&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Borgen, L. A. (1973). Effects of Prenatal Zf -Tetrahydrocannabinol on the Development of Rat Offspringl. *Pharmacology, biochemistry and behavior*; 1:203-6.
18. Thomson, W. M., Poulton, R., Broadbent, J. M., Terrie, E., Caspi, A., Beck, J. D. *et al.* (2010). Cannabis smoking and periodontal disease among Young adults. *NIH public acces*; 299(5):525-31.
19. The Uppsala monitoring centre UMC. <http://www.who-umc.org/>
20. Health Canada. Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database. <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/arquery-recherchei/index-eng.jsp>
21. Therapeutic Goods Administration. Department of Health and Ageing. Australian Government. Database of Adverse Event Notifications-Medicines<http://www.tga.gov.au/DAEN/daen-entry.aspx>

POTENCIALES USOS TERAPÉUTICOS DEL CANNABIS Y SUS DERIVADOS

*Jairo Téllez M.
Francisco Puentes C.
Jairo Fernando Cepeda Díaz*

INTRODUCCIÓN

El conocimiento del cultivo del cáñamo se remonta a la China desde antes de la era cristiana, donde fueron descritas las primeras plantaciones.

Algunos autores, como Ernest L. Abel, profesor de Psicología, Obstetricia y Ginecología de la Universidad Wayne State en Detroit, en su libro *Marihuana: los primeros doce mil años*, señala la existencia de cultivos de *cannabis* desde hace aproximadamente 12.000 años (1).

Otros autores, como Antonio Escohotado, afirman que desde hace aproximadamente 4.000 años se describieron las primeras plantaciones, y que posteriormente se describieron cultivos en Turquestán, extendiéndose luego su conocimiento a la India, Medio Oriente y Europa (2). La planta llegó a América introducida por los españoles, en el siglo XVII, para ser usada como fibra de amarre por los buques españoles.

El astrofísico y astrónomo Carl Sagan, nacido en Nueva York (EE.UU.), afirmó que el cultivo del cáñamo pudo haber sido el inicio de la agricultura en el mundo.

El *cannabis* ha sido utilizado a través de la historia como fibra de uso manufacturero, como alimento para pequeños animales domésticos, como

incienso en ceremonias religiosas y por sus propiedades medicinales (3, 4). Los chinos la llegaron a considerar incluso con una planta “liberadora del pecado” (5).

Las primeras descripciones de sus usos medicinales datan de la farmacopea china, y en la India desde hace 3.000 y 2.000 años a.C., respectivamente, como útil en el tratamiento de la tos seca, la fiebre, el insomnio y para mejorar la concentración. En el brahmanismo y el budismo destacan propiedades del *cannabis* como un “agilizador” de la mente, virtudes para la meditación y como potenciador sexual; en la cultura china se consideraba que tenía potencialidades para facilitar la comunicación con los espíritus y aligerar el cuerpo, lo que facilitaba la meditación y la reflexión (4, 5, 6). Posteriormente, en 1964, cuando fue caracterizada químicamente la estructura del delta 9-tetrahidrocanabinol (Δ^9 THC), se inició la posibilidad de desarrollar en el laboratorio modificaciones en su estructura, y generar de esta manera moléculas sintéticas y variar las propiedades farmacológicas de la estructura original.

Sistema cannabinoide endógeno

Los cannabinoides endógenos, llamados también endocannabinoides, son pequeñas moléculas derivadas del ácido araquidónico: la anandamida (araquidonoetanolamida), el 2-araquinodilglicerol, el 2-araquidonil gliceril éter, el N-araquidonoil-dopamina (NADA) y el O-araquidonoil-etanolamina (OAE), o también llamado virodamina (8, 9).

Estas sustancias se producen dentro del organismo humano, al parecer en diversos tejidos como reacción adaptativa para restablecer la homeostasis normal cuando se ha producido una alteración aguda, y su función es activarlos receptores de los cannabinoides. Los dos endocannabinoides mejor estudiados hasta el momento son la anandamida y el 2-araquidonil glicerol.

De otra parte, los receptores de cannabinoides conocidos son el CB1 y CB2.

- Los receptores CB1 son abundantes en todo el sistema nervioso central, específicamente en los ganglios basales y en el sistema límbico, y son los responsables de las actividades psicotrópicas, también se encuentran en las terminaciones nerviosas, incluidas las áreas asociadas al movimiento.
- Los receptores de tipo 2 (CB2) se encuentran casi exclusivamente en el sistema inmunitario, con una gran cantidad en el bazo, y son responsables de la acción antiinflamatoria (10, 11).

Con el descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno y el desarrollo consiguiente de fármacos sintéticos derivados del *cannabis*, con aplicaciones específicas en la función de este sistema, los usos médicos tradicionales del *cannabis* natural comenzaron a disminuir en las últimas tres décadas a partir de la década de 1980 (7).

Fármacos cannabinoídes

Los efectos psicotrópicos de cannabinoídes agonistas y el estigma sociocultural del *cannabis* como droga de abuso han constituido una barrera para el desarrollo de investigaciones sobre el potencial terapéutico de estas sustancias.

En general, los estudios preclínicos y clínicos realizados, han mostrado evidencias en el sentido de que los cannabinoídes naturales y sintéticos ejercen efectos en diferentes sistemas orgánicos, lo que muestra un potencial terapéutico.

Específicamente, en el sistema nervioso central se ha señalado su potencial utilidad como agentes neuroprotectores a través de diferentes mecanismos, que incluyen la acción antioxidante y la disminución y bloqueo de la liberación de aminoácidos y mediadores de la inflamación. Los moduladores del sistema cannabinoide con potencial aplicación clínica en la neuroprotección incluyen agonistas y antagonistas del sistema de receptores CB1 y CB2, así como inhibidores de la degradación de endocannabinoídes. Los cannabinoídes han mostrado influir en la mejoría neurológica de lesiones por neurodegeneración crónica y aguda (12).

En general, los fármacos derivados del *cannabis* y que se han venido utilizando con aplicaciones terapéuticas, no tienen acción psicoactiva, o si está presente es en forma reducida, sino, por el contrario, tienen acción preferencialmente antiinflamatoria. Esta actividad farmacológica se ha logrado mediante la incorporación de tecnología farmacéutica (7, 8).

Martínez L. y otros, en su artículo sobre potencial terapéutico de los cannabinoídes como neuroprotectores (12), proponen la clasificación de los cannabinoídes en 5 categorías de estudio, de acuerdo con su origen ya sea natural o sintético (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los fármacos cannabinoides

Tipo de cannabinoide	Características
Cannabinoides naturales	Constituyen metabolitos secundarios generados biosintéticamente en la planta <i>cannabis sativa</i> L.
Cannabinoides naturales modificados	Son análogos estructurales de metabolitos de origen natural con potencial acción farmacológica por sus interacciones con receptores CB1 y CB2.
Cannabinoides sintéticos clásicos	Son moléculas de producción sintética que mantienen las estructuras cannabinoides naturales y sus átomos de oxígeno.
Cannabinoides sintéticos no clásicos	Son moléculas de producción sintética que reorganizan, adicionan o sustituyen moléculas con respecto a las estructuras prototipo de forma radical.
Cannabinoides endógenos o endocannabinoides	Constituyen precursores biosintéticos endógenos de liberación local.

Fuente: adaptada por los autores de referencia 12.

A continuación se realiza una descripción de los fármacos cannabinoides más conocidos que se han estudiado con posibles aplicaciones terapéuticas médicas, dentro de los que se encuentran los siguientes: Rimonabant, Dexanabinol, Levonantrol, Nabilona, Sativex, Cannabidiol, Tetrahidrocannabinol, Dronabinol y planta de *cannabis*, entre otros. También se revisa la evidencia médica observada con el uso terapéutico de *cannabis* propiamente dicha en estudios de experimentación animal y en ensayos clínicos controlados.

Rimonabant

Su nombre químico es N-piperino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida, es un antagonista de la neuroquinina-3 y un antagonista selectivo de los receptores CB1. Fue registrado inicialmente con el nombre comercial de Acomplia® por el laboratorio Sanofi-Aventis. También se comercializó con los nombres de Bethin, Monaslim, Remonabent, Riobant, Slimona, Rimoslim, Zimulti y Riomont (13).

En febrero de 2006 la United States Food and Drug Administration (FDA) aceptó la clasificación de Rimonabant en la New Drugs Application (NDA), como el primer agente de una nueva clase terapéutica conocida como "antagonistas cannabinoideos selectivos tipo I", para el tratamiento de la obesidad y la deshabituación al tabaco (14). El fundamento farmacológico para su aprobación, tanto en Estados Unidos como en Europa, se basó en su gran afinidad por el receptor CB1, siendo aproximadamente 1.000 veces mayor que por el receptor CB2 y que los estudios funcionales farmacológicos mostraron que era capaz de antagonizar efectos farmacológicos inducidos por agonistas de receptores cannabinoideos (15). Adicionalmente, que los estudios preclínicos y clínicos de fase II mostraron eficacia clínica sobre la deshabituación al tabaco y sobre la reducción de la ingesta de alimentos y del peso corporal (16, 17).

Como terapia para la reducción de peso, su uso se fundamentó en el bloqueo de los receptores CB1 en el tejido adiposo y en el cerebro, lo que afectó el balance energético, el metabolismo de la glucosa, lípidos, moduló la ingesta rica en azúcares y grasas, dio lugar a una pérdida de peso, reducción de la grasa abdominal en personas con sobrepeso u obesas y con dislipemia no tratada, y disminuyó los factores de riesgo cardiovasculares (17). Posteriormente se iniciaron estudios fase II, para su posible utilización en el tratamiento y prevención de las dependencias al alcohol, heroína y la misma marihuana (18).

El 13 de junio de 2007, el Comité Asesor de Medicamentos Metabólicos y Endocrinos de la FDA recomendó el retiro del comercio de Rimonabant, teniendo en cuenta que no se demostraron estándares mínimos de seguridad en la terapia dado que se reportaron efectos secundarios a nivel psiquiátrico como depresión severa, ideación e intentos suicidas y presentación de dolores neuropáticos (19). En octubre de 2008 la Agencia Europea de Medicamentos igualmente recomendó discontinuar y suspender la prescripción médica de Rimonabant por los efectos secundarios que producía, especialmente a nivel de los sistemas mental y neurológico.

Dexanabinol

Esta molécula, también conocida como compuesto HU-211, es un cannabinoide sintético no psicotrópico derivado racémico inactivo del HU-210. Esta molécula es estructuralmente relacionada con los cannabinoideos, pero que no se une a sus receptores.

Actúa como un inhibidor del TNF (factor de necrosis tumoral), potente agonista del receptor CB1 y antagonista de la NMDA (N-metil-D-aspartato), mediante un mecanismo como antioxidante.

Se realizaron ensayos clínicos en fase III como neuroprotector (20), pero no se demostró su efecto neuroprotector en una muestra de 846 pacientes con lesiones cerebrales traumáticas, como se menciona en otro artículo de este libro sobre cannabinoides y cáncer. En este artículo de cannabinoides y cáncer se mencionan los actuales estudios del dexamabinol en fase clínica I en tumores sólidos como inductor de la apoptosis de células cancerosas.

Levonantralol

Es un cannabinoide sintético que fue desarrollado en la década de 1980 por los laboratorios farmacéuticos Pfizer. Se administra por vía intramuscular y por vía oral, es lipofílico y de bajo peso molecular, lo que facilita que atraviese la barrera hematoencefálica y penetre al cerebro.

Se considera un agonista cannabinoide completo, actúa al estimular los receptores cannabinoides CB1 y, en menor proporción, los receptores CB2. Interviene en la inhibición de la enzima adenilciclasa y, por tanto, genera acumulación del segundo mensajero monofosfato cíclico de adenosina (AMPac). Disminuye la conductancia de calcio y aumenta la conductancia de potasio en el cerebro.

Los ensayos clínicos han mostrado eficacia en el tratamiento de las náuseas y el vómito en pacientes con diagnóstico de cáncer y tratamiento con quimioterapia. También se ha documentado acción analgésica y que aumenta la potencia analgésica cuando se combina con opiodes (21).

Dentro de los efectos adversos secundarios se han descrito deterioro de la memoria, sedación, sequedad bucal, incoordinación motora leve, somnolencia, mareo e hipotensión.

Nabilona

Es un cannabinoide sintético dibenzopirano, análogo del tetrahidrocannabinol, su nombre comercial es Cesamet®

Aunque el mecanismo específico de la acción antiemética no es completamente conocido, los estudios experimentales en animales sugieren la inhibición de los mecanismos de control del vómito en la médula espinal a través de los receptores CB1, que se ubican principalmente en el sistema nervioso central (ganglios basales, hipocampo, corteza cerebral, cerebelo) y también en el cordón espinal y nociceptores aferentes primarios (22).

Su utilidad terapéutica está relacionada con el tratamiento de las náuseas y vómitos causados por la quimioterapia en pacientes con diagnóstico de cáncer, cuando se han utilizado otro tipo de medicamentos para tratar estos síntomas sin obtener buenos resultados. El tratamiento con nabilona debe iniciarse antes de la primera dosis de quimioterapia y se continúa utilizando en dosis de 2 mg cada 12 horas, hasta 48 horas después de finalizado el ciclo de quimioterapia (22).

Los eventos adversos observados más comúnmente son somnolencia, vértigo, mareos, boca seca, depresión, ataxia y visión borrosa. Con menor frecuencia puede presentarse anorexia, astenia, cefalea, hipotensión ortostática, euforia y alucinaciones. Los estudios experimentales y clínicos han evidenciado que este medicamento puede provocar dependencia.

Sativex

Este medicamento es un preparado farmacéutico que se obtiene a partir de plantas de *cannabis* cultivadas en condiciones controladas. Sus componentes activos son el tetrahidrocannabinol y el cannabidiol. Su acción farmacológica es uniéndose a los receptores cannabinoides endógenos CB1 existentes en el sistema nervioso y receptores CB2 localizados en el bazo y células inmunitarias, e inhibiendo los impulsos nerviosos que originan los espasmos musculares. Por esta razón ha sido utilizado terapéuticamente para mejorar las condiciones de vida de los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple (23).

Medicamento ha sido utilizado en el tratamiento complementario en los pacientes con esclerosis múltiple, para aliviar los espasmos musculares moderados o graves que no hayan respondido con la medicación convencional.

Su empleo terapéutico ha sido aprobado en Alemania, Austria, Dinamarca, España, Inglaterra, Italia, República Checa y Suecia.

Cannabidiol

El cannabidiol es un cannabinoide natural constituyente de la planta de *cannabis*, y que puede representar hasta un 40% en sus extractos. En comparación con el tetrahidrocannabinol, el cannabidiol no tiene acciones psicoactivas, sino principalmente propiedades antiinflamatorias.

El cannabidiol actúa como un antagonista indirecto de los agonistas receptores de cannabinoides CB1 y CB2. El cannabidiol también se ha demostrado que actúa como un agonista del receptor 5-HT_{1A}, una acción que está implicada

en sus efectos antidepresivos, ansiolíticos y de neuroprotector. El cannabidiol es también un modulador alostérico en los sitios de los receptores opioides muy delta (24).

Dentro de sus potenciales usos terapéuticos, se ha demostrado que disminuye la actividad del sistema límbico, siendo útil para disminuir el aislamiento social inducido por el tetrahidrocannabinol. También se demostró que el cannabidiol reduce la ansiedad en el trastorno de la ansiedad social.

En algunos estudios se sugiere que el cannabidiol puede ser eficaz en el tratamiento de la discinesia inducida por levodopa en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson.

El cannabidiol también se ha demostrado como eficaz en el tratamiento de un conjunto de trastornos del movimiento, conocidos como distonía, y se considera que tiene un alcance más amplio de aplicaciones médicas que el THC, incluida epilepsia, esclerosis, múltiples espasmos, trastornos de ansiedad, esquizofrenia y náuseas.

Tetrahidrocannabinol

El delta-9-tetrahidrocarbocannabinol (Δ^9 -THC), es el principal constituyente psicoactivo de la planta *cannabis*. Fue aislado por primera vez en 1964 por R. Mechoulam y Y. Gaoni.

En general, se acepta que los principales efectos farmacológicos centrales y periféricos del THC están mediados por los receptores cannabinoides CB1 y CB2. Oxidaciones del THC mediadas por el citocromo P450 dan lugar al no psicoactivo 11-nor-9-carboxi-THC (THC-COOH) como principal metabolito.

Ya están disponibles como medicamentos registrados en varios países el delta 9-tetrahidrocannabinol (THC) sintético, la planta de *cannabis* con calidad farmacéutica y formulaciones de extractos de *cannabis* bien definidos (25).

Dronabinol

Es un canabinoide sintético análogo del tetrahidrocannabinol. Su nombre comercial más conocido es el marinol, que viene en presentación de cápsulas de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg para administración oral.

Su mecanismo de acción farmacológico se asocia con ser un agonista de los receptores cannabinoides CB1 y CB2, pero especialmente los receptores CB1

que se ubican principalmente en el sistema nervioso central (ganglios basales, hipocampo, corteza cerebral, cerebelo) y también en el cordón espinal y nociceptores aferentes primarios.

En forma terapéutica se ha utilizado en el tratamiento de las náuseas y los vómitos causados por la quimioterapia en pacientes con diagnóstico de cáncer; en el tratamiento de la falta de apetito y pérdida de peso en personas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/Sida). En el año 1992 fue aprobado por la FDA de Estados Unidos para su uso como estimulante del apetito en pacientes con VIH/Sida. También se ha invocado su utilidad en el tratamiento de la espasticidad a la esclerosis múltiple (EM) en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada a otros antiespásticos (26).

La posología recomendada es la siguiente:

- Como estimulante del apetito: 2,5 – 5 mg/12 horas.
- Como antiemético: 5 mg/6 horas de acuerdo con la tolerancia clínica individual del paciente. Se recomienda iniciar con 5mg/m² 3 horas antes de la aplicación de la quimioterapia, y posteriormente continuar con una dosis 4 a 6 veces por día después de la quimioterapia.

Planta *cannabis sativa*

En relación con el uso de la planta *cannabis* como posibilidad terapéutica en diferentes patologías, tanto de sistema nervioso central como de otros sistemas orgánicos, hasta la actualidad existen opiniones divergentes y, adicionalmente, los estudios tanto experimentales en animales como de fase clínica en humanos, no han sido concluyentes sobre sus posibilidades terapéuticas.

El profesor Juan Gibert Rahola, del Departamento de Neurociencias de la Universidad de Cádiz en España, señala que “es posible que en el futuro se desarrollen medicamentos basados en los principios activos del *cannabis*, dado que está demostrado que dichos compuestos tienen acciones a nivel del sistema nervioso central que pueden tener aplicaciones terapéuticas”. Sin embargo, considera que actualmente no existen estudios científicos rigurosos que permitan afirmar con certeza estas propiedades terapéuticas para la planta *cannabis*, especialmente en algunas patologías, como el síndrome doloroso, teniendo en cuenta que los estudios no evidencian una mayor eficacia que otros potentes analgésicos existentes en el mercado como los derivados del opio, de los cuales se dispone de suficientes estudios sobre la relación riesgo-

beneficio. El profesor Gibert manifiesta que esto hace que el papel del *cannabis* como analgésico quede, de momento, como una opción de futuro a la espera de tener estudios que representen una evidencia científica real de la relación beneficio/riesgo de estos componentes.

Con respecto a sus propiedades como neuroprotector, sí que parecen más prometedoras pero, igualmente, se cuenta en la actualidad con otras moléculas, como la memantina, que se va a introducir en el mercado y otras que se hallan en fase de investigación cuyo efecto como neuroprotectores está demostrado, y considera preferible emplear estas aproximaciones terapéuticas más contrastadas.

Nuevos fármacos cannabinoides sintéticos en investigación

Entre las investigaciones que se adelantan actualmente sobre cannabinoides sintéticos con potencial terapéutico, se encuentran las siguientes:

a. Agonistas del receptor CB1

- *Compuestos HU-210 y HU-243*: son cannabinoides de estructura tricíclica análogos del delta 9 THC, estos dos cannabinoides son más potentes en su acción agonista que los hasta ahora conocidos (27).
- *Compuesto CP-55947*: este cannabinoide tiene una estructura bicíclica, tiene afinidad no solamente por el receptor CB1, sino también con el receptor CB2, con potencia equivalente para ambos receptores (34).
- *Compuesto SR-141716*: posee una estructura de diarilpirazol, con una alta selectividad por el receptor CB1 (27).

b. Agonistas del receptor CB2

- *Compuestos HU-308, JWH-133 y L-759633*: estos compuestos cannabinoides sintéticos son agonistas altamente selectivos del receptor CB2 (27).

c. Inhibidores de la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos

- *Compuestos AM-381 (fluoruro de estearilsulfonilo), AM-374 fluoruro de palmitilsulfonilo) y PMSF (fluoruro de fenilmetanosulfonilo)*: estos compuestos son inhibidores irreversibles de esta enzima, se sintetizaron a partir de un fragmento de fluoruro de sulfonilo, al cual se le adiciona

una cadena lateral de ácido palmítico y esteárico en los dos primeros. Se considera que estos compuestos mejoran la potencia inhibitoria sobre la enzima (28).

d. Inhibidores del transportador de anandamida (ANT)

- Compuestos UCM-707: este compuesto es uno de los inhibidores más potente de transporte de anandamida (29).

Finalmente, es importante anotar que los compuestos JWH-018, CP-47497, JWH-073 y HU-210, tienen muy pocos e insuficientes estudios e informes sobre sus propiedades farmacológicas y toxicológicas en animales. En relación con estudios clínicos, en la actualidad, no se sabe casi nada sobre su farmacología, toxicología y seguridad en humanos, únicamente se encuentran disponibles las opiniones empíricas de los consumidores en Internet (30).

Potenciales usos médicos de los cannabinoides en patologías específicas

En la historia de la humanidad las plantas han sido la principal fuente de obtención de recursos terapéuticos para el tratamiento de diversas enfermedades (7). Paradójicamente las plantas que dan origen a las drogas ilegales naturales más consumidas en la actualidad, como la cocaína (obtenida de la hoja de coca), la heroína (obtenida del opio) y la marihuana (obtenida del *cannabis*), también han sido estudiadas y utilizadas como fuente de donde se han obtenido diversos principios activos terapéuticos. Es así como de la coca se obtuvieron principios farmacéuticos utilizados durante mucho tiempo como anestésicos locales, el opio es fuente para la obtención en la actualidad de un grupo de potentes analgésicos de amplio uso en diversas especialidades médicas y el *cannabis* ha venido siendo objeto de investigación sobre las propiedades y potenciales usos terapéuticos, estas investigaciones se aceleraron con el descubrimiento de los cannabinoides y la existencia de un sistema de comunicación cerebral al que se le llamó "sistema cannabinoide endógeno o sistema endocannabinoide" (31, 32).

Con la determinación química en 1964 de la estructura del *cannabis* y la posterior identificación de 66 compuestos cannabinoides que actúan como ligandos específicos de los receptores CB1 y CB2, se inició en forma sistemática la investigación farmacológica de estos compuestos y la modificación estructural de análogos naturales con el objeto de aprovechar sus potenciales terapéuticos (12, 33).

Dentro de las perspectivas de investigación sobre aplicaciones terapéuticas de cannabinoides, se ha enfatizado en el diseño, síntesis y desarrollo de agonistas y antagonistas de ligandos del sistema cannabinoide endógeno, con el fin de mejorar la afinidad, selectividad y potencia terapéutica y evitar o reducir los efectos secundarios indeseables, especialmente los efectos psicotrópicos (34, 35).

El conocimiento de que los endocannabinoides dentro de sus funciones fisiológicas primarias participan en la modulación de la actividad neuronal, así como en la regulación del apetito y en los procesos que posibilitan y favorecen los mecanismos de aprendizaje y memoria dentro de un sistema de comunicación cerebral, han permitido fundamentar la hipótesis de que estas sustancias podrían ejercer un papel en diferentes patologías, tanto del sistema nervioso central como de la regulación del sistema inmunológico (34).

Tacoronte y otros, en su artículo Análogos y perspectivas terapéuticas (34), postulan como estrategias terapéuticas con el uso del sistema endocannabinoide, obtener agentes farmacológicos que inhiban o estimulen los componentes de este sistema, en busca de beneficios en el tratamiento de diferentes patologías y de reducir los efectos secundarios. En estas estrategias se mencionan las siguientes:

- Cuando se busque mimetizar o estimular los efectos de los endocannabinoides, como estrategia se buscarán sustancias agonistas de los receptores CB1 y CB2; utilización de inhibidores de la enzima amido-hidrolasa de los ácidos grasos (FAAH) y utilización de inhibidores del transportador de anandamida.
- Cuando se requiera bloquear o inhibir los efectos de los endocannabinoides, como estrategia se buscarán fundamentalmente sustancias antagonistas de los receptores CB1 y CB2.

Los diferentes estudios realizados con cannabinoides sintéticos y con preparados naturales de planta *cannabis*, han evidenciado su potencial terapéutico sobre diversas patologías; sin embargo, los compuestos sintéticos tienen como característica que no poseen en general actividad psicoactiva o la poseen en forma más reducida que la que tiene la *cannabis sativa* o sus derivados naturales (36).

La evidencia médica ha mostrado potencial terapéutico de los cannabinoides en diversas patologías (tabla 2), dentro de las que se encuentran, entre otras, las siguientes (29, 36):

Tabla 2. Potencial terapéutico de los cannabinoides

Sistema orgánico	Trastornos orgánicos	Patologías específicas
Sistema digestivo	Trastorno de los hábitos alimentarios y la nutrición, patologías crónicas	Obesidad
		Anorexia
		Bulimia
		Colitis ulcerosa
		Enfermedad de Crohn
Sistema nervioso central	Lesiones agudas, patología neurodegenerativa	Trauma craneoencefálico
		Trauma medular
		Evento cerebrovascular
		Epilepsia
		Esclerosis múltiple
		Enfermedad de Alzheimer
		Enfermedad de Parkinson
Enfermedad de Huntington		
Sistema mental	Trastorno adictivo y trastornos del afecto	Trastorno mixto de ansiedad y depresión
		Psicosis
		Adicción a drogas
Sistema respiratorio	Trastorno de la ventilación	Asma bronquial
Otros sistemas orgánicos	Sistema inmunológico, trastorno neuropático y dolor, trastornos oncológicos	Náuseas y vómito
		Glaucoma
		Dolor crónico
		Cuadros de alergia

A continuación se realiza una revisión descriptiva de la utilización de cannabinoides en estas entidades nosológicas, teniendo en cuenta las evidencias médicas de la potencial utilidad de estos compuestos (37, 38).

• **Neurotoxicidad y neuroprotección**

Mediante experimentación animal se ha podido evidenciar que el sistema cannabinoide endógeno tiene un importante papel de neuroprotección a

través de varios mecanismos de acción que participan en la regulación de los procesos fisiológicos neurológicos, al recuperar la normalidad cuando estos procesos se alteran en forma aguda o crónica. La evidencia experimental en animales y en algunos casos ensayos clínicos en humanos, han mostrado efectos positivos de algunos cannabinoides en varias enfermedades neurológicas agudas y crónicas (12, 39, 40).

La excitotoxicidad por sobreactivación de los receptores de glutamato, es un proceso que influye en la muerte celular en la neurodegeneración aguda y crónica; sobre este mecanismo se ha enfocado la evaluación de las propiedades neuroprotectoras de los cannabinoides naturales, modificados y sintéticos (12).

- **Enfermedad cerebrovascular y trauma craneoencefálico**

Cuando se produce alguno de estos eventos, hay un aumento de la toxicidad cerebral originada por exceso de ácido glutámico, estrés oxidativo, interrupción del flujo sanguíneo cerebral y liberación de toxinas inflamatorias. Se ha estudiado la acción neuroprotectora de algunos cannabinoides en algunos de estos mecanismos.

La isquemia cerebral produce una reducción aguda del flujo de sangre, glucosa y oxígeno. En estudios experimentales se ha observado que el endocannabinoide anandamida y el cannabinoide sintético WN 55212-2 agonista CB1, tienen un efecto neuroprotector para las neuronas corticales en condiciones de hipoxia y ausencia de glucosa. También el cannabinoide HU-211(dexanabinol) protege las neuronas en condiciones de oclusión e isquemia focal, cuando es administrado en la primera hora después del evento isquémico (12).

Se ha podido demostrar que el cannabidiol tiene efectos antioxidantes potentes comparables o mayores al que ejercen las vitaminas E y C, previene la muerte neuronal, ejerce de esta manera una acción neuroprotectora en patologías como la enfermedad de Parkinson, infartos cerebrales y la enfermedad de Alzheimer (36).

Estudios experimentales han demostrado que algunos cannabinoides, como el dexanabinol, tiene acción neuroprotectora al reducir el exceso de ácido glutámico producido en el accidente cerebrovascular, disminuir la zona infartada al ejercer un potente efecto agonista del receptor CB1 y un efecto antagonista del receptor NMDA, el cual está implicado en los efectos tóxicos neurológicos por la presencia de cantidades excesivas de glutámico (36).

Estudios experimentales en ratas con traumas craneoencefálicos severos, han mostrado que el canabinoide sintético HU-211 (dexanabinol) es efectivo en la recuperación motora, memoria, reducción del edema cerebral y reorganización estructural de la barrera hematoencefálica. El mecanismo fisiológico que explica estas acciones se relaciona con una disminución de los niveles de calcio y una reducción de los niveles de TNF-a (factor de necrosis tumoral, que pertenece a la familia de las citocinas que estimulan las reacciones agudas) (12).

- **Esclerosis múltiple**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica que afecta al sistema nervioso central, con una fase inflamatoria y otra fase neurodegenerativa. Suele aparecer en personas jóvenes de edad media y causa grave discapacidad física y mental, así como un deterioro importante de la calidad de vida. Tiene una prevalencia global de entre 50 y 200 por 100.000 habitantes. Morfológicamente la EM se caracteriza por inflamación, desmielinización y daño axonal, que explican la progresión de la discapacidad en estos pacientes. Los pacientes con EM tienen síntomas muy variados: alteraciones de la sensibilidad, parestesia, temblor, diplopía, visión borrosa, alteraciones de los esfínteres, fatiga y alteraciones de la marcha. La espasticidad es uno de los síntomas más frecuentes e invalidantes asociados a la EM. Se ha estimado que la espasticidad afecta a más del 60% de los pacientes con EM (41).

La esclerosis múltiple (EM) está relacionada con una sustancial pérdida de calidad de vida de estos pacientes durante gran parte de su vida, así como un importante desgaste social debido, no solo a la incapacidad de estas personas a contribuir al desarrollo de la sociedad, sino a la necesidad permanente de ayuda.

La exploración e investigación sobre su tratamiento ha ocupado gran parte de los esfuerzos de la farmacología y la neurología.

Los cannabinoides han sido uno de los renglones en que se ha explorado una posible utilidad terapéutica en esta enfermedad. Este tema ha suscitado gran interés, en particular, en el año 2003 se publicaron los resultados del primer estudio a gran escala con pacientes de EM en el que se analizaron los efectos terapéuticos de los cannabinoides, concretamente la administración de THC durante 15 días. Este estudio, denominado CAMS (del inglés *Cannabinoids in Multiple Sclerosis Study*), reveló que a pesar de no observarse una variación significativa de la gravedad de los síntomas, el efecto de los cannabinoides podría resultar terapéuticamente relevante en términos de nocicepción

y de facilitación del inicio del caminar (Zajicek y cols., 2003). Asimismo, la prolongación del experimento durante 12 meses sí mostró cambios en la sintomatología motora. Hay que resaltar, sin embargo, que uno de los principales inconvenientes planteados en este estudio hace referencia a la necesidad de realizar una evaluación de la relación riesgos/beneficios de esta terapia, ya que el uso prolongado de THC podría repercutir negativamente sobre la función cognitiva del paciente (Iversen, 2005).

Otro ensayo clínico realizado durante seis semanas, en el que se administró Sativex (THC:CBD), permitió valorar una cierta mejoría de la espasticidad de los pacientes de EM que habían recibido el cannabinoide (Collin y cols., 2007).

Por otro lado, son varios los ensayos clínicos realizados en pacientes de EM en los que se analiza el efecto analgésico de los cannabinoides con resultados poco concluyentes, ya que en alguno de los casos se observó un claro efecto placebo (Hosking y Zajicek, 2008). Sin embargo, las variaciones en diferentes elementos del sistema cannabinoide endógeno que se han observado en estudios post mórtem de pacientes con EM y, en particular, asociados a los diferentes tipos de placas son indicativas de la importancia de este sistema modulador en dicha enfermedad (Benito y cols., 2007).

Las evidencias experimentales en animales han mostrado que el receptor CB1 desempeña papel importante en la modulación de la espasticidad muscular, es por esta razón que las investigaciones se han enfocado sobre los cannabinoides naturales y sintéticos que tienen esta acción farmacológica de ser agonistas de los receptores CB1, como una nueva perspectiva de tratamiento.

El delta 9-tetrahidrocannabinol, que se encuentra en la planta de *cannabis sativa*, es un agonista del receptor CB1 por lo que ejerce efectos antiespasmódicos; de otra parte, el cannabidiol, que también se encuentra en la planta de *cannabis sativa*, aunque tiene una actividad baja sobre los receptores CB1 y CB2, sí actúa sinérgicamente con el delta 9-tetrahidrocannabinol potenciando sus efectos clínicos antiinflamatorios y de relajación muscular, acciones estas que son de utilidad en el tratamiento de la espasticidad; por tanto, se recomienda el uso combinado de delta 9-tetrahidrocannabinol y cannabidiol.

El Sativex® por contener una mezcla de delta 9-tetrahidrocannabinol y cannabidiol, y tener el mecanismo de acción farmacológica mencionado, ha sido estudiado en varios ensayos clínicos en pacientes ambulatorios con EM que presentaban espasticidad, espasmos, trastornos vesicales, temblor o dolor, con resultados positivos (38, 41, 42, 43).

Actualmente se comercializa en países como Canadá, Nueva Zelanda, Reino Unido, Alemania, Dinamarca y España una combinación estandarizada de THC (delta 9-tetrahidrocannabinol) y CBD (cannabidiol) en proporción de 1 a 1 para su pulverización en la mucosa bucal (Sativex®) como tratamiento adicional para el alivio de la espasticidad refractaria moderada grave en la EM (38).

Los resultados obtenidos, tanto en experimentación animal como en ensayos clínicos, han venido sustentando la utilidad de los cannabinoides agonistas de los receptores CB1, tanto naturales como sintéticos en patologías neurodegenerativas y, en especial, en el tratamiento paliativo de la espasticidad muscular en pacientes con esclerosis múltiple, además de la posibilidad de su participación en procesos de regulación inmunoinflamatoria y los mecanismos de neuroprotección y de remielinización (44).

Existe un amplio número de estudios desde el año 1981 que han mostrado un efecto beneficioso de los cannabinoides, especialmente en la reducción de la espasticidad que acompaña a los pacientes con esclerosis múltiple.

Petro y Ellenberger en Estados Unidos, en 1981, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado *crossover* con grupo placebo controlado en 9 pacientes con esclerosis múltiple, utilizando THC oral a dosis simple de 5 o 10 mg. Se observó como efecto un significativo decrecimiento de la espasticidad en 4 pacientes con ambas dosis de THC. Se observaron mínimos efectos secundarios (45).

Greenberg y col., en Estados Unidos en 1984, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado *crossover* con grupo placebo controlado en 10 pacientes y 10 controles con esclerosis múltiple, utilizando cigarrillos de marihuana (1,54% de THC). Se observó como efecto una mejoría en la postura y el balance en los 10 pacientes con EM y una sensación subjetiva de mejoría en sintomatología clínica (46).

Zajiceky col., en Gran Bretaña en 2003, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado *crossover* con grupo placebo controlado en 630 pacientes con esclerosis múltiple, utilizando THC oral en 206 pacientes, extracto oral de *cannabis* en 211 pacientes y placebo en 213 pacientes. Se observó mejoría objetiva de la movilidad con THC oral, mejoría subjetiva en espasmos musculares, calidad de sueño y condición general con ambos tipos de cannabinoides y disminución de hospitalizaciones por recaídas con ambos tipos de cannabinoides. Fue bien tolerado en general sin efectos secundarios (47).

Vaney y col., en Suiza en 2004, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado crossover con grupo placebo controlado en 50 pacientes con esclerosis múltiple, utilizando extracto oral de *cannabis sativa* que contenía 2,5 mg de THC y 0,9 mg de CNB por cápsula, en dosis de 15-30 mg de THC/día, por 14 días. No se observaron efectos benéficos de los cannabinoides en espasticidad cuando fue evaluada con la escala Ashworth; sí se observó reducción en la frecuencia de espasmos, mejoría en la movilidad y calidad del sueño y significativa mejoría en las condiciones generales de los pacientes (48).

Wade y col., en Gran Bretaña en 2004, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado y grupo placebo en 160 pacientes (69) con esclerosis múltiple, utilizando extracto de *cannabis* para uso sublingual con 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CNB en 80 pacientes y placebo en 80 pacientes. Se observó reducción significativa de espasticidad con el extracto de *cannabis* evaluada con la escala VAS, mejoría subjetiva estadísticamente significativa de la calidad del sueño y mejoría objetiva estadísticamente significativa en la movilidad y la disfunción vesical en quienes usaron *cannabis* frente al placebo. Fue bien tolerado en general sin efectos secundarios (49).

Svensen y col., en Dinamarca en 2004, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado crossover con grupo placebo controlado en 24 pacientes con esclerosis múltiple, utilizando THC oral en dosis de 2,5-10 mg/día, por 21 días. Se observó disminución estadísticamente significativa en dolor central con THC oral respecto al placebo (50).

- **Enfermedad de Parkinson**

La enfermedad de Parkinson es un trastorno que afecta las neuronas de la sustancia nigra que producen dopamina, lo que altera el control de los movimientos musculares. Hasta el momento no se conoce el origen del daño de estas células. Los síntomas de la enfermedad de Parkinson pueden incluir temblor en las extremidades y los músculos de la cara, rigidez en los brazos, las piernas y el tronco, lentitud de los movimientos y problemas de equilibrio y coordinación. Estudios recientes han mostrado que las personas con Parkinson también tienen pérdida de las terminaciones nerviosas que producen el neurotransmisor norepinefrina (51).

Los estudios farmacocinéticos sobre el sistema cannabinoide endógeno, han evidenciado que este sistema presenta hiperactividad en esta enfermedad, inhibe la transmisión glutamatérgica, disminuye la velocidad de transporte y de degradación por la enzima FAAH (amido-hidrolasa de los ácidos grasos) en los ganglios basales y reduce la transmisión dopaminérgica. Basados en estas

evidencias, se postula la posibilidad de que estos cannabinoides puedan ser efectivos en la terapia de varios síntomas de las patologías neuromotoras y especialmente en el caso de las disquinesias asociadas a la enfermedad de Parkinson (12, 36).

Dos estudios sobre el tema, realizados en el Reino Unido por Sieradzan *et al.* y Carroll *et al.*, con nabilona y extractos de *cannabis sativa*, mostraron que en el primero de los estudios se observó un efecto de la nabilona al reducir el total de levodopa que induce disquinesia; en el segundo estudio no se observó un efecto significativo sobre los niveles de levodopa que inducen la disquinesia (37).

- **Enfermedad de Huntington**

Esta es una patología neurodegenerativa caracterizada por una pérdida selectiva de neuronas GABA-érgicas en el estriatum que genera el desorden motor. La enfermedad de Huntington es causada por un defecto genético en el cromosoma 4. El defecto hace que una parte del ADN, llamada repetición CAG, ocurra muchas más veces de lo que se supone que debe ser. Hay dos formas de la enfermedad de Huntington: la más común es la de aparición en la edad adulta. Las personas con esta forma de la enfermedad generalmente presentan síntomas a mediados de la tercera y cuarta década de sus vidas. Una forma de la enfermedad de Huntington de aparición temprana representa un pequeño número de casos y se inicia en la niñez o en la adolescencia (52).

En estudios experimentales se observó que en esta enfermedad se presenta una pérdida masiva de receptores CB1 en la sustancia nigra, lo que parece sugerir que estos receptores pueden desempeñar un papel importante en la progresión de la enfermedad. El tetrahidrocannabinol mostró efectos neuroprotectores en algunos de estos estudios experimentales (12).

- **Epilepsia**

Los estudios experimentales en animales, y los ensayos clínicos en humanos, no han refrendado el posible uso de cannabinoides como antiepilépticos.

Aunque se han postulado el cannabidiol y el Δ^9 -tetrahidrocannabinol como potenciales fármacos antiepilépticos, los efectos secundarios asociados a su uso, especialmente de este último, consistentes en ataxia y cuadro de convulsiones, han descartado su utilización en la actualidad.

- **Enfermedad de Alzheimer**

La EA es el proceso neurodegenerativo más común asociado a la edad y es, asimismo, la causa más común de demencia entre los ancianos de tal modo que, de un total estimado de 37 millones de personas con demencia en todo el planeta, se estima que la EA afecta a aproximadamente 18 millones, previéndose que alcance los 34 millones en el año 2025.

En la actualidad el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la EA sigue siendo muy limitado. Entre los fármacos más utilizados hoy día destacan los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezil, rivastigmina, tacrina), enzima responsable de la degradación del neurotransmisor acetilcolina (Lleó y cols., 2006). Su uso se justifica por la observación de que, en términos generales, el déficit colinérgico en el cerebro de pacientes con EA parece explicar algunas de las alteraciones cognitivas, funcionales y de comportamiento de estos enfermos.

Entre las posibles utilidades terapéuticas que los cannabinoides podrían tener en un futuro cercano, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) aparece como una de las patologías más relevantes. Si bien es cierto que aún es pronto para poder hacer una estimación verosímil de esta utilidad, existen datos que invitan a profundizar en esta línea.

La manipulación de la vía cannabinoide ofrece un nuevo modelo farmacológico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que pudiera ser más eficaz que los tratamientos actuales (Campbell, Gowran, 2007). Esta enfermedad está asociada a procesos de neuroinflamación, excitotoxicidad y estrés oxidativo. Se produce un depósito del péptido beta-amiloide e hiperfosforilación de la proteína tau que lleva a la muerte neuronal y altera la comunicación interneuronal. Algunos cannabinoides pueden proteger a las neuronas de los efectos nocivos del beta-amiloide y son capaces de reducir la fosforilación de tau. La manipulación del sistema endocannabinoide ofrece el potencial de mecanismos neuroprotectores y al mismo tiempo disminuye la neuroinflamación.

Los cannabinoides tienen la doble capacidad de actuar como agonistas endocannabinoides y como inhibidores de la colinesterasa (González-Naranjo, Campillo, Pérez, Páez, 2013).

Sin embargo, existen otras líneas de desarrollo terapéutico que abordan distintos aspectos de la enfermedad y en las que el uso de agentes capaces de modular el tono endocannabinoide podría ser relevante. Entre estas,

cabe destacar el uso de agentes antiglutamatérgicos, agentes antioxidantes y antiinflamatorios, así como el abordaje de algunos síntomas propios de la enfermedad, tales como la pérdida del apetito.

Es importante destacar que, si bien el uso de cannabinoides podría ser, a priori, contraproducente para el tratamiento de la EA, debido a sus efectos psicoactivos y sobre la memoria, existen otros aspectos de la sintomatología de la enfermedad sobre los que sí podrían ejercer efectos beneficiosos. Tal es el caso de la agitación nocturna, sobre la que el THC y el dronabinol parecen ejercer un efecto beneficioso (Walther y cols., 2006). También sus efectos estimulantes del apetito y antiemético pueden ser de utilidad para el tratamiento de estos pacientes (Volicer y cols., 1997).

Como ya se ha mencionado, tanto cannabinoides exógenos como endógenos poseen propiedades neuroprotectoras en diferentes modelos de daño neuronal. Estudios in vivo e in vitro han venido a confirmar esta observación (Fernández-Ruiz y cols., 2005). Milton (2002) comprobó que la anandamida ejercía un potente efecto protector frente a la toxicidad inducida por Alzheimer en una línea neuronal humana, y que dicho efecto era mediado por el receptor CB1 a través de la ruta de las MAP-quinasas.

En fechas más recientes se ha comprobado que no solo la activación del receptor CB1 puede tener efectos beneficiosos in vitro. Así, los receptores CB2 microgliales parecen ser importantes moduladores de la reacción de estas células frente al Alzheimer. Datos obtenidos por Ramírez y cols. (2005) demostraron que agonistas del tipo CB1 y también CB2, al actuar exclusivamente sobre células de micróglia, eran capaces de prevenir el daño neuronal así como la secreción de citoquinas inflamatorias tras exposición a Alzheimer.

- **Dolor crónico y neuropático**

Uno de los campos potencialmente terapéuticos de los cannabinoides que más han sido estudiados es su uso como analgésico y antiinflamatorio. Como analgésicos han sido utilizados en dolor sin etiología conocida, en dolores dependientes de patologías de nervio periférico, en dolores de causa inflamatoria, en dolores postraumáticos y en dolor crónico de tipo secundario causado por patologías crónicas, como cáncer (53).

Se acepta que el mecanismo de acción farmacológico de los cannabinoides está relacionado con la presencia de receptores CB1 en las áreas espinal y supraespinal, que participan en el control de la nocicepción. Existe evidencia

en experimentación animal que el sistema endocannabinoide y el sistema opioide endógeno se encuentran relacionados y tienen efectos sinérgicos, ya que el sistema cannabinoide endógeno tiene la capacidad de potenciar la acción analgésica del sistema opioide, mediante la potenciación de los efectos analgésicos de los opiáceos (36, 44).

En experimentos animales se evidenció que al administrar simultáneamente delta 9-tetrahidrocannabinol y morfina en dosis mínimas, se producen potentes efectos analgésicos, con mínimos efectos adversos secundarios. Este hallazgo permitió recomendar la utilización en ensayos clínicos de pequeñas dosis de morfina, combinada con $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol, obteniéndose también efectos analgésicos potentes con mínimos efectos adversos (36).

También se han realizado ensayos experimentales que apuntan a la implicación del sistema endocannabinoide con la actividad analgésica del paracetamol y de otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (36).

Se postula el uso de algunos cannabinoides, como el Levonantrolol, en el tratamiento del dolor neuropático y en dolor de tipo inflamatorio.

Ryan Quinlan realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para determinar el beneficio de la Nabilona en el manejo del dolor y la mejoría en la calidad de vida en 40 pacientes con fibromialgia, y encontró que la Nabilona parece ser una opción beneficiosa, bien tolerada en el tratamiento para los pacientes con fibromialgia, con ventajas significativas en el alivio del dolor y la mejora funcional (53).

- **Adicción a drogas**

En la última década se ha venido proponiendo el uso de algunos cannabinoides, como tratamiento de la dependencia a sustancias psicoactivas.

Los cannabinoides endógenos también parecen tener un papel en la regulación de los estímulos de recompensa mediados a través del núcleo *accumbens*, amígdala y área ventral-tegmentaria; en estos sitios se encuentran cannabinoides endógenos especialmente receptores CB1 en neuronas gabaérgicas (32, 54).

Estudios experimentales y clínicos han evidenciado en forma inicial su potencial uso en dependencia a opiáceos, nicotina, alcohol, situaciones de recaída en el consumo de cocaína y la adicción al mismo *cannabis*. Actualmente se continúan los estudios sobre su potencial uso en adicción a cocaína (42, 55).

Desde el punto de vista de la farmacodinamia, se ha encontrado que el sistema endocannabinoide se afecta con el consumo crónico por diversas drogas de abuso y que por tanto algunos cannabinoides que actúan sobre este sistema pueden ser efectivos en el tratamiento de las adicciones. Los estudios experimentales han evidenciado lo consiguiente (36):

Los estudios de experimentación animal y algunos ensayos clínicos preliminares con $\Delta 9$ tetrahidrocannabinol han evidenciado lo siguiente:

- En dependencia a la marihuana se ha encontrado efectivo en el control y tratamiento de los síntomas del síndrome de abstinencia; sin embargo, no ha demostrado efectividad en el control del deseo de consumo y en el patrón de consumo compulsivo.
- En ratas se ha observado que reduce la tasa de autoadministración de cocaína.

Disminuye la magnitud de los síntomas del síndrome de abstinencia en ratones y ratas dependientes a la morfina. En estudios preclínicos ha mostrado efectividad para disminuir la intensidad del síndrome de abstinencia.

Los efectos psiquiátricos secundarios evidenciados con la terapia a largo plazo del Rimonabant en el tratamiento de la obesidad, han repercutido en que su potencial uso en el tratamiento de las adicciones haya sido abandonado.

Trastornos de la alimentación y la nutrición

Los trastornos de la alimentación son un grupo de alteraciones que se relacionan con problemas de conducta, estos trastornos incluyen: anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y compulsión para comer. Las mujeres tienen más probabilidades que los hombres de tener trastornos de la alimentación. Estos trastornos suelen comenzar en la adolescencia, y con frecuencia se presentan asociados con otros trastornos como depresión, ansiedad y abuso de drogas. De otra parte, se encuentran los trastornos del peso y la nutrición, dentro de los que están la obesidad, el sobrepeso y el bajo peso (55).

La anorexia nerviosa y la obesidad en su etiología están relacionadas con diversos factores biopsicosociales. Los factores sociales involucrados en el desarrollo de la enfermedad son la sobrevaloración de la delgadez en la mujer, junto con fuertes incentivos al consumo de alto contenido calórico, como un poderoso elemento cultural que favorece que en individuos y familias vulnerables los conflictos se localicen en el peso y la imagen corporal (56, 57).

La participación del sistema cannabinoide endógeno en el control del apetito y del metabolismo energético ha sido descrita recientemente.

La leptina es una hormona producida en su mayoría por los adipocitos, que actúa como un inhibidor del apetito, produce una retroalimentación negativa al hipotálamo y genera la respuesta de inhibidor de la ingesta (58). En el hipotálamo hay presencia de receptores CB1, 2-araquidonilglicerol y anandamida, y de acuerdo con estudios de experimentación animal en ratas, se ha observado que animales obesos presentan niveles disminuidos de leptina, mientras que los niveles de endocannabinoides se encuentran elevados; estos hallazgos han llevado a formular la hipótesis de que los cannabinoides endógenos estarían implicados en el estímulo del apetito a través de la inhibición de la hormona leptina. Una dieta rica en grasa activa el sistema endocannabinoide hepático, lo que contribuye a un incremento de la lipogénesis, aparición de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y esteatosis hepática, lo cual puede desencadenar posteriormente en el llamado “síndrome metabólico”, en diabetes mellitus e hipertensión arterial (36, 58, 59).

Las observaciones empíricas dadas por los consumidores de *cannabis* en el sentido de que se experimenta ansia por comer (“la comilona”), especialmente cosas dulces inmediatamente después del consumo, ha permitido formular la hipótesis de que ello puede estar relacionado con la activación de los receptores CB1 en el sistema límbico (fenómeno de la recompensa del alimento) y en el hipotálamo en el control del apetito (inhibición de leptina, péptidos orexígenos). En esta línea se considera que los cannabinoides podrían tener utilidad terapéutica para estimular el apetito en casos de anorexia, en pacientes con diversas patologías como demencia senil, en el síndrome de anorexia-caquexia de personas con Sida que reciben tratamiento con antirretrovirales y en casos de cáncer (32, 60, 61).

De otra parte, y derivado de estos hallazgos, también se desarrollaron los estudios sobre la utilidad del sistema endocannabinoide en tratamiento de la obesidad y el sobrepeso, además de los efectos normalizadores sobre el metabolismo de la glucosa y el metabolismo lipídico periférico a través de la utilización de antagonistas de los receptores CB1 (32, 60, 61). El Rimonabant fue utilizado y autorizado en varios países como agente terapéutico en el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso; sin embargo, los efectos secundarios producidos relacionados con patología mental hicieron que el mismo fuera suspendido para uso médico terapéutico en humanos.

Varios estudios han mostrado la utilidad de la terapia cannabinoide como estimulante del apetito en diversas patologías.

Regelson y colaboradores, en Estados Unidos en 1976, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado en adultos con cáncer avanzado, utilizando THC oral (dronabinol) a dosis de 0,1 mg/kg. Se observaron efectos de estimulación del apetito y retardo en la disminución de peso relacionado con el cáncer, en las personas que recibieron THC se observó una disminución de peso de 1,25 libras, mientras que en quienes recibieron placebo presentaron una disminución de peso promedio de 21,25 libras; las diferencias no fueron significativas (61).

Struwe y col., en Estados Unidos en 1993, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado *crossover* en adultos con VIH sintomático con pérdida de peso, utilizaron THC oral (dronabinol) a dosis de 5 mg/día. Se observaron efectos de estimulación del apetito y ganancia de peso promedio de 0,5 kg en los individuos que recibieron THC, mientras que en quienes recibieron placebo presentaron una disminución de peso promedio de 0,7 kg; las diferencias fueron significativas (62).

Beal y col., en Estados Unidos en 1995, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado en grupos paralelos en adultos con Sida con pérdida de peso, utilizando THC oral (dronabinol) a dosis de 2,5 mg/día. Se observaron efectos de marcada estimulación del apetito y una tendencia a estabilizar el peso en los individuos que recibieron THC, mientras que en quienes recibieron placebo continuaron disminuyendo de peso; las diferencias estadísticas fueron significativas (63).

Jatoi y col., en Estados Unidos en 2002, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado con grupos paralelos en adultos con cáncer avanzado y que presentaban disminución de peso promedio de 2,3 kg en los últimos dos meses, utilizando THC oral (dronabinol) a dosis de 2,5 mg/día, otro grupo con megestrol (derivado sintético de la progesterona) 800 mg/día y un tercer grupo con THC oral 2,5 mg/día y Megestrol 800 mg/día. Se observaron los siguientes resultados: la monoterapia con megestrol estimuló el apetito en 75% de los individuos e indujo una ganancia de peso en el 11%, la terapia con THC oral estimuló el apetito en 49% de los individuos e indujo una ganancia de peso en el 3%; las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La terapia combinada no mostró beneficios adicionales (64).

Abrams y cols., en Estados Unidos en 2003, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado con grupos paralelos y placebo controlado en adultos con VIH, utilizaron cigarrillos de marihuana natural a dosis de 3 cigarrillos/día, THC oral (dronabinol) 2,5 mg/día y placebo. Se observaron efectos de ganancia de peso equivalente en los individuos que recibieron THC oral y cigarrillos

de marihuana, mientras que en quienes recibieron placebo no presentaron ganancia de peso; las diferencias fueron estadísticamente significativas (65).

- **Asma bronquial**

El asma es una enfermedad crónica del sistema respiratorio caracterizada por vías respiratorias hiperreactivas, con un incremento en la respuesta broncoconstrictora del árbol bronquial. Su etiología se relaciona con exposición a uno o más factores desencadenantes, como la exposición a frío, humedad o a algún alérgeno, al ejercicio en pacientes hiperreactivos o el estrés emocional. El asma provoca síntomas como respiración sibilante, disnea, opresión en el pecho y tos improductiva durante la noche o temprano en la mañana.

Partiendo del conocimiento de que el uso crónico de estimulantes B adrenérgicos que se usan convencionalmente en el tratamiento del asma bronquial se asocian con efectos secundarios no deseables, se han realizado varios estudios sobre la utilización de algunos cannabinoides en el tratamiento de esta patología.

Se postula que la presencia de receptores CB1 en las terminales axónicas que inervan el músculo liso, así como la síntesis de anandamida, podrían tener un efecto inhibitorio del bronco espasmo (36).

Se ha observado en experimentos en ratas, que el Δ^9 -tetrahidrocannabinol y el cannabinal reducen la producción de moco y los niveles de inmunoglobulina E, adicionalmente se observó que ejerce funciones antiinflamatorias pulmonares en modelos experimentales de ratones.

Los estudios experimentales han evidenciado que el cannabinal, el cannabidiol y la nabilona no producen efectos broncodilatadores.

- **Glaucoma**

El glaucoma es una enfermedad que se caracteriza por el aumento de la presión intraocular por falta de drenaje del humor acuoso, aunque no es la regla, y tiene una evolución hacia la neuropatía óptica y pérdida progresiva de la visión.

Los primeros reportes acerca de que los cannabinoides naturales podrían reducir la presión intraocular, fueron realizados por Hepler y Petrus en 1976 en Estados Unidos, quienes describieron que estas sustancias facilitaban el flujo de los fluidos oculares, ayudaban a disminuir la presión intraocular y frenaban

el proceso degenerativo del nervio óptico (36, 37). Posiblemente esta acción se realice a través de los receptores CB1 localizados en la retina, epitelio ciliar y músculo ciliar.

Los estudios más relevantes realizados en relación con esta posible utilidad terapéutica se describen a continuación:

Merrit y cols., en Estados Unidos en 1980, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado *crossover* con grupo placebo controlado en 18 adultos con glaucoma, utilizaron cigarrillos de marihuana con 2% de THC. Se observó una significativa reducción de la presión intraocular. Como efectos adversos se describieron alteraciones sensoriales en el 100% de los participantes en el estudio, taquicardia y palpitaciones en el 44%, e hipotensión postural en el 28% (66).

Merrit y cols., en Estados Unidos en 1981, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado y grupo placebo controlado en 8 pacientes con glaucoma e hipertensión arterial, utilizaron gotas oftálmicas que contenían 0,01%, 0,05% y 0,1% de THC. Se observó una significativa reducción de la presión intraocular 0,01% y 0,05% de solución tópica de THC. No se observaron efectos con 0,01% de solución tópica de THC. No se observaron efectos psicotrópicos con ninguna de las soluciones utilizadas (67).

El dronabinol y el naboctate (canabinoide sintético), mostraron producir un descenso de la presión intraocular y frenar el proceso degenerativo que conduce a la ceguera en estos pacientes, lo que facilitó el flujo de los fluidos oculares (36).

- **Náuseas y vómito**

Las náuseas y el vómito son un mecanismo de defensa contra la absorción de sustancias tóxicas ingeridas detectadas y dan lugar a la rápida expulsión del contenido gástrico; este reflejo tiene dos fases, una fase de pre eyección representada por las náuseas y la fase de eyección que corresponde al vómito. El centro del vómito que se localiza en el tallo cerebral es el responsable de este. Las náuseas y vómitos son complicaciones frecuentes de la terapéutica oncológica. Una minoría de pacientes tratados con radioterapia experimentan como manifestación secundaria náuseas y vómitos, pero es por lo general más severa cuando esta se asocia a la quimioterapia (68).

Desde la década de 1970 se han venido usando como antieméticos diferentes medicamentos como proclorperazina, metoclopramida, clorpromazina, tietilperazina y haloperidol con efectividad diversa (37).

Los cannabinoides han venido siendo estudiados como posible tratamiento para reducir las náuseas y el vómito en pacientes con quimioterapia con antineoplásicos. El mecanismo de acción parece estar relacionado con la activación de receptores CB1 presentes en las regiones cerebrales que participan en el control del vómito. Los cannabinoides más utilizados con este propósito son la Nabilona y el Dronabinol, como problemas secundarios a esta terapia están los efectos psicotrópicos producidos por los cannabinoides y la potenciación de los efectos inmunosupresores en los pacientes inmunosuprimidos por efectos de la patología neoplásica y el tratamiento con quimioterapia (36).

Algunos de los abundantes estudios que se han realizado sobre el uso y efectividad de cannabinoides en el tratamiento de la emesis, se resumen así:

Sallan y cols., en Estados Unidos en 1975, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado *crossover* con grupo placebo controlado en 20 adultos con diagnóstico de cáncer y sometidos a quimioterapia, utilizaron THC oral a dosis de 10 mg-15 mg/m³. Se observaron efectos antieméticos superiores en los pacientes que recibieron THC en relación con el placebo, con diferencias estadísticamente significativas. Como efectos adversos se describieron somnolencia en 2/3 de los pacientes, y euforia en el 65% de estos (69).

Frytak y cols., en Estados Unidos en 1979, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado con grupo placebo controlado en grupos paralelos en 116 adultos con diagnóstico de tumor gastrointestinal y sometidos a quimioterapia, utilizaron THC oral a dosis de 15m/3 días en 38 pacientes, proclorperazina oral 10 mg/3 días en 41 pacientes y placebo 37 pacientes. Se observaron efectos antieméticos equivalentes en pacientes que recibieron THC oral y proclorperazina, y superiores a los pacientes que recibieron placebo, con diferencias estadísticamente significativas (70).

Herman y cols., en Estados Unidos en 1979, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado *crossover* en 113 adultos con diagnóstico de cáncer y sometidos a quimioterapia, utilizaron Nabilona oral a dosis de 2 mg/3 días y proclorperazina oral 10 mg/3 días. Se observaron efectos antieméticos con Nabilona significativamente superiores a quienes recibieron proclorperazina (71).

Colls y cols., en Estados Unidos en 1979, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado con grupo placebo controlado en grupos paralelos en 35 adultos con diagnóstico de tumor sólido y sometidos a quimioterapia, utilizaron THC oral a dosis de 12 mg/m²/3 días, tietilperazina a dosis de 6,6 mg/m²/3 días y metoclopropamida EV4,5 mg/m²/1 día. Se observaron efectos antieméticos

equivalentes con los tres productos. Como efectos adversos neuropsiquiátricos primarios con los tres productos (72).

Ungerleider y cols., en Estados Unidos en 1982, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado *crossover* en 172 adultos con diagnóstico de cáncer y sometidos a quimioterapia, utilizaron THC oral a dosis de 12,5 mg/4 días y proclorperazina oral 10 mg/4 días. Se observaron efectos antieméticos equivalentes con ambos productos (73).

Hutcheon y cols., en Gran Bretaña en 1983, realizaron un estudio aleatorizado con grupos paralelos en 108 adultos con diagnóstico de cáncer y sometidos a quimioterapia, utilizaron Levonantradol IM a dosis de 0,5 mg/4 días a 27 pacientes, 0,75 mg/4 días a 28 pacientes y clorpromazina M 25 mg/4 días a 27 pacientes. Se observaron efectos antieméticos de Levonantradol (0,5 mg) significativamente superior a clorpromazina; altas dosis de Levonantradol no incrementaron la eficacia pero se acompañaron de gran toxicidad (74).

Lane y cols., en Estados Unidos en 1991, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado en grupos paralelos en 54 adultos con diagnóstico de cáncer y sometidos a quimioterapia, utilizaron THC oral a dosis de 10mg/4 días en 17 pacientes, proclorperazina a dosis de 10 mg/4 días en 20 pacientes y THC oral (10 mg/4 días) + proclorperazina (10 mg/4 días) en 17 pacientes. Se observaron efectos antieméticos de THC significativamente superiores a proclorperaz; la combinación THC y proclorperazina fue significativamente más efectiva que la monoterapia (75).

Finalmente, en la tabla 3 se muestra en forma resumida la evidencia médica recopilada en los diferentes estudios de experimentación animal y ensayos clínicos, sobre los potenciales usos terapéuticos de los cannabinoides en diferentes patologías.

Tabla 3. Evidencia médica del uso terapéutico de cannabinoides

Patología	Cannabinoides usados	Evidencia médica
Enfermedad de Alzheimer	Tetrahidrocannabinol, Dronabinol	Efecto beneficioso sobre agitación nocturna. Efecto estimulante del apetito. Efecto antiemético.
	Agonistas CB1 y agonistas CB2	Previenen secreción de citoquinas y protegen del daño neuronal.

Esclerosis múltiple	Sativex (Tetrahidrocannabinol + Cannabidiol). Tetrahidrocannabinol	Mejoría parcial de espasticidad. Facilitación del inicio de la marcha. Efecto analgésico no concluyente. Repercusión cognitiva negativa con el uso de Tetrahidrocannabinol. Se requieren estudios de riesgo-beneficio de la terapia.
Enfermedad de Parkinson	Nabilona Extractos de cannabis sativa.	Estudios farmacocinéticos no concluyentes en reducción de disquinesias.
Enfermedad de Huntington	Tetrahidrocannabinol	Algunos estudios experimentales en animales muestran efectividad neuroprotectora retardando progresión de la enfermedad. Se requieren ensayos clínicos.
Enfermedad cerebrovascular	WN 55212-2 Dexanabinol Anandamida	Estudios en animales han mostrado efecto neuroprotector y reducción del factor de necrosis tumoral. Insuficientes ensayos clínicos en humanos.
Dolor crónico y neuropático	Levonantrolol Tetrahidrocannabinol + morfina	Analgésico potente con evidencia en experimentación animal y ensayos clínicos en humanos.
Epilepsia	Tetrahidrocannabinol Cannabidiol	Alta frecuencia de efectos secundarios, como ataxia y convulsiones. Los estudios experimentales y ensayos clínicos en humanos NO avalan su uso terapéutico en esta patología.
Adicción a drogas	Tetrahidrocannabinol	Efectividad en disminuir intensidad de síndrome de abstinencia en dependencia a opiáceos y marihuana. Control del deseo compulsivo de consumo de cocaína. Efectividad en el tratamiento de la adicción a alcohol, nicotina, opiáceos y cocaína.
Anorexia y bajo peso	Dronabinol Cannabis natural	Ensayos clínicos en humanos han evidenciado mejoría en el apetito y aumento de peso.
Obesidad y sobrepeso	Rimonabant	Fue retirado del mercado por los efectos secundarios severos evidenciados.

Asma bronquial	Tetrahidrocannabinol Cannabinol	Estudios experimentales en animales han evidenciado efectividad en reducir la producción de moco y de los niveles de inmunoglobulina E.
	Cannabinol, Cannabidiol, Nabilona	Los estudios realizados NO evidencian broncodilatación.
Glaucoma	Cepas de cannabis natural medicinal. Tetrahidrocannabinol en gotas oftálmicas. Dronabinol Naboctate	Ensayos clínicos en humanos han evidenciado efectividad en la reducción de la presión intraocular.
Náuseas y vómito	Nabilona Dronabinol	En pacientes en quimioterapia por diagnóstico de cáncer se ha evidenciado eficacia como antiemético. Como efectos secundarios, aumento de la inmunosupresión inducida por la quimioterapia.

Fuente: adaptada y elaborada por los autores.

Bibliografía

1. Ernest L., Abel. (1980). *Marihuana, the first twelve thousand years*. Plenum Press.
2. Escohotado, Antonio. (1994). "La antigüedad remota". En: *Las drogas de los orígenes a la prohibición*. Alianza Editorial, Madrid, España, pp. 4-11.
3. Escohotado, Antonio. (2009). "La antigüedad remota". En: *Historia elemental de las drogas*. Editorial Anagrama, Barcelona, España, cuarta edición, pp. 15-22, julio.
4. González de Pablo, A., Martínez, J. (1989). "Las drogas en los mundos cristiano y árabes medioevales". *Jano MedHum*, 36(848):85-91.
5. Brailowsky, Simón. (2002). "Uso y abuso de drogas: marihuana". En: *Las sustancias de los sueños. Neuropsicofarmacología*. Editorial Fondo de Cultura Económica, México D.F., tercera edición, pp. 271-281.
6. Gómez, Leonidas. (1991). "Las drogas naturales: marihuana". En: *Cártel: historia de la droga*. Grupo Editorial Investigación y Concepto Ltda., pp. 58-66.

7. Ramos, J. A., Fernández, J. J. (2000). Uso de los cannabinoides a través de la historia. *Adicciones*, 12:19-30.
8. Grotenhermen, F. (2005). Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. Oct; 4(5):507-530.
9. Rodríguez de Fonseca, F., Del Arco, I., Bermúdez-Silva, F. J., Bilbao, A., Cippitelli, A., Navarro, M. (2005). The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol*. Jan-Feb; 40(1):2-14.
10. Begg, M., Pacher, P., Batkai, S., Osei-Hyiaman, D., Offertaler, L., Mo, F. M., *et al.* (2005). Evidence for novel cannabinoid receptors. *Pharmacol Ther*; 106: 133-45.
11. Pertwee, R. G. (2006). Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol*; 147 (Suppl 1): S163-71.
12. Martínez García, Laymi, Tacoronte Morales, Juan Enrique, Núñez Figueredo, Yanier, Montalbán, Mayelin, Cabrera Suárez, Hirán Ramón.(2007). Potencial terapéutico de los cannabinoides como neuroprotectores. *Revista Cubana de Farmacia*, Vol. 41 (3).
13. Fernández, J. R., Allison, D. B. (2004). Rimonabant Sanofi-Synthelabo. *Curr Opin Investig Drugs*. April 5:4 430-5.
14. Boyd, S. T., Fremming, B. A. (2005). Rimonabant-a selective CB1 antagonist. *Ann Pharmacother*. Apr; 39(4): 684-90. Epub.
15. Christopher, P., Cannon, M. D., Xavier, P., *et al.* (2005). The endocannabinoids-system: a novel therapeutic target for the management of multiple cardiovascular risk factors. *Medscape*. Feb 23.
16. Terranova, J. P., Storme, J. J., Lafon, N., Perio, A., Rinald-Carmona, M., Le Fun, G., *et al.* (1996). "Improvement of memory in rodents by the selective CB1 cannabinoid receptor antagonist, SR141716". *Psychopharmacology*. 126: 165-72.
17. Rodríguez de Fonseca, F. (2004). "Sistema endocannabinoide y control de la ingesta". *RevMedUniv Navarra*. Vol. 48, Nº. 2, 18-23.
18. Carl L., Hart. (2005). Increasing treatment options for cannabis dependence. A review of potential pharmacotherapies. *Drug and Alcohol Dependence*. (March), 1-13.

19. United States Food and Drug Administration. FDA (2007). Briefing Document NDA 21-888. Zimulti (rimonabant) Tablets, 20 mg Sanofi Aventis. Advisory Committee – June 13.
20. Eshhar, N., Striem, S., Kohen, R., Tirosh, O., Biegon, A. (1995). "Neuroprotective and antioxidant activities of HU-211, a novel NMDA receptor antagonists". *Eur J Pharmacol*, 95 (14):8268-8273.
21. Hosking, R. D., Zajicek, J. P. (2008). "Therapeutic potential of cannabis in pain medicine". *British Journal of Anaesthesia* 101 (1): 59-68.
22. Nabilona. Documento internet. Disponible en: http://www.farmacopedia.com.ar/principios_activos/nabilona.html.
23. Collin, C., Davies, P., Mutiboko, I. K., Ratcliffe, S. (2007). "Sativex Spasticity in MS Study Group. "Randomised controlled trial of cannabis based medicine in spasticity caused by Multiple Sclerosis". *European Journal of Neurology* 14(3): pp. 290-296.
24. Mechoulam, R., Peters, M., Murillo-Rodríguez, E., Hanus, L. O. (2007). "Cannabidiol - recent advances". *Chemistry & Biodiversity* 4 (8): pp. 1678-1692.
25. István Ujváry, Franjo Grotenhermen. (2014). "11-Nor-9-carboxi-D9-tetrahidrocannabinol, un ubicuo cannabinoide aún bajo investigación. Una revisión de la literatura". *Cannabinoids*; 9 (1):1-8
26. Sun, X., Dey, S. K. (2012). "Endocannabinoid signaling in female reproduction". *ACS ChemNeurosci* 3 (5): 349-55, 16 May.
27. Benavides, J. (2004). "Combination of CB1 ligands and their use in the treatment of Parkinson's disease US patent".
28. Gurwitz, D., Weizman, A. (2001). "Fatty acid amide hydrolase inhibitors and the marijuana". *Lancet*; 358:1548.
29. Durán, M., Laporte, J., Capella, D. (2004). "Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del cannabis y el sistema canabinoide". *MedClin*; 122 (10):390-398.
30. Mustata, C., Torrens, M., Pardo, R., Pérez, C. (2009). "Spicedrugs: los cannabinoides como nuevas drogas de diseño". *Rev Adicciones*, Vol. 21 No. 3: 181-186.

31. De Petrocellis, L., Di Marzo, V. (2009). An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest concepts. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; 23: 1-15.
32. Fernández-Ruiz, J. (2012). "Fármacos cannabinoides para las enfermedades neurológicas: qué hay detrás". *RevNeurol*; 54(10):613-628
33. Castellarte, S. L. (2003). "Cannabis y cannabinoides: farmacología, toxicología y potencial terapéutico". [s.l.]. p. 537.
34. Tacoronte Morales, Juan E., Núñez Figueredo, Yanier, Montalbán, Mayelin, Martínez García, Laymi, Cabrera Suárez, Hirán, Mesa Díaz, Juan Tiomno Tiomnova, Olinka. (2008). "Cannabinoides análogos y perspectivas terapéuticas II". *Revista Cubana de Farmacia*, Vol. 42 (3).
35. Hertzog, D. (2004). Recent advances in the cannabinoids. *Expert Opin Ther Patents*. 14:1435-1452.
36. Ramos, J. A., Fernández, J. (2009). "Posible utilidad terapéutica de los derivados del cannabis". En: *Drogodependencias: farmacología, patología, psicología, legislación*. Editorial Panamericana, pp. 345-358, Madrid, España.
37. Mohamed, Ben Amar. (2006). A review of their therapeutic potential. *Journal of Ethnopharmacology*, 105:1-25.
38. Kalant, Harold, Porath-Waller, Amy J. (2012). "Clearing the smoke on cannabis. Medical use of cannabis and cannabinoids". Canadian Centre on Substance Abuse, Ottawa, Canada.
39. Di Maezo, V., Melk, D., Bisogno, T., De Petrocellis, L. (2000). "Endocannabinoids: endogenous cannabinoid system and brain development". *Trends Neurosci*. 23: 14-20.
40. Iversen, L. (2003). "Cannabis and the brain". *Brain*. 126: 1252-1270.
41. Oreja-Guevara, Celia. (2012). "Tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple: nuevas perspectivas con el uso de cannabinoides". *RevNeurol*; 55 (7): 421-430.
42. Russo, E., Guy, G. W. (2006). A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *MedHypotheses*; 66: 234-246.

43. Sastre-Garriga, J., Vila, C., Clissold, S., Montalbán, X. (2011). THC and CBD oromucosal spray (Sativex R) in the management of spasticity associated with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*; 11: 627-37.
44. Mestre, L., Correa, F., Docagne, F., Clemente, D., Ortega-Gutiérrez, S., Arévalo-Martín, A., Molina-Holgado, E., Borrell, J., Guaza, C. (2006). "El sistema cannabinoide en situaciones de neuroinflamación: perspectivas terapéuticas en la esclerosis múltiple". *Rev Neurol*; 43 (9): 541-548
45. Petro, D. J., Ellenberger, C. (1981). "Treatment of human spasticity with Δ^9 -tetrahydrocannabinol". *Journal of Clinical Pharmacology*, 21:413S-416S.
46. Greenberg, H. S., Werness, S. A. S., Pugh, J. E., Andrus, R. O., Anderson, D. J., Domino, E. F. (1994). "Short-term effects of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers". *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 55:324-328.
47. Zajicek, J., Fox, P., Sanders, H., Wright, D., Vickery, J., Nunn, A., Thompson, A. (2003). "Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicenter randomized placebo-controlled trial". *The Lancet*, 362:1517-1526.
48. Vaney, C., Heinzl-Gutenbrunner, M., Jobin, P., Tschopp, F., Gattlen, B., Hagen, U., Schnelle, M. (2004). "Efficacy, safety and tolerability of an oral administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study". *Multiple Sclerosis*, 10:417-424.
49. Wade, D. T., Makela, P., Robson, P., Houre, H., Bateman, C. (2004). "Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebocontrolled study on 160 patients". *Multiple Sclerosis*, 10:434-441.
50. Svendsen, K. B., Jensen, T. S., Back, F. W. (2004). "Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial". *British Medical Journal*, 329:253-261.
51. Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares. (2010). "Enfermedad de Parkinson: esperanza en la investigación".

52. Jankovic, J., Shannon, K. M. (2008). "Movement disorders". In: *Neurology in Clinical Practice*. 5a edición. Philadelphia, Pa: Butterworth-Heinemann Elsevier; chap 75.
53. Burns, T. L., Ineck, J. R. (2006). Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain. *Ann Pharmacother*; 40:251-260.
54. Beardsley, P. M., Thomas, B. F., McMahon, L. R. (2009). Cannabinoid CB1 receptor antagonists as potential pharmacotherapies for drug abuse disorders. *Int Rev Psychiatry*; 21: 134-42.
55. Di Marzo, V. (2008). CB1 receptor antagonism: biological basis for metabolic effects. *Drug Discov Today*; 13: 1026-41.
56. Pascuala, Urrejola. "Trastornos nutricionales". En: *Curso Salud y desarrollo del adolescente*; módulo 3, lección 9. Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile. Documento Internet, disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/ops/curso/lecciones/Leccion09/M3L9Leccion.html>. Consultado el 07/06/2013.
57. National Institute of Mental Health. "Eating Disorders". Documento Internet, disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/eatingdisorders.html>. Consultado el 07/06/2013
58. Druker, René. (2005). "Regulación del apetito y control hormonal del peso corporal". En: *Fisiología Médica*. Editorial El Manual Moderno, México, D.F.
59. Pagotto, U., Marsicano, G., Lutz, B., Pasquali, R. (2006). The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine Rev*, 27:73-100.
60. Bellocchio, L., Cervino, C., Pasquali, R., Pagotto, U. (2008). The endocannabinoid system and energy metabolism. *J Neuroendocrinol*; 20: 850-857.
61. Regelson, W., Butler, J. R., Schulz, J., Kirk, T., Peek, L., Green, M. L., Zalis, M. O. (1976). "Delta -9-tetrahydrocannabinol as an effective antidepressant and appetite-stimulating agent in advanced cancer patients". In: *The Pharmacology of Marijuana*. Raven Press, New York, pp. 763-776.

62. Struwe, M., Kaempfer, S. H., Geiger, C. J., Pavia, A. T., Plasse, T. F., Shepard, K. V., Ries, K. Evans, T. G. (1993). "Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection". *Annals of Pharmacotherapy*, 27:827-831.
63. Beal, J. E., Olson, R., Laubenstein, L., Morales, J. O., Bellman, P., Yangco, B., Lefkowitz, L., Plasse, T. F., Shepard, K. V. (1995). "Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS". *Journal of Pain and Symptom Management*, 10:89-97.
64. Jatoi, A., Windschitl, H. E., Loprinzi, C. L., Sloan, J. A., Dakhil, S. R., Mailliard, J. A., Pundaleeka, S., Kardinal, C. G., Fitch, T. R., Krook, J. E., Novotny, P. J., Christensen, B. (2002). "Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North central cancer treatment group study". *Journal of Clinical Oncology*, 20:567-573.
65. Abrams, D. I., Hilton, J. F., Leiser, R. J., Shade, S. B., Elbeik, T. A., Aweeka, F. T., Benowitz, N. L., Bredt, B. M., Korel, B., Aberg, J. A., Deeks, S. G., Mitchell, T. F., Mulligan, K., Bacchetti, P., McCune, J. M., Schambelan, M. (2003). "Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection. A randomized, placebo-controlled clinical trial". *Annals of Internal Medicine*, 139: 258-266.
66. Merritt, J. C., Crawford, W. J., Alexander, P. C., Anduze, A. L., Gelbart, S. S. (1980). "Effect of marihuana on intraocular and blood pressure in glaucoma". *Ophthalmology*, 87:222-228.
67. Merritt, J. C., Olsen, J. L., Armstrong, J. R., McKinnon, S. M. (1981). "Topical delta_9-tetrahydrocannabinol in hypertensive and glaucoma". *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 33:40-41.
68. Mulén, Bárbara, Torres, Priscila, Roperó, Ramón. (2002). "Bases fisiológicas y tratamiento de la emesis inducida por radiaciones". *Rev Cubana Med*; 41(5).
69. Sallan, S. E., Zinberg, N. E., Frei, E. (1975). "Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy". *New England Journal of Medicine*, 293:795-797.
70. Frytak, S., Moertel, C. G., O'Fallon, J. R., Rubin, J., Creagah, E. T., O'Connell, M. J., Schutt, A. J., Schwartz, N. W. "Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy". *Annals of Internal Medicine* 91, 825-830.

71. Herman, T. S., Einhorn, L. H., Jones, S. E., Nagy, C., Chester, M. B., Dean, J., Becky Furnas, M. S., William, S. D., Leigh, S. A., Dorr, R. T., Moon, T. E. (1979). "Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy". *New England Journal of Medicine*, 300:1295-1297.
72. Colls, B. M., Ferry, D. G., Gray, A. J., Harvey, V. J., McQueen, E. G. (1980). "The antiemetic activity of tetrahydrocannabinol versus metoclopramide and thietilperazine in patients undergoing cancer chemotherapy". *New Zealand Medical Journal*, 91:449-451.
73. Ungerleider, J. T., Andrysiak, T., Fairbanks, L., Goodnight, J., Sarna, G., Jamison, K. (1982). "Cannabis and cancer chemotherapy. A comparison of oral delta-9-THC and prochlorperazine". *Cancer*, 50:636-645.
74. Hutcheon, A. W., Palmer, J. B. D., Soukop, M., Cunningham, D., McArdle, C., Welsh, J., Stuart, F., Sangster, G., Kaye, S., Charlton, D., Cash, H. (1983). "A randomized multicentre single blind comparison of a cannabinoid antiemetic (levonantradol) with chlorpromazine in patients receiving their first cytotoxic chemotherapy". *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 19:1087-1090.
75. Lane, M., Vogel, C. L., Ferguson, J., Krasnow, S., Sainers, J. L., Hamm, J., Salva, K., Wiernik, P. H., Holroyde, C. P., Hammil, S., Shepard, K., Plasse, T. (1991). "Dronabinol and prochlorperazine in combination for treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting". *Journal of Pain and Symptom Management*, 6:352-359.

CANNABINOIDES Y CÁNCER

Francisco Puentes Centeno

Jairo Fernando Cepeda

Jairo Téllez Mosquera

INTRODUCCIÓN

En 1964, Raphael Mechoulam identificó tanto el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (1), como más de 70 terpenofenoles, además separó 21 compuestos de carbonos del *cannabis*, llamados colectivamente los cannabinoides. Este descubrimiento, originado por Mechoulam, fue corroborado recientemente por Pertwee (2) y otros. A partir de este descubrimiento se iniciaron los estudios en animales.

Es así como en 1975 se publicaron los primeros estudios clínicos de fase 3 (3, 4), el dronabinol, un tetrahidrocannabinol sintético, fue aprobado en 1986 e incluido en la lista II. En 1999 se pasó a la lista III con indicaciones para las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia contra el cáncer, así como estimulante del apetito para evitar la pérdida de peso en pacientes con Sida (5). El Nabilone, otro medicamento análogo al tetrahidrocannabinol, fue aprobado por la FDA con las mismas indicaciones en 1985, pero tuvo que esperar para comercializarse en EE. UU., hasta 2006 (6).

Los cannabinoides como agentes cancerígenos, por el contrario, solo se señalan como tales a partir de la pirólisis de la forma fumada: marihuana, y esto lo comparte con la inhalación, también del humo del cigarrillo. A favor de la inhalación de marihuana estaría la forma de uso: la aspiración del humo y su retención de algunos segundos para que pueda penetrar el tetrahidrocannabinol y hacer su efecto, lo que no es compartido con la forma de fumar tabaco por la cual se aspira el humo y se expele inmediatamente.

Posteriormente, y a partir de este momento, se le buscaron más utilidades terapéuticas a los cannabinoides hasta presentarse como una alternativa para el tratamiento del cáncer.

DEL CONOCIMIENTO NEUROPSIQUIÁTRICO A SU PRESENTACIÓN COMO ANTICANCERÍGENOS

El sistema endocannabinoide consiste en una matriz de lípidos bioactivos producidos endógenamente, que activan los receptores cannabinoides. Aunque el objetivo principal de la biología endocannabinoide ha sido en los efectos neurológicos y psiquiátricos, el trabajo reciente ha revelado varias interacciones importantes entre el sistema endocannabinoide y el cáncer (7).

Varios tipos diferentes de cáncer tienen regulación anormal del sistema endocannabinoide que contribuye a la progresión del cáncer y se correlaciona con los resultados clínicos. La modulación del sistema endocannabinoide por agentes farmacológicos en diversos tipos de cáncer revela que puede mediar en los efectos antiproliferativos y apoptóticos por ambas vías de cannabinoides, tanto dependientes del receptor como independientes. Agonistas y antagonistas selectivos de los receptores de cannabinoides, inhibidores de la hidrólisis endocannabinoide, y análogos de cannabinoides se han utilizado para sondear las vías implicadas en los efectos del sistema endocannabinoide en la apoptosis, cáncer de células, la proliferación, migración, adhesión y la invasión. Los efectos antiproliferativos y apoptóticos producidos por algunas de estas sondas farmacológicas revelan que el sistema endocannabinoide es una nueva diana prometedor para el desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos para tratar el cáncer.

Los cannabinoides y la apoptosis

De los cannabinoides se puede decir que al demostrarse su capacidad para inducir la apoptosis ha permitido pensarse que pueden ser útiles para diferentes tipos de cáncer ya que esta característica es compartida por las neoplasias en general para lograr su crecimiento exagerado y fuera de control apoptótico, precisamente. Y es así como han sido propuestos como anticancerígenos en diferentes tipos de tumores situados también en varios órganos, como son los tumores de la mama, la próstata, el carcinoma de pulmón, los gliomas, melanomas y linfomas, entre otros (8).

El mecanismo propuesto para la inducción de la apoptosis de las células cancerosas hace referencia a la vía que utiliza un CB1 y la ceramida-caspasa,

cuyo resultado es la inhibición del crecimiento del tumor. Por otro lado, los endocannabinoides promueven en las células normales no transformadas su supervivencia celular mediante la vía de la quinasa, regulada por señales extracelulares (ERK) (9). Este mecanismo, la reducción de la apoptosis, es considerado en este caso un mecanismo neuroprotector (10).

Los cannabinoides y la angiogénesis tumoral

Igualmente, los cannabinoides suprimen la angiogénesis tumoral (11), lo que limita la nutrición y, por ende, el crecimiento tumoral por déficit nutricional.

Acción agonista de los cannabinoles como anticancerígenos

En el año 1975, Munson, A. E. y cols. (12), reportan en estudios en animales una disminución del crecimiento del carcinoma pulmonar de Lewis por el uso oral de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 THC), Δ^8 -tetrahidrocannabinol (Δ^8 THC) y cannabinol (CBN), pero no el cannabidiol (CBD). También reportaron que encontraron efectividad en la leucemia de Friend, pero no en la Murina.

En el año 2013, en el *British Journal of Clinical Pharmacology*, Massi y cols., en una revisión sobre lo conocido en los posibles usos de los cannabinoles como anticancerígenos, insisten en fijar la atención y la investigación sobre el cannabidiol ya que son no adictivos y han demostrado tener eficacia en la modulación de varias etapas de la génesis tumoral (13).

Atención y preferencias actuales sobre el CBD

Del mismo modo, en el *British Journal of Pharmacology*, De Petrocellis y cols. (14) insisten en el uso de cannabidiol ya que encontraron que este inhibe significativamente la viabilidad celular en ensayos in vitro, lo que apoya la prueba clínica de que los cannabidiol son efectivos contra el cáncer de próstata.

Prevención con el gen CB2

Pero, de otro lado, el gen CB2 ha sido señalado como un sitio de inserción de retrovirus (15), o sea un proto-oncogén que participaría en la transformación leucémica. Es importante revisar más estudios sobre la intervención del gen CB2 en procesos procancerígenos.

LA APOPTOSIS DE LAS CÉLULAS CANCEROSAS COMO BLANCO INDUCIDO POR FÁRMACOS MOLECULARMENTE DIRIGIDOS

En las terapias del cáncer molecularmente dirigidas (16), la apoptosis o muerte celular programada es uno de los blancos buscados; otros blancos son la interferencia con la transducción de señales de crecimiento celular o de la formación de vasos sanguíneos. En el cáncer puede estar inhibida la apoptosis, lo cual permite el crecimiento y avance de los tumores.

La apoptosis se desencadena por señales programadas genéticamente. Cumple funciones muy importantes, como permitir la separación de los dedos durante el desarrollo embrionario por un proceso apoptótico de las membranas que los unen, o garantizar un número constante de células en un tejido o un órgano mediante la proliferación de nuevas células en compensación de la muerte de otras células, etc. Igualmente, hace posible la destrucción de células dañadas genéticamente, como en el cáncer. Actualmente, se reconocen tres vías de apoptosis: la extrínseca a través de interacciones mediadas por receptores transmembranas, la intrínseca desencadenada por daño en el ADN o por estrés celular y la vía de la perforina/granzima.

El desarrollo de fármacos cannabinoideos anticancerosos sintéticos utilizaría fundamentalmente la vía extrínseca para lograr su efecto terapéutico.

Los receptores implicados en el proceso son miembros de una familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF). En el proceso de apoptosis que se desencadena pueden intervenir varias enzimas, como las caspasas y las proteincinasas o proteínquinas y las ceramidas, que son la molécula base de los esfingolípidos muy abundantes en la bicapa lipídica de las membranas celulares. Las caspasas, que son mediadores esenciales en los procesos de apoptosis, se clasifican como iniciadoras y efectoras según su función en las diversas cascadas de señalización intracelular, pudiendo activar o inactivar otras moléculas celulares. Las proteincinasas o proteínquinas modifican otras proteínas mediante fosforilación, lo cual puede activarlas o desactivarlas. Los esfingolípidos, que tienen como molécula base las ceramidas, pueden actuar en la superficie celular como moléculas de reconocimiento o señalización celular con funciones para la apoptosis, la proliferación celular y la regulación de la diferenciación celular.

La Administración Federal de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) ha aprobado un buen número de estos nuevos fármacos molecularmente

dirigidos en el tratamiento de diferentes cánceres (16) y otros están en fase experimental y de estudios clínicos. El objetivo de esta nueva serie de fármacos es promover la muerte de las células cancerosas en forma más específica, reducir los efectos secundarios y procurar ocasionar un menor daño de las células normales.

Experimentalmente, Sreevalsan y cols. (17) encontraron en cultivo de células de carcinoma humano de próstata LNCaP y de carcinoma humano de colon SW480, que tanto el cannabinoide sintético WIN-55,212 como el cannabidiol (CBD) inducen en estas células la apoptosis dependiente de las fosfatasa.

En estudio de cultivo de células A549 y SW-1573 de carcinoma humano de pulmón NSLC (carcinoma de células no pequeñas) y también en tumores subcutáneos generados en ratones inmunodeficientes SCID CB-17 por inyección de las células A549, Preet y cols. (18) observaron un aumento de la apoptosis, un número reducido de células proliferantes y una alteración de la vascularizaciones del tumor. Estos mismos autores demostraron que en cortes de tejido de carcinoma de pulmón de células no pequeñas, hay una mayor expresión de los receptores cannabinoideos CB1 y CB2. Como mencionamos posteriormente, otro cannabinoide sintético, el Dexamabinol, que también induce la apoptosis, se encuentra actualmente en fase I de estudio clínico en pacientes con tumores sólidos.

EL CASO DEL DEXANABINOL, CANABINOIDE SINTÉTICO COMO POSIBLE ANTICANCERÍGENO

El Dexamabinol (HU-211), fármaco actualmente en estudio de fase clínica I en pacientes de varios cánceres sólidos, es un cannabinoide sintético que inicialmente se había propuesto como agente neuroprotector, en lesiones traumáticas cerebrales (19, 20).

Experimentalmente, en un modelo de trauma cerebral cerrado en ratas, con producción de edema, alteración de la barrera hemato-encefálica y disfunción motora y de la memoria, el dexamabinol demostró mejorar la recuperación de las ratas (21). Se encontró que el dexamabinol es un inhibidor de la producción de TNF-alfa, que se considera como un mediador primario de la neurotoxicidad después de un trauma cerebral y también posee propiedades antioxidantes (18, 22) comportándose con propiedades farmacológicas de un antagonista no competitivo a nivel de los receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato).

Aunque en un estudio (23) de fase clínica II en pacientes con lesión cerebral cerrada severa, con una sola aplicación intravenosa de dexanabinol de 48 a 150 mg se encontró que era seguro y bien tolerado con tendencia a una más rápida y mejor recuperación neurológica; un estudio multicéntrico posterior de fase clínica III en 846 pacientes concluyó que no era clínicamente eficaz en el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas (24), es decir no actuaba como neuroprotector.

El nombre IUPAC del dexanabinol es (6aS, 10aS)-9-(hidroximetil)-6,6-dimetil-3-(2-metiloctano-2-il)-6a, 7, 10, 10a-tetrahidrobenzo (c) cromeno-1-ol con fórmula C₂₅H₃₈O₃. Es una molécula modificada de su antecesor el HU-210 que actúa como un potente agonista de los receptores cannabinoides CB1. En contraste con su predecesor, el HU-211 o dexanabinol, no actúa a nivel de los receptores CB1 y en cambio se comporta como antagonista no competitivo a nivel de los receptores NMDA, a diferencia de otros cannabinoides sintéticos. Esto significa que el dexanabinol no presenta los efectos psicoactivos adversos de los cannabinoides y sí pudiera proveer los efectos terapéuticos benéficos de los antagonistas no competitivos de los receptores NMDA (25, 26).

Los potenciales efectos sobre las células cancerosas del dexanabinol, además de los anteriormente mencionados efectos neuroprotectores, aparecen resumidos en la siguiente definición del Diccionario de Medicamentos del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (27): "El dexanabinol es un derivado cannabinoide sintético con base terpeno, que carece de actividad agonista sobre los receptores CB1 y CB2 y que tiene potencial actividad neuroprotectora, antiinflamatoria y antineoplásica. Funciona como un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato, protegiendo a las células neuronales contra el NMDA y la neurotoxicidad del glutamato. Este agente también remueve los radicales peroxi y protege a las neuronas de los daños de las especies reactivas de oxígeno. Además el dexanabinol inhibe la actividad del factor nuclear kappa B (NF-kappa-B), previniendo por consiguiente la expresión de los objetivos de los genes de NF-kappa-B, tales como el factor de necrosis tumoral alfa, las citoquinas y la sintetasa inducible del óxido nítrico. Como resultado de lo anterior, este agente puede restaurar los procesos de apoptosis en las células cancerosas. El NF-kappa-B es activado en una variedad de células cancerosas y juega un papel fundamental en la regulación de la apoptosis y la proliferación celular".

Desde el punto de vista de la biología de las células cancerosas, el bioquímico Paul Diehl clasifica los siguientes siete focos de investigación para el desarrollo de potenciales fármacos anticancerosos (28), dentro de los cuales puede figurar el Dexanabinol como activador de la apoptosis:

1. Control de las vías de señalización que regulan el crecimiento celular. Las células cancerosas se caracterizan por tener un crecimiento y una reproducción no controlados. Este control se ejerce a través de una red complicada de proteínas que comunican información dentro de las células a partir de receptores en la superficie celular. Esta comunicación produce cambios secuencialmente en cascada de una proteína a la siguiente, de tal manera que la célula hace cambios internos en respuesta, como por ejemplo puede activar ciertos genes, iniciar la división celular o aumentar la producción de ciertas proteínas. Una de las proteínas importantes en estas redes son las quinasas, que transmiten señales añadiendo fosfatos a la siguiente proteína en la cascada. Las células cancerosas mutan genes en estas vías de señalización para facilitar el crecimiento y la reproducción continuos. En algunos cánceres en particular se han identificado quinasas y otras proteínas que pueden ser enfocadas para el desarrollo de fármacos que desconecten esta señal de reproducción. Actualmente, se han desarrollado en la investigación fármacos inhibidores de estas quinasas.
2. Enfoque del RNA que no codifica pero que regula la expresión de los genes. El ácido ribonucleico (RNA) es generalmente producido en largas cadenas que llevan el código del DNA para una proteína específica en el lugar de la célula donde son producidas. A finales de los noventa, se encontró que algunas moléculas pequeñas de RNA tenían otra función al interferir en la producción de proteínas. Desde entonces se han encontrado otros tipos de RNA que regulan el DNA y el procesamiento de genes en lugar de ser utilizados en la producción de proteínas. La investigación reciente ha encontrado que hay cambios en un número de estas moléculas de RNA con funciones regulatorias en las células cancerosas para evitar los controles normales del crecimiento. Esta área de investigación parece tener potencial terapéutico significativo en algunos cánceres, como en metástasis de cáncer de seno y crecimiento de tumores prostáticos.
3. Conectar los controles epigenéticos que mantienen desconectados a los genes. Cada célula del organismo tiene todos los genes, pero realmente una pequeña porción de estos son utilizados en una célula en particular. Únicamente unos genes son necesitados para las funciones celulares hepáticas, algunos otros genes en las células de la piel para sus correspondientes funciones, etc. Las células normales desconectan más o menos permanentemente la mayoría de sus genes, haciendo pequeños cambios en el DNA, y cuando estas se replican, los patrones de los genes desconectados pasan a las células progenies. Estos cambios epigenéticos son también otra vía para la autorregulación de las células, convirtiéndose en otro objetivo de las células cancerosas para ganar la habilidad de crecer

y reproducirse sin control. El cáncer cambia el DNA con mutaciones, así como también otras grandes regiones del DNA que no son expresadas normalmente. Ya han sido aprobados varios fármacos que afectan esta regulación epigenética y hay varios en estudio.

4. Hacer el metabolismo más lento al cortar el suministro de glucosa. La glucosa es la principal forma de azúcar que el organismo utiliza para generar energía, y las células cancerosas requieren excesivas cantidades de glucosa como combustible para su crecimiento y desarrollo. Este rasgo particular ha sido añadido como un marcador característico de cáncer, aunque había sido conocido como un rasgo de las células cancerosas por más de 80 años. Recientemente ha llegado a ser claro que muchas de las mutaciones en las células cancerosas parecen tener un papel directo en el aumento de la rata metabólica. Investigaciones recientes indican que esta puede ser una aproximación para terapias futuras.
5. Activación de una respuesta inmune para eliminar células cancerosas. Aunque las células cancerosas son derivadas de células normales del organismo, estas son muy anormales y deberían activar una respuesta inmune para eliminarlas. En realidad las células cancerosas son tempranamente detectadas por el sistema inmune en su desarrollo y eliminadas generalmente antes de que alcancen un mayor desarrollo, pero algunas evitan la detección por el sistema inmune en alguna manera y avanzan hacia la malignidad. Aún hay muchos aspectos desconocidos, tanto del sistema inmune como de la patología del cáncer, para que suceda esta evasión. Se han hecho algunos progresos en el desarrollo de vacunas contra el cáncer que permitan al sistema inmune reconocer y destruir células cancerosas.
6. Activación de la respuesta de muerte celular programada (apoptosis). Una anormalidad severa en una célula normal activa un programa de "suicidio celular" llamado apoptosis en prácticamente todo tipo de células. Una de las características especiales del cáncer es que las células malignas para sobrevivir suprimen esta respuesta. Las investigaciones sobre cómo las células cancerosas hacen esta supresión, han permitido proponer el desarrollo de fármacos, bien sea para forzar una respuesta de apoptosis para eliminar estas células o para revertir la habilidad de las células cancerosas de suprimir esta respuesta. En los últimos años también se ha llegado a un mejor entendimiento de los genes de las células cancerosas que alteran la respuesta de apoptosis, lo cual hace más claro qué es lo que se necesita que sea activado para su autodestrucción. Aquí debemos considerar el potencial terapéutico del Dexamabinol contra las células cancerosas.

7. Inhibición de la vascularización en los tumores (antiangiogénesis). Una característica bien conocida en los tumores grandes es la presencia de numerosos vasos sanguíneos. Las células de un tumor, como en los tejidos normales, necesitan nutrientes y oxígeno para sobrevivir; es decir, para que se formen y crezcan, los tumores necesitan el flujo sanguíneo como los tejidos normales. Desde cuando se reconoció esta vascularización de los tumores hace 100 años, se empezó a pensar en la investigación de cómo prevenir el crecimiento vascular para inhibir el crecimiento tumoral. Sin embargo, solo en 1980 se logró aislar un factor endotelial de crecimiento vascular. Con este avance se lanzó el primer fármaco antiangiogénico llamado Avastatin, que fue aprobado en 2004. Ya han sido aprobados otros fármacos antiangiogénicos y continúa la búsqueda de nuevos fármacos más efectivos.

En relación con lo más reciente sobre estudios del Dexanabinol, debemos mencionar la información sobre lo publicado en la página de estudios clínicos del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (29), obtenida de ClinicalTrials.gov de noviembre 20 de 2012. Se trata de un estudio del Dexanabinol de fase clínica I en pacientes con tumores sólidos avanzados, cuyos investigadores principales son Ruth Plumier, del Northern Centre for Cancer Treatment at Newcastle General Hospital, y Alan Anthony, del Leeds Cancer Centre at St. James University Hospital. Los objetivos son estudiar diferentes dosis del Dexanabinol para determinar la dosis máxima segura, estudiar la seguridad general del fármaco, estudiar lo que el organismo le hace al fármaco, así como lo que el fármaco le hace al organismo, y medir cualquier reducción en el tamaño en el tumor o tumores cancerosos del paciente.

Los criterios de inclusión de los pacientes en el protocolo de estudio son los siguientes:

- Pacientes adultos de 18 años y mayores.
- Pacientes con tumores sólidos confirmados por histología o citología, que estén en estado avanzado con metástasis y/o sean progresivos, y para los cuales no haya terapia estándar efectiva disponible.
- Se ajusten a los criterios del ECOG (Eastern Collaborative Oncology Group) de estado igual o mayor a 2, efectos adversos agudos o crónicos de quimioterapia o radioterapia previa y evaluación de la enfermedad tanto en imágenes como con marcadores tumorales.

- Los siguientes exámenes de laboratorio: recuento absoluto de neutrófilos igual o mayor a $1,5 \times 10^9/L$. Plaquetas iguales o mayores a $100 \times 10^9/L$. Bilirrubina total menor de 1,5 veces el límite superior de lo normal. AST (SGOT) igual o menor a 2,5 veces el límite superior de lo normal. ALT (SGPT) igual o menor a 2,5 veces el límite superior de lo normal. Rata de filtración glomerular estimada de más de 50 mil/min (basada en la fórmula de Wright). Test negativo de HCG en mujeres con potencial de embarazo (definido como mujeres iguales o menores de 50 años o historia de amenorrea por 12 meses o menos antes de ingresar al estudio). Pacientes mujeres y hombres sexualmente activos con potencial reproductiva deben aceptar utilizar un método anticonceptivo efectivo (por ejemplo métodos de barrera con espermicidas, anticonceptivos orales o parenterales y/o dispositivo intrauterino) durante la duración completa del estudio y un mes después de la administración final del Dexanabinol, o el/la paciente debe ser quirúrgicamente estéril (con la documentación en la historia clínica).
- Si hay una historia de tratamiento de metástasis cerebrales. Estas deben ser clínicamente estables 24 semanas previas a la inclusión al estudio.
- Tener una expectativa de vida de más de 3 meses.
- Tener la habilidad de firmar un consentimiento informado escrito previamente a cualquier estudio específico de procedimientos de selección, entendiéndose que el consentimiento puede ser retirado por el paciente en cualquier momento sin que haya ningún perjuicio.
- Tener la voluntad y ser capaz de cumplir con los procedimientos del protocolo de estudio.

Criterios de exclusión

- Paciente embarazada o que suministra leche materna.
- Historia clínica de condición cardiológica significativa, incluido evento isquémico cardiaco, infarto del miocardio o enfermedad cardiaca inestable dentro de los tres meses del ciclo 1, día 1.
- Quimioterapia o radioterapia dentro de las 4 semanas (6 semanas para nitroso-ureas o mitomicina C) previas al ciclo 1, día 1. Se permite la radioterapia paliativa localizada para control de síntomas.

- Cirugía mayor dentro de las 6 semanas previas al ciclo 1, día 1.
- Positividad conocida al virus de inmunodeficiencia humana.
- Hepatitis B o C activa u otra enfermedad hepática activa (diferente a la malignidad).
- Uso de cualquier elemento de investigación dentro de las 4 semanas del ciclo 1, día 1.
- Cualquier infección activa, clínicamente significativa, de origen viral, bacteriano o de micosis sistémica dentro de las 4 semanas previas al ciclo 1, día 1.
- Historia significativa de infecciones crónicas o recurrentes que requieren tratamiento o cualquier enfermedad intercurrente no controlada que pondría en riesgo la seguridad del paciente, interfiera con los objetivos del protocolo, o limite el cumplimiento del paciente con los requerimientos del estudio, como los determine el investigador.

El estudio es patrocinado por e-Therapeutics PLC, habiéndose iniciado en enero de 2012 y con una fecha estimada para la recolección de datos en marzo de 2013. El título oficial del estudio es "Estudio de Fase 1, guiado farmacocinéticamente, con escalamiento de la dosis para determinar la seguridad y la tolerancia del Dexanabinol en pacientes con tumores sólidos avanzados". Las medidas de los resultados principales serán los siguientes:

Dosis máxima tolerada (DMT). Cada paciente será seguido durante 22 días. Está diseñada como tema de seguridad. Los pacientes serán asignados secuencialmente para aumentar las dosis de Dexanabinol, para establecer la DMT (dosis más alta que es segura para darle a los pacientes) o alternativamente la dosis máxima administrada (DMA). Tres pacientes serán incluidos en una cohorte para determinar cada nivel de dosis. El escalamiento de la dosis en una cohorte de tres nuevos pacientes cuando todos ellos en una cohorte previa hayan completado el primer ciclo, es decir las tres primeras dosis seguidas por observación hasta el día 22, y no se haya presentado la: dosis limitante de toxicidad (DLT). Las dosis limitantes de toxicidad serán graduadas para severidad basada en los criterios de terminología corriente de la NCI, versión 4.3.

Las medidas de los resultados secundarios serán las siguientes: área bajo la curva (ABC) del Dexanabinol y el Cremoforo. Periodo de tiempo: ciclo 1- días 1 y 8; predosis (0 h) 1, 2, 3 h después de iniciar la infusión; 5, 10, 15, 30 min después de terminar la infusión; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 24 h después de terminar la infusión. Día 15: inmediatamente antes de la infusión y al terminar esta. No está diseñada como tema de seguridad.

Concentración máxima (C_{max}) del Dexanabinol y el Cremoforo. Periodo de tiempo: ciclo 1 – días 1 y 8; predosis (0 h); 1, 2, 3 h después de iniciar la infusión; 5, 10, 15, 30 min después de terminar la infusión; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 24 h después de terminar la infusión. Día 15: inmediatamente antes de la infusión y al terminarla. No está diseñada como tema de seguridad.

Concentración mínima (C_{min}) del Dexanabinol y el Cremoforo. Periodo de tiempo: ciclo 1 – días 1 y 8; predosis (0 h); 1, 2, 3 h después de iniciar la infusión; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 14 h después de terminar la infusión. No está diseñada como tema de seguridad.

Número de efectos adversos (EA). Periodo de tiempo: 30 +/- 3 días después de terminar la última infusión. Está diseñada como tema de seguridad. Los EA serán graduados de acuerdo con NCI CTCAE versión 4.03 para ensayos clínicos en cáncer.

Respuesta tumoral. Periodo de tiempo: en la selección y posteriormente cada 2 ciclos de tratamiento (+/- una semana). No está diseñada como tema de seguridad.

Evaluación de la respuesta tumoral utilizando RECIST 1.1. Estimada por escanografía CT o por RMN. Una escanografía adicional será realizada para confirmar una respuesta completa (RC) o una respuesta parcial (RP). Los marcadores tumorales pueden ser evaluados en donde sea apropiado.

Se calculan 45 pacientes. El Dexanabinol inicialmente será suministrado en una infusión IV lenta por 3 horas los días 1, 8 y 15 de un ciclo de ciclo de tres semanas (21 días).

Quedamos a la espera de la publicación de los resultados de este importante estudio de fase clínica I del Dexanabinol en los 45 pacientes esperados con tumores sólidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mechoulam, R. (1986). The pharmacohistory of Cannabis sativa. In: Mechoulam R, ed. *Cannabinoids as Therapeutic Agents*. Boca Raton, Fla: CRC Press; 1-19.
2. Pertwee, R. G. (2005). The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids [review]. *AAPS J.* 7:E625-E654. Available at: <http://www.aapsj.org/view.asp?art=aapsj070364>. Accessed September 8, 2008.
3. Mechoulam, R. (1986). The pharmacohistory of Cannabis sativa. In: Mechoulam R, ed. *Cannabinoids as Therapeutic Agents*. Boca Raton, Fla: CRC Press; 1-19.
4. Pertwee, R. G. (2005). The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids [review]. *AAPS J.* 7:E625-E654. Available at: <http://www.aapsj.org/view.asp?art=aapsj070364>. Accessed September 8, 2008.
5. Marinol. (2007). In: *Physicians' Desk Reference*. 62nd ed. Montvale, NJ: Thomson Healthcare; 3271-3273.
6. Cesamet (Nabilone) fact sheet. Valeant Pharmaceuticals International Web site. Available at: http://www.valeant.com/fileRepository/mediaCenter/Cesamet_Fact_Sheet.pdf. Accessed September 8, 2008.
7. Hermanson, D. J., Marnett, L. J. (2011). Cannabinoids, endocannabinoids, and cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. Volume 30, Issue 3-4, December, Pages 599-612.
8. Guzmán, M. (2003). Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer*. 3:745-755.
9. Guzmán, M. (2003). Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer*. 3:745-755.
10. Baker, D., Pryce, G., Giovannoni, G., Thompson, A. J. (2003). The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol*. 2:291-298.

11. Guzmán, M. (2003). Cannabinoids: potential anticancer agents. *NatRevCancer*. 3:745-755.
12. Munson, A. E., Harris, L. S., Friedman, M. A., Dewey, W. L., Carchman, R. A. (1975). Actividad antineoplásica de los cannabinoides. *Diario del Instituto Nacional de Cáncer*, Vol. 55, N° 3, pp. 597-602.
13. Massi, P., Solinas, M., Cinquina, V. Parolaro, D. (2013). Cannabidiol as potential anticancer drug. *British Journal of Clinical Pharmacology*, Volume 75, Issue 2, February, Pages 303-312.
14. De Petrocellis, L., Ligresti, A., Schiano Moriello, A., Lappelli, M. A., Verde, R., Stott, C. G., Cristino, L., Orlando, P., Di Marzo, V. (2013). Non-THC cannabinoids inhibit prostate carcinoma growth in vitro and in vivo: Pro-apoptotic effects and underlying mechanisms. *British Journal of Pharmacology*. Volume 168, Issue 1, January, Pages 79-102.
15. Jordà, M. A., Lowenberg, B., Delwel, R. (2003). The peripheral cannabinoid receptor CB2, a novel oncoprotein, induces a reversible block in neutrophilic differentiation. *Blood*. 101:1336-1343. Available at: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/101/4/1336>. Accessed September 12, 2008.
16. www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/targeted
17. Sreevalsan, S., Joseph, S., Jutooru, I., Chadalapaka, G., Safe, S. H. (2011). Induction of Apoptosis by Cannabinoids in Prostate and Colon Cancer Cells is Phosphatase dependent. *Anticancer Res*. November: 31(11): 3799-3807.
18. Preet, A., Qamri, Z., Nasser, M. W., Prasad, A., Shilo, K., Zou, X., Groopman, J. E., Ganju, R. K. (2011). Cannabinoid Receptors, CB1 and CB2, as Novel Targets for Inhibition of Non-Small Cell Cancer Growth and Metastasis. *Cancer Prev Res (Phila)*. January; 4(1): 65-75.
19. Biegon, A., Joseph, A. B. (1995). Development of HU-211 as a neuroprotectant for ischemic brain damage. *Neurological Research*, 17 (4): 275-80, August.
20. Darlington, C. L. (2003). Dexanabinol a novel cannabinoid with neuroprotective properties. *Drugs: The Investigational Journal*: 6 (10): 976-9, October.

21. Shohami, E., Gallily, R., Mechoulam, R., Bass, R., Ben-Hur, T. (1997). Cytokine production in the brain following closed head injury: dexanabinol (HU-211) is a novel TNF-alpha inhibitor and a effective neuroprotectant. *Journal of Neuropharmacology*, 72 (2): 169-177, febrero.
22. Shohami, E., Mechoulam, R. (2000). Dexanabinol (HU-211): a nonpsychotropic cannabinoid with neuroprotective properties. *Drug Developmente Research* 50 (3-4): 211-215, Jul-Ag.
23. Brewster, M. E., Pop, E., Fotlz, R. L., Reuschel, S., Griffith, W., Amselem, S., Biegon, A. (1997). Clinical pharmacokinetics of scalatingi. v. doses of dexanabinol (HU-211), a neuroprotectant agent, in normal volunteers. *Int J ClinPharmacolTher*: 35 (9): 361-5, Sept.
24. Maas, A., Murray, G., Henney, H., Kassen, N., Legrand, V., Mangelus, M., Muizelaar, J. P., Stochetti, N., Knoller, N. (2006). Efficacy and safety of dexanabinol in severe traumatic brain injury: results of a phase III randomised, placebo-controlled, clinical trial. *The Lancet Neurology*, 5 (1), 38-45.
25. Belayed, L., Busto, R., Zhao, W., Ginsberg, M. D. (1995). HU-211 a novel noncompetitive N-methyl-D aspartate antagonist improves neurological deficit and reduces infarct volume after reversible focal cerebral ischemia in the rat. *Stroke* 26: 2313-2320.
26. Eshhar, N., Striem, S., Kohen, R., Tirosh, O., Biegon, A. (1995). Neuroprotectant and antioxidant activities of HU-211, a novel NMDA receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 283: 19-29.
27. <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=720043>
28. <http://biotech.about.com/od/technicaltheory/a/Seven-Areas-Of-Focus-On-New-Cancer-Therapies>
29. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01489826>

Capítulo III

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO ASOCIADOS AL CONSUMO DE *CANNABIS*

ANÁLISIS TOXICOLÓGICO DE *CANNABIS* EN MUESTRAS BIOLÓGICAS
Juan Sebastián Sabogal - Julián Herney Pulido

DIAGNÓSTICO, MANEJO MÉDICO Y MONITOREO DEL CONSUMIDOR DE *CANNABIS*
Sara Lastra - William Quevedo

EFFECTOS CLÍNICOS AGUDOS Y CRÓNICOS
RELACIONADOS CON CONSUMO DE *CANNABIS*
Sara Lastra - William Quevedo

PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA ASOCIADA AL CONSUMO DE *CANNABIS*
Miguel Cote M. - Alexander Jojoa

ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS ASOCIADAS AL CONSUMO DE *CANNABIS*
Esmeralda Martínez - Magda Liliana Rincón

ANÁLISIS TOXICOLÓGICO DE *CANNABIS* EN MUESTRAS BIOLÓGICAS. PRUEBAS PRELIMINARES Y CONFIRMATORIAS

Juan Sebastián Sabogal Carmona
Julián Herney Pulido Vargas

INTRODUCCIÓN

Identificar los antecedentes de exposición a *cannabis* puede revestir especial interés en algunas áreas específicas, teniendo en cuenta los efectos farmacológicos y toxicológicos que esta llega a causar, para su aplicación en las áreas clínica, forense y ocupacional, entre otras.

El análisis toxicológico tiene en cuenta, entonces, diversos aspectos de la cinética del *cannabis*, revisados en otro capítulo de este libro. De esta forma se plantea la utilización de sustancias como biomarcadores de exposición al *cannabis* en diferentes matrices. Un biomarcador es definido como un indicador que señala un acontecimiento o una situación en una muestra o sistema biológico, y proporciona una medida de la exposición, el efecto o la susceptibilidad (1).

Los biomarcadores de efecto se han encontrado con la dificultad, hasta el momento, de poder correlacionar una concentración plasmática del THC u otro canabinoide, o sus metabolitos, frente a algún efecto en particular, además de la variabilidad entre estas concentraciones y la presentación de los efectos en diferentes sujetos; sin lugar a dudas, aún falta mayor trabajo en el tema, algunos acercamientos han sido realizados por ejemplo en la comunidad europea con

el proyecto de conducción bajo el efecto de drogas, DRUID en inglés (2), en el cual se busca establecer niveles plasmáticos-saliva correlacionados con efectos clínicos que puedan afectar la conducción de vehículos automotores. Indudablemente es un acercamiento difícil, teniendo en cuenta el fenómeno de tolerancia, la variabilidad individual y fenómenos de redistribución, por lo que se requiere un mayor trabajo que permita establecer con objetividad los niveles que no deben ser permitidos al realizar cierto tipo de actividades.

El mayor trabajo realizado hasta el momento para el *cannabis* se centra en biomarcadores de exposición y permite diferenciar la denominada exposición pasiva, la cual podría responder al contacto con ambientes contaminados de humo de *cannabis*, de la exposición activa, es decir el consumo de *cannabis* propiamente dicho; esto se realiza a través del establecimiento de niveles umbrales, o puntos de corte, en los cuales a pesar de realizar análisis químicos cuantitativos la interpretación de los mismos es dicotómica (cualitativo), estableciendo un positivo o negativo, tras la interpretación del resultado encontrado. Lo anterior ha centrado la discusión existente referente a la diferencia entre un resultado “detectado” y un resultado “positivo”, incluso algunos laboratorios en el país no cuantifican metabolitos de *cannabis* en orina, ignorando los puntos de corte establecidos internacionalmente y afectando los procesos que sobre los resultados de laboratorio basan sus actuaciones.

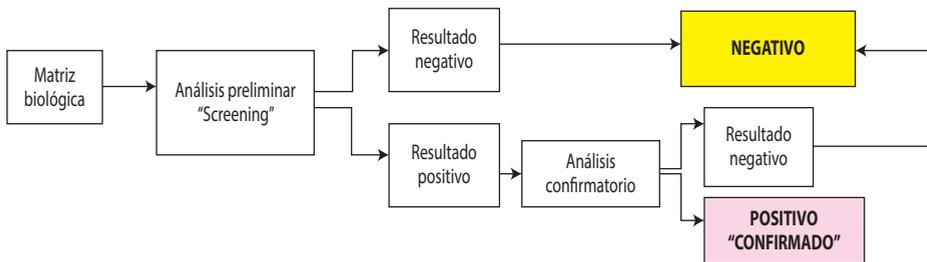
Cuando se va a realizar el análisis químico de drogas de abuso se sigue un procedimiento que consta de un análisis preliminar (*screening*, cribado o tamizado), el cual reúne unas características de simplicidad, costo y sus parámetros de desempeño han sido caracterizados; seguido de un análisis confirmatorio, que pretende confirmar los resultados preliminares positivos. Esto se realiza principalmente con el fin de optimizar los recursos del laboratorio, debido a que los ensayos confirmatorios representan un mayor costo y tiempo. Este esquema analítico es adoptado porque los análisis de drogas de abuso generalmente tienen carácter forense; se preconiza que el *screening* y la confirmación sean procedidas con dos métodos de principio químico distinto, de modo que se atienda el principio fundamental *in dubio pro reu*, o sea, el principio de la presunción de la inocencia, y este esquema dificulta un posible falso positivo.

En el presente capítulo se presentan algunas generalidades del análisis químico de drogas de abuso en matrices biológicas, incluyendo especificidades propias del *cannabis*.

TIPOS DE ENSAYO

Como ya se mencionó, la batería para realizar el análisis en el laboratorio de drogas de abuso en fluidos biológicos incluye la utilización de un análisis preliminar y uno confirmatorio, en caso de ser necesario. Cuando un análisis preliminar resulta negativo, es criterio suficiente para descartar la presencia de una droga de abuso, pero un resultado positivo se interpreta como un “positivo por confirmar”, debido a que se debe practicar el análisis confirmatorio para concluir con certeza que la muestra tiene el analito¹ de interés (figura 1).

Figura 1. Esquema general de análisis



Pruebas preliminares

Se conoce como pruebas preliminares aquellas que se realizan en el laboratorio y cuyo tiempo de análisis es mínimo, se denominan también como pruebas de *screening*, cribado o tamizado.

El término de tamizado, desde un abordaje analítico, hace referencia a la separación o discriminación de muestras de un gran grupo que contienen uno o más analitos, y la respuesta a estos se encuentra por encima o por debajo de un valor preestablecido. Este valor es expresado como nivel de concentración y puede ser establecido por una agencia oficial, control de calidad interno o por un cliente, entre muchas posibilidades. Este valor es conocido como el límite de especificación, el valor umbral, nivel máximo permitido o punto de corte.

La mejor manera de entender el concepto de un ensayo preliminar es la definición que le dan algunos autores, como métodos cualitativos “es la determinación de la presencia o ausencia de uno o más analitos en una muestra debido a sus propiedades físicas y químicas”. El resultado de la prueba

¹ Analito es el nombre que se le da a la sustancia bajo análisis.

solo puede tomar dos valores: presente o ausente. Sin embargo, a pesar de que los resultados de los ensayos preliminares sean dicotómicos, el término de ensayo preliminar no se refiere solamente a métodos cualitativos sino también a métodos semicuantitativos, o cuantitativos, los cuales se interpretan de manera cualitativa al establecer un punto de corte, como se mencionó en el párrafo precedente.

Usualmente los ensayos preliminares se encuentran disponibles en paquetes que contienen todos los reactivos, y en algunos casos la instrumentación para el análisis. Son conocidos como “test kits”. Estos kits son usados para análisis rápidos y directos porque son fáciles de manejar, rápidos y de bajo costo. Los resultados se dan en el sitio, siendo útiles en análisis de campo.

A continuación se describen los parámetros que deben ser evaluados en un ensayo preliminar para evaluar su desempeño (3).

Tabla 1. Tabla de contingencia resultados de un test preliminar vs. Test de confirmación (Gold Standard)

		CONFIRMACIÓN	
		+	-
TAMIZADO	+	VERDADERO POSITIVO	FALSO POSITIVO
		a	b
	-	FALSO NEGATIVO	VERDADERO NEGATIVO
		c	d

Sensibilidad: es la habilidad del método de identificar como positivo a los verdaderos positivos. Es la probabilidad para una concentración dada que el método clasifique como positivo a una muestra conocida como positiva. $Sensibilidad = a / (a + c)$.

Especificidad: es la habilidad del método de identificar como negativo a los verdaderos negativos. Es la probabilidad para una concentración dada que el método clasifique como negativo a una muestra conocida como negativa.

Falso positivo: es la probabilidad de que al hacer el análisis a una muestra que se conoce como negativa dé positiva por el método. $FP = b / (b + d)$. Se conoce como error alfa. (Probabilidad es un concepto estadístico que no se adecúa al término de falso positivo).

Falso negativo: es la probabilidad de que al hacer el análisis a una muestra que se conoce como positiva dé negativa por el método. $FN=c/(a+c)$. Se conoce como error beta.

Valor predictivo positivo: es la probabilidad de que un resultado positivo en la prueba de *screening* dé un resultado positivo en la confirmación. $VPP= a/(a+b)$.

Valor predictivo negativo: es la probabilidad de que un resultado negativo en la prueba de *screening* dé un resultado negativo en la confirmación. $VPN=d/(c+d)$.

La evaluación de estos parámetros se encuentra contemplada en un programa de validación y son reportados por el fabricante.

Las pruebas rápidas tienen un valor importante porque contribuyen, junto con la historia clínica y el examen físico, al enfoque diagnóstico de un paciente intoxicado y por consiguiente a decidir un tratamiento específico. Estas pruebas deben ser sensibles y rápidas; sin embargo, se debe tener en cuenta que pueden dar falsos positivos y en algunas ocasiones falsos negativos y, por tanto, es importante confirmar los hallazgos con pruebas más específicas. Es por esto que las pruebas rápidas por sí solas no tienen valor si no se involucran dentro de un contexto clínico. Además, se debe tener presente la toxicocinética de estas sustancias, ya que las pruebas no obedecen en un 100% a la sustancia psicoactiva sino a su metabolito conjugado o producto de biotransformación fase 1 (oxidación, reducción, hidrólisis...), de esta manera es posible determinar la sustancia química a analizar y la matriz en la que se va a encontrar con mayor exactitud.

Como se ha descrito hasta el momento, el resultado de las pruebas de *screening* es útil para la toxicología clínica; sin embargo, en toxicología forense o en control de dopaje (control de dopaje también es toxicología forense pero no se usa el término dictamen pericial) un dictamen pericial debe asegurar inequívocamente que una muestra contiene o no el analito de interés y esto no es posible solo con las pruebas de *screening* y debe recurrirse entonces al análisis confirmatorio. En conclusión, un resultado positivo en un ensayo de *screening* debe interpretarse como "positivo por confirmar".

El procedimiento estándar para pruebas a gran escala del uso ilegal de drogas es, por tanto, una prueba inicial usando inmunoanálisis o inmunocromatografía empleada en las pruebas de casete (altamente sensibles pero no selectivas), ya sea la técnica de inmunoanálisis multiplicado por enzimas (EMIT), el inmunoensayo con polarización fluorescente (FPIA) semicuantitativa, el radioinmunoensayo (RIA) o el inmunoanálisis ligado a proteínas (ELISA) para clasificar cualquier sustancia presente.

Interpretación de las pruebas de *screening*

La explicación clínica de los resultados de los testes para drogas es un reto y, a menudo, un problema crítico, especialmente cuando el teste puede ser crucial en la decisión entre la evidencia de uso legal y el uso ilegal y las complicaciones consecuentes.

Existen cuatro interpretaciones posibles de los resultados de los testes (eso ya fue exhaustivamente explicado en la tabla 1 y en el párrafo abajo de la tabla):

Resultado del teste: positivo

Positivo verdadero

Positivo falso

Resultado del teste: negativo

Falso negativo

Verdadero negativo

Los dos resultados positivos de los test reflejan con precisión la situación clínica. Sin embargo, un positivo verdadero en un teste inicial no indica por sí mismo la dosis, el tiempo o la vía de administración, ni distingue entre dosis única o uso crónico (este párrafo es dispensable porque uno solo sabe si es un positivo verdadero cuando se hace el confirmatorio).

Se pueden obtener resultados falsos positivos a causa de una identificación incorrecta de la presencia del componente determinado (por ejemplo, artefactos o compuestos presentes en la matriz biológica similares a la droga de interés). Se pueden informar falsos positivos debido a una interpretación incorrecta del informe del test.

Clínicamente, una interpretación errónea de los resultados puede provenir también de un fallo en el reconocimiento de un medicamento tomado de manera legal que sea químicamente similar a la droga y el cual genera una reactividad cruzada, interpretada erróneamente como positivo, el "falso positivo" para *cannabis* en los inmunoensayos ha sido reportado por fármacos como prometazina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, diflunisal, indometacina, ketoprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, meclofenamato, nabumetona, oxaprozin, piroxicam, sulindac, tolmetin y algunos cannabinoides

sintéticos como el dronabinol. Algunos reportes indican que los resultados falsos positivos pueden llegar al 4% (4); sin embargo, como ya se comentó, se deben evaluar los parámetros de desempeño, incluyendo sustancias que puedan presentar reactividad cruzada.

Un negativo verdadero indica no se ha tomado la droga de interés. Debe tenerse presente el tiempo requerido por las sustancias para ser eliminadas del organismo, ya que es posible que un resultado negativo del test pueda deberse a que se tomó la muestra demasiado tarde tras el consumo de la droga.

Técnicamente puede definirse un falso negativo como un hallazgo negativo en una muestra en la que se sabe que contiene la droga de interés. Esto puede ocurrir porque el umbral de sensibilidad para el procedimiento se fija por encima del límite de detección de la droga (un punto a menudo no reconocido por el clínico o el terapeuta), o debido a la adulteración de la muestra. Este último punto es de especial interés, y para evitar la posible adulteración cuando se usan muestras de orina, se utilizan técnicas de recolección intrusivas, en las cuales se intenta evitar cualquier cambio de muestra o adulteración por uso de líquidos o sustancias oxidantes. Algunos dispositivos comerciales utilizan, por ejemplo un termómetro para garantizar que la muestra fue recientemente recolectada. En adición a lo anterior, el laboratorio debe implementar controles para garantizar que las muestras de orina son aptas para análisis, realizando pruebas como densidad, pH, creatinina y ausencia de sustancias oxidantes, que permiten descartar si la orina es adulterada, sustituida o diluida (5).

Por otro lado, algunos autores referencian resultados negativos por el excesivo consumo de líquidos anterior a la toma de la muestra (6).

Consideraciones del inmunoensayo

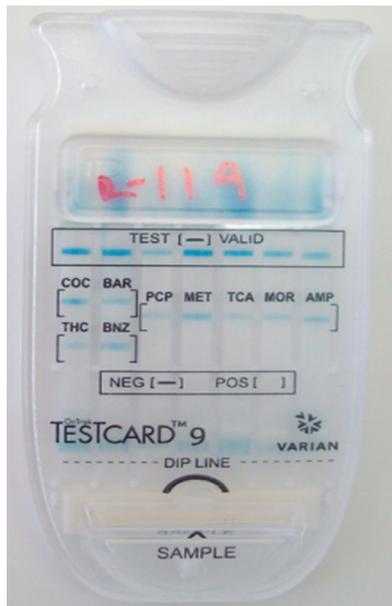
Los inmunoensayos constituyen los métodos analíticos de *screening* más ampliamente utilizados para drogas de abuso, debido a que son rápidos, baratos y permiten ser automatizados; una gran ventaja para cuando se tiene gran cantidad de muestras. No requieren complicados tratamientos de las muestras y detectan concentraciones muy bajas de analito con un alto grado de especificidad.

El inmunoensayo está basado en la interacción entre una molécula diana (antígeno) con un correspondiente anticuerpo. Aplicado al análisis de drogas de abuso, la técnica de inmunoensayo utiliza anticuerpos específicos para la

sustancia o clase de sustancias analizadas, y una forma marcada de la misma sustancia o una forma marcada del anticuerpo para generar una señal medible. Los métodos de inmunoensayo no requieren de tratamientos preanalíticos y, por tanto, son más fáciles de realizar, siendo en muchos casos preferido el método de *screening*. Existen diferentes métodos de inmunoensayo disponibles para el análisis de drogas de abuso (7).

Existen dos tipos de inmunoensayos: los no competitivos y los competitivos. En los no competitivos el analito se ubica entre dos anticuerpos, cada uno de los cuales reconoce diferentes epitopes² del analito. En los competitivos el analito compite por un número limitado de anticuerpos cuyos sitios de unión se encuentran ocupados con una versión marcada del analito. Debido a que la mayoría de las moléculas de interés son muy pequeñas para tener dos diferentes sitios de unión al anticuerpo, usualmente el inmunoensayo es de tipo competitivo. Un ejemplo de teste de inmunoensayo comercial se presenta en la figura 2.

Foto 1. Dispositivo comercial para el análisis de 9 sustancias en orina (Sabogal J.S., 2013) (8).



2 Epitope es la parte específica de un antígeno que se une al anticuerpo.

Pruebas confirmatorias

Debido a las implicaciones de un positivo, especialmente en el inicio del diagnóstico de uso de drogas ilegales, se recomienda la realización de una segunda prueba confirmatoria, que debería ser cualitativamente diferente a la primera tras la prueba de *screening* cualitativa inicial. Normalmente para la confirmación de una sustancia específica se emplea cromatografía de gases (GC) o líquida (LC). La aproximación más sofisticada para las pruebas rutinarias de drogas es la GC, conjuntamente con espectrometría de masas (GC-MS), que se considera actualmente el *gold standard* de las técnicas confirmatorias (9).

Las pruebas confirmatorias mundialmente aceptadas combinan técnicas cromatográficas o electroforéticas, con detectores específicos como espectrómetros de masas.

A continuación se describe la técnica mayormente utilizada, que es la cromatografía de gases con espectrometría de masas.

Cromatografía

De acuerdo con Skoog y cols. (10), la cromatografía agrupa diversos métodos, que permiten separar componentes estrechamente relacionados en mezclas complejas. En todas las separaciones cromatográficas, la muestra se desplaza con una fase móvil, que puede ser un gas, un líquido o un fluido supecrítico. Esta fase móvil pasa a través de una fase estacionaria con la que es inmisible y que se fija a una columna o superficie sólida. Las dos fases se escogen de tal manera que los componentes de la muestra se distribuyen de modo distinto entre la fase móvil y la fase estacionaria. Aquellos componentes que son fuertemente retenidos por la fase estacionaria se mueven lentamente con el flujo de la fase móvil; por el contrario, los componentes que se unen débilmente a la fase estacionaria, se mueven con rapidez. Como consecuencia de la distinta movilidad, los componentes de la muestra se separan en bandas o zonas discretas, que pueden analizarse cualitativa y/o cuantitativamente.

La cromatografía de gases (GC)

La cromatografía de gases fue introducida en 1952 por James y Martin, esta técnica permite la separación en el tiempo de los componentes de una muestra en una mezcla. El principio básico de operación de la cromatografía de gases comprende la volatilización de la muestra en el inyector, la separación de los componentes de la mezcla en una columna definida y la detección de cada componente por el detector. Un aspecto importante de la cromatografía de

gases es el uso de un gas de arrastre (fase móvil), como hidrógeno o helio, para transferir la muestra desde el inyector, por la columna y hasta el detector. La columna contiene un recubrimiento de la fase estacionaria. La separación de los componentes es determinada por la distribución de cada componente entre la fase móvil y la fase estacionaria. Un componente que gasta poco tiempo en la fase estacionaria tendrá una elución rápida.

Solo los compuestos que pueden ser evaporados sin descomposición son aptos para el análisis por cromatografía de gases.

El gas de arrastre es generalmente helio, pero el hidrógeno y nitrógeno ha sido utilizado en ciertas aplicaciones. Este gas debe ser inerte y no puede ser absorbido por la fase estacionaria. Un parámetro esencial de la fase móvil es su velocidad lineal. El sistema cromatográfico debe ser capaz de proveer un flujo estable y reproducible del gas de arrastre.

En cuanto a la inyección de las muestras, los equipos modernos cuentan con muestreadores automáticos, con lo cual se disminuye el error producido por el analista, ya que algunos equipos requieren de la inyección manual. Adicionalmente, los equipos tienen diversidad de sistemas para la introducción de las muestras al equipo cromatográfico, se destaca el uso de inyección o *splitless*, inyección en columna, inyectores de temperatura programada y dispositivos para concentración de las muestras.

Las columnas para la separación cromatográfica pueden ser columnas capilares, en donde las paredes se encuentran recubiertas de la fase estacionaria o pueden ser columnas empacadas, las cuales tienen un sólido inerte sobre el cual se encuentra el recubrimiento de fase estacionaria. Las columnas se encuentran ubicadas en un horno en el cual se controla la temperatura, la cual puede programarse durante la separación de la muestra.

La fase estacionaria es utilizada de acuerdo con las necesidades del método, escogiéndose por sus características de polaridad.

Los detectores utilizados en la cromatografía de gases pueden ser de ionización de llama, de conductividad térmica, captura de electrones, detector específico, como el nitrógeno fósforo, y el de espectrometría de masas o de tándem masas, entre otros.

La espectrometría de masas (MS)

En 1913 J.J. Thomson demostró que el neón consistía de diferentes isótopos con pesos atómicos de 20 y 22 g/mol. Thomson es considerado el padre de

la espectrometría de masas, su trabajo se fundamentó en el descubrimiento de Goldstein en 1886, quien describió entidades cargadas positivamente, y de Weins en 1898, quien demostró que los iones positivos pueden desviarse en campos eléctricos y magnéticos. Respecto a la espectrometría de masas en tándem, fue propuesta por McLafferty en 1981.

Un espectrómetro de masas es un instrumento que mide la relación masa/carga (m/z) de iones en fase gaseosa y provee una medida de la abundancia de cada especie iónica. La medición es calibrada contra iones de relación m/z conocida. Todos los espectrómetros de masas operan al separar los iones en fase gaseosa en un ambiente de alto vacío por la interacción del campo eléctrico o magnético con las partículas cargadas. Los espectrómetros de masas más comunes acoplados a cromatografía de gases son los denominados cuadrupolos y los de sector magnético.

El espectrómetro de masas puede ser dividido en tres partes fundamentales: la fuente de ionización, el analizador y el detector.

Actualmente los detectores de espectrometría de masas de trampa iónica han presentado ventajas frente a los demás; el análisis de las muestras en la trampa iónica puede ser dividido en los siguientes pasos:

Introducción de la muestra: los compuestos son introducidos por la línea de transferencia en la trampa iónica desde la columna capilar acoplada directamente.

Ionización de la muestra: los compuestos son ionizados en la trampa de cualquiera de las siguientes formas:

Al desestabilizar la estructura de la molécula, lo que ocasiona que un electrón sea removido de alguna parte de la molécula (ionización por impacto electrónico).

Al presurizar el detector de espectrometría de masas con un gas reactivo seleccionado como, por ejemplo, el metano, se lleva a cabo un impacto electrónico en el gas para formar iones reactivos y permitir reacciones entre estos iones del gas y los compuestos analizados (ionización química).

Fragmentación de la muestra: dependiendo de la estructura original del compuesto y el exceso de energía interna desestabilizante presente en la estructura, el compuesto ionizado (ion molecular) es fragmentado. Este proceso forma fragmentos iónicos y fragmentos neutros.

Almacenamiento de iones: los iones (ion molecular y fragmentos iónicos) producidos son almacenados y estabilizados en la cavidad de la trampa iónica, donde viajan en órbitas definidas. El gas helio también está presente en la trampa, lo que ayuda a enfocar los iones en órbitas más compactas, lo cual produce picos más agudos a medida que salen. El helio es utilizado porque no se ioniza tan fácilmente como las moléculas del analito. Mientras los iones de helio son las especies más dominantes en la trampa, estos no son almacenados y son bombeados afuera al formarse.

Análisis de iones: los iones son analizados al aplicar un voltaje de radiofrecuencia (rf) (1.1MHz) al anillo del electrodo que rodea la cavidad de la trampa. A medida que el voltaje en el anillo del electrodo los iones son secuencialmente expulsados desde la trampa de acuerdo con su relación masa-carga. Un pequeño voltaje AC (voltaje de modulación axial) de una frecuencia y amplitud específica es también aplicado en los electrodos del casquillo extremo (endcap) de la trampa durante el análisis para proveer la inyección de los iones y resolución unitaria de las masas.

Los detectores de espectrometría de masas de trampa iónica difieren de los otros tipos de analizadores, como los de sector magnético, cuadrupolos y los de tiempo de vuelo, donde los iones son separados al pasar a través de una secuencia de campos electromagnéticos específicos; en cambio la trampa iónica confina los iones en una sola región, donde experimentan campos electromagnéticos tiempo dependientes.

El detector de trampa iónica permite realizar ionizaciones consecutivas, lo que se conoce como masas en tándem (MS^n). Esto permite que se continúen fraccionando los iones formados y con esto obtener más abundancia de los picos de menor masa/carga, otorgándole una mayor especificidad comparado con la espectrometría de masas de una sola ionización.

La tecnología para la espectrometría de masas en tándem se ha desarrollado lo suficiente y los costos se han reducido significativamente, para ser aplicable el análisis de drogas y metabolitos en matrices varias. En la espectrometría de tándem en masas las moléculas del analito son fragmentadas en el primer MS, seguido de lo cual un fragmento o precursor relativamente libre de interferencia es seleccionado para entrar a una celda de colisión donde interactúa con moléculas de gas que continúan fragmentándolo, con lo cual el segundo MS analiza los iones producidos. La discriminación aditiva dada por la clasificación del primer MS, en conjunto con el segundo MS, aumenta enormemente la identificación y la cuantificación (11).

Acople GC-MS

La cromatografía de gases con espectrometría de masas GC-MS es una técnica de análisis muy usada debido a su versatilidad, funcionalidad, a sus características o cualidades intrínsecas, a los resultados analíticos que se obtienen y a su alta especificidad (12).

Validación de metodologías analíticas

Los ensayos de confirmación requieren ser desarrollados en las características propias de los equipos, condiciones ambientales y talento humano que los realice, a través de dos fases, una inicial denominada estandarización, en la cual se observa que el material de referencia responda a las condiciones analíticas utilizadas, y una segunda fase de validación. La norma NTC-ISO-17025 define la validación como la confirmación por examen y suministro de evidencia objetiva del cumplimiento de los requisitos particulares para un uso específico (13).

La validación es la confirmación, por medio de ensayos y establecimiento de evidencia objetiva documentada, de que se cumplen los requerimientos particulares para el uso específico.

Los parámetros de desempeño que se evalúan durante la validación de un ensayo de confirmación se definen a continuación (14,15):

Selectividad: es el grado con el cual un método puede cuantificar el analito con exactitud en la presencia de interferentes.

Efecto matriz: evalúa el impacto de cualquier componente interferente y demuestra que el método trabaja en la presencia de sustancias que se encuentran comúnmente en las drogas incautadas.

Recuperación: denota la fracción de la cantidad total de una sustancia que es recuperada siguiendo un procedimiento químico.

Exactitud

Precisión: expresa el grado de acercamiento entre una serie de medidas obtenidas de realizar múltiples veces el mismo análisis a partir de la misma muestra homogénea bajo las mismas condiciones. La precisión puede considerarse a tres niveles: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad.

Certeza: expresa el grado de acercamiento entre un valor encontrado y un valor aceptado como verdadero o de referencia. Se expresa como sesgo o error sistemático.

Rango: intervalo entre el cual la concentración de analito en una muestra ha demostrado un adecuado nivel de precisión, exactitud y linealidad.

Limite de detección: la menor cantidad de un analito en una muestra que puede ser detectado pero no necesariamente cuantificado como un valor exacto.

Limite de cuantificación: la menor cantidad de un analito en una muestra que puede ser determinado cuantitativamente con adecuada precisión y exactitud.

Linealidad: es la habilidad de obtener resultados que son directamente proporcionales a la concentración de analito en una muestra para un rango dado.

Robustez: es la medida de la capacidad de permanecer inafectado por variaciones pequeñas pero deliberadas en los parámetros del método y provee una indicación de su confiabilidad durante un uso normal.

Consideraciones del tipo de muestra

Es importante tener en consideración, para el análisis de drogas de abuso, que las muestras biológicas (ej. orina, sangre) son muy complejas y requieren tratamientos preanalíticos con el fin de garantizar que no existirán interferentes.

Cabe resaltarse aquí que los métodos de inmunoensayo no requieren de tratamientos preanalíticos y, por tanto son más fáciles de realizar, siendo en muchos casos preferido el método de *screening*.

Las etapas dentro del análisis de laboratorio incluyen:

Muestreo

Transformación de la muestra en una especie adecuada para análisis (homogeneización, trituración, maceración, disolución, caracterización, hidrólisis, etc.).

Eliminación o enmascaramiento de interferentes: extracción líquido-líquido (L-L), extracción sólido-líquido (S-L) y microextracción en fase sólida (SPME).

Limpieza

Otras operaciones químicas, como la derivatización, alcalinización, etc.

Análisis instrumental

Interpretación de resultados

De acuerdo con la cinética previamente estudiada en otro capítulo, la excreción de los metabolitos de *cannabis* se da principalmente en las heces, seguido de los metabolitos en orina y la incorporación que puede darse en otro tipo de tejidos o fluidos, como pelo, sudor, saliva, leche materna y, en general, podría recuperarse cannabinoides o sus metabolitos en cualquier tejido o fluido. Cada matriz cuenta, entonces, con condiciones preanalíticas y analíticas propias.

La orina ha sido la matriz más comúnmente utilizada debido a su facilidad de obtención y sobre la cual se encuentran referenciados puntos de corte, seguida de sangre, saliva y pelo. Algunos otros tejidos se limitan a condiciones post mórtem.

Interpretación de resultados / Puntos de corte de las pruebas cut-off

Para facilitar los diferentes requisitos necesarios para la detección de drogas en los fluidos biológicos, se han establecido diferentes umbrales (valores de corte). El conocimiento de los valores de corte empleados para el teste de drogas es importante, ya que los tiempos de detección para sustancias ilegales varían según los valores de corte asignados al procedimiento analítico.

La interpretación de los resultados entonces requiere del uso de la incertidumbre asociada a la medición y del punto de corte establecido, lo que algunos organismos internacionales, como la Agencia Mundial Antidopaje (WADA) ha llamado límite de decisión. Recientemente, en mayo del 2013, la WADA ha cambiado el punto de corte para el *cannabis* en orina 11-nor- Δ^9 -tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid (principal metabolito del THC) (16), a 150 ng/mL, que anteriormente se encontraba en 15ng/mL. Esta elevación del punto de corte disminuirá la cantidad de resultados positivos y responde precisamente a la capacidad de acumulación en grasa del THC y sus metabolitos, lo cual dará como resultado su eliminación en orina tiempo después de haber sido consumido, además de demostrar que no es una sustancia que permita el aumento de la capacidad física.

Por otro lado, en el campo ocupacional se encuentra el estándar más utilizado de puntos de corte, dado por la SAMHSA Substance Abuse and Mental Health Service Administration, que cuenta con puntos de corte para los ensayos de tamizado y los de confirmación, para el caso de *cannabis* en orina en ensayos preliminares el punto de corte es de 50 ng/mL y para ensayo de confirmación es de 15 ng/mL del ácido Δ -9-tetrahydrocannabinol-9-carboxílico (17).

Cuando se usan otras matrices, por ejemplo el pelo, se describe un punto de corte para el THC de 0,05 ng/mg o de 0,5 pg/mg para el THC-COOH, por la técnica GC-MS.

No se describen puntos de corte para otras matrices biológicas utilizadas.

Tiempos de detección

Los tiempos de detección varían, como se mencionó anteriormente, de acuerdo con los puntos de corte utilizados, en adición a la frecuencia de uso, teniendo en cuenta la acumulación de los cannabinoides en diferentes tejidos. Típicamente el tiempo de detección en orina para *cannabis* de un consumidor ocasional es de 1 a 3 días, pero puede ser de varias semanas con uso crónico de *cannabis* (18).

Otras matrices, como el pelo, pueden dar un antecedente mayor de consumo teniendo en cuenta el crecimiento del pelo, de aproximadamente 1 a 1,2 cm por mes, de tal forma que se puede tener un histórico de consumo de acuerdo con el largo del pelo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reppeto M. y Sanz, P. (1995). "Glosario de términos toxicológicos". Asociación Española de Toxicología.
2. Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines.
3. Grimes, D., Schulz, K. (2002). "Uses and abuses of screening tests". Epidemiology series. The Lancet, Vol. 359, March 9.
4. Control Disease Center. "Urine Testing for Detection of Marijuana: An Advisory". September 16, 1983 / 32(36);469-71. Consultado en julio 1º. de 2013. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00000138.htm>

5. Substance Abuse and Mental Health Service Administration. "Specimen validity testing". En: *Medical Review Officer Manual for Federal Agency Workplace Drug Testing Programs*. Consultado en julio 1o. de 2013. Disponible en: http://workplace.samhsa.gov/DrugTesting/pdf/MRO_Manual_2010_100908.pdf
6. Cone, E. J., Lange, R., Darwin, W. D. (1998). "In vivo adulteration: excess fluid ingestion causes false-negative marijuana and cocaine urine test results". En: *J. Anal Toxicol.* Octubre; 22(6):460-73.
7. Hand, C. y Baldwin, D. (2004). "Inmunoassays en: Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material". Capítulo 20. 3ª Ed. Pharmaceutical Press. ISBN 0 85369 473 7, pp. 301-312.
8. Sabogal, J. S. (2013). "Guía de laboratorio. Inmunoensayo". En: *Toxicología de la Farmacodependencia Analítica*. Universidad Nacional de Colombia.
9. Kitson, F., Larsen, B. y McEwen, C. (1996). "Gas Chromatography and Mass Spectrometry A practical Guide". En: *Academid Press*. ISBN 0-12-483385-3.
10. Skoog, D., Holler, F. y Nieman, T. (2001). *Principios de análisis instrumental*. 5a. Ed. McGraw-Hill. ISBN: 84-481-2775-7, p. 731.
11. Huestis, M. y Smith, M. (2006). "Modern analytical technologies for the detection of drug abuse and doping". En: *Drug Discovery Today: Technologies*. Vol. 3, No. 1, pp. 49-57.
12. Castro, H. (2004). "La espectrometría de masas y la cocaína". En: *Revista Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses*. Volumen 18 No. 2, pp. 46-52.
13. NTC-ISO-17025 Norma técnica colombiana Icontec. "Requisitos generales de competencia de laboratorios de ensayo y calibración. Icontec Editor.
14. ICH. (2005). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. "Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology".

15. IUPAC. International Union of Pure and Applied Chemistry. (2002). "Harmonized guidelines for single – laboratory validation of methods of analysis". En: IUPAC *Technical Report*. Pure Appl. Chem., Vol. 74, No. 5, pp. 835-855.
16. Agencia Mundial Antidopaje (WADA) Laboratory Committee. "WADA Technical Document –TD2013DL". 11 May, 2013. Consultado en julio 1º de 2013. Disponible en: http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-IS-Laboratories/Technical_Documents/WADA-TD2013DL-Decision-Limits-for-the-Confirmatory-Quantification-Threshold-Substances-2.0-EN.pdf
17. Substance Abuse and Mental Health Service Administration. (2008). Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Federal Register / Vol. 73, No. 228 / Tuesday, November 25.
18. Karch, S. (2008). "Workplace drug testing". En: *CRC Press*. ISBN 978-1-4200-5448-4, p. 57.

DIAGNÓSTICO, MANEJO MÉDICO Y MONITOREO DEL CONSUMIDOR DE *CANNABIS*

Sara Margarita Lastra
William Giovanni Quevedo Buitrago

INTRODUCCIÓN

El consumo de drogas ilícitas involucra alteraciones, no solamente del ámbito psiquiátrico sino también de múltiples órganos; es por esto que una vez identificado el problema de consumo, ya sea por un evento de intoxicación aguda o el ingreso a un programa de tratamiento, es ideal realizar una historia clínica adecuada para considerar que sistemas deberían ser evaluados paraclínicamente, y finalmente poder considerar un adecuado plan de tratamiento y/o el seguimiento biológico de la abstinencia en programas de deshabitación.

Paciente agudamente intoxicado

Diagnóstico clínico

Aunque se tiene catalogada la intoxicación aguda por *cannabis* como poco severa en cuanto al riesgo de mortalidad, se debe sospechar en el servicio de urgencias en todo paciente que ingrese con euforia, distorsión del tiempo, aumento de la frecuencia cardíaca, presión arterial y frecuencia respiratoria, asociada a inyección conjuntival, boca seca, ataxia e hipotensión ortostática (1), (2).

En niños se debe sospechar el diagnóstico clínico de intoxicación por *cannabis* al ingreso de un paciente en estupor con palidez, inyección conjuntival, ligero temblor y ataxia asociado a hipotensión ortostática (2).

Diagnóstico paraclínico

Las pruebas de ayuda diagnósticas estarán encaminadas a evaluar las posibles complicaciones con que se presente el paciente o anticiparse a las complicaciones que este pueda desarrollar.

Teniendo en cuenta que el *cannabis* afecta, desde el punto de vista agudo, al sistema respiratorio, cardiovascular, neurológico, es recomendable solicitar los siguientes exámenes:

Si el paciente ingresa con alteración aguda del estado de conciencia y episodio convulsivo, será necesario solicitar electrolitos séricos, gases arteriales, glicemia; si además coexisten signos de isquemia cerebral, será necesario solicitar TAC cerebral (3).

Si se presenta con alteración en las variables cardiovasculares y síntomas respiratorios que hagan sospechar un neumotórax espontáneo o cuadros de arritmias, será necesario solicitar EKG (algunos pacientes agudamente intoxicados por *cannabis* pueden presentar un EKG con patrón de Brugada transitorio, que puede ocasionar contracciones ventriculares prematuras, cambios reversibles en la onda P, T y segmento ST del EKG). Y una radiografía de tórax para apoyar la sospecha diagnóstica de un neumotórax espontáneo, también es necesario solicitar hemograma ya que la leucocitosis en estos pacientes se asocia con un incremento en la incidencia de infarto de miocardio (4, 5).

En general, la solicitud de ayudas diagnósticas se realizará de acuerdo con la progresión clínica del paciente en el servicio de urgencias.

Como en la gran mayoría de consumo de drogas las complicaciones del uso de esta mimetizan otras condiciones médicas, o pueden coexistir con la combinación de varias sustancias de abuso, por lo que es muy útil tener un test en orina de forma rápida para confirmar la sospecha diagnóstica; sin embargo, estos test o *screening* urinarios solo nos darán la información de que el paciente consumió la droga pero no nos reflejará una correlación con la severidad de los síntomas (6). En el ámbito clínico este *screening* se solicita en orina por la más fácil disponibilidad de estos. Detectan el metabolito activo del THC (ácido carboxílico Delta⁹-THC) por inmunoanálisis. La prueba confirmatoria ya es una técnica más compleja por técnicas de cromatografía de gases o líquida, unida a espectrofotometría de masas en la que se detecta el Delta⁹-THC (2, 7, 8).

La utilidad en una u otra técnica, desde el punto de vista de manejo para el médico de urgencias, está en la rapidez de su reporte, para la prueba tamiz cualitativa por inmunoensayo la utilidad es la velocidad en el resultado, el cual en tan solo 10 minutos se podría tener una presunción de consumo previo de *cannabis*, pero es una prueba con alta sensibilidad y margen de error de falsos positivos, mientras que las pruebas confirmatorias son altamente específicas (cromatografía de gases o líquida) pero con un mayor tiempo en la entrega de resultados, 48 horas o a veces más, y este tiempo es muy valioso cuando se está en un servicio de urgencias (9).

Manejo médico

Es importante realizar previamente una adecuada valoración de antecedentes médicos, examen físico y verificar los signos de alarma que pueden poner en riesgo la vida del paciente, clasificar la severidad de los síntomas para, de esta manera, realizar el abordaje más racional, verificar la vía de ingreso de la droga, ya que el uso de carbón activado está indicado en los casos de ingesta de la droga, como en el de los niños, por ejemplo (10).

El tratamiento de la intoxicación aguda está encaminado a reducir o detener los efectos agudos de la sustancia (11).

En la consulta de urgencias al paciente intoxicado agudamente por marihuana, los efectos cardiovasculares, como palpitaciones, figuran entre los principales hallazgos clínicos conocidos de intoxicación por *cannabis*. Estos síntomas se han sugerido que se produzcan como resultado de la respuesta inducida por las catecolaminas, liberado por la acción de la droga en el sistema autónomo periférico (12).

En otras formas de alteraciones cardiovasculares, como la fibrilación auricular, el uso de anti arrítmicos, como la flecainida, propafenona y digoxina, ha mostrado tener utilidad siempre y cuando no exista daño estructural cardíaco (12).

El *cannabis* a bajas dosis incrementa la actividad simpática (taquicardia e hipertensión) pero a altas dosis se incrementa la actividad parasimpática, lo que ocasiona bradicardia e hipotensión; en estos casos el manejo de esta condición responderá adecuadamente al uso de reemplazo de líquidos endovenosos, atropina y vasopresores en los más severos.

En general, el manejo de las arritmias en el paciente agudamente intoxicado por *cannabis* es el mismo establecido en los protocolos de las guías de la ACC/AHA.

En pocas palabras, el paciente con arritmia hemodinámicamente inestable requerirá pronta cardioversión, mientras que en el paciente estable tan solo se requiere observación ya que la alteración en el ritmo, por lo general, tiende a volver a la normalidad de forma espontánea, en relación con un ambiente libre de estímulos externos (4).

Como se mencionó en el capítulo anterior, la presentación de un paciente comatoso por el consumo de *cannabis* es extremadamente rara, pero cuando sucede generalmente se debe a la ingestión accidental de la droga en niños. El flumazenil, un antagonista de los receptores GABA de las benzodiazepinas, ha mostrado que puede ser útil en estos casos; sin embargo, debe manejarse con cuidado por el riesgo de que este lleve a convulsiones (12).

De igual manera, el ingreso de un paciente al servicio de urgencias con intoxicación por marihuana y en falla ventilatoria es extremadamente raro, a menos que el paciente tenga una patología pulmonar asociada y consumo concomitante con otras drogas. La aproximación más apropiada terapéutica en estos casos requiere un abordaje agresivo que requiere soporte ventilatorio y el manejo específico de las alteraciones asociadas derivadas de esta presentación clínica, como la acidosis metabólica, infecciones, broncoespasmos y agitación. Es señal de mal pronóstico (insuficiencia respiratoria aislada causada por depresión del sistema nervioso central inducida por el *cannabis*) (12).

En el manejo de las emergencias psiquiátricas desencadenadas por el consumo de *cannabis*, se recomienda, para los cuadros agudos de pánico, síndromes maníacos y depresivos durante el evento agudo, manejar con benzodiazepinas como lorazepam, diazepam o midazolam, ya que les atenúa los síntomas agudos de insomnio, ansiedad, agitación psicomotora e ideas suicidas. Sin embargo, debe hacerse un manejo cuidadoso con estos medicamentos por el riesgo de que se inicie su consumo de manera adictiva (2, 13).

En el caso de esquizofrenia asociado al uso de la droga se recomienda emplear neurolepticos atípicos, debido a que el *cannabis* como tal puede desencadenar efectos anticolinérgicos, de tal manera que usar este tipo de antipsicótico sin estos efectos colaterales minimiza el riesgo en el paciente.

De otra parte, en el manejo de estos desórdenes psiquiátricos nuevamente se ha sugerido el uso del Propanolol y el Rimonabant, con muy buenos resultados, lo que ha sugerido que en la aparición de los síntomas agudos subjetivos del THC podría existir un mecanismo mediado por receptores beta adrenérgicos (12).

La rhabdomiolisis no traumática es una complicación frecuente en la gran mayoría de las drogas de abuso, que aparece como resultado de la necrosis por presión en el músculo en el caso de un paciente inconsciente o por excesiva

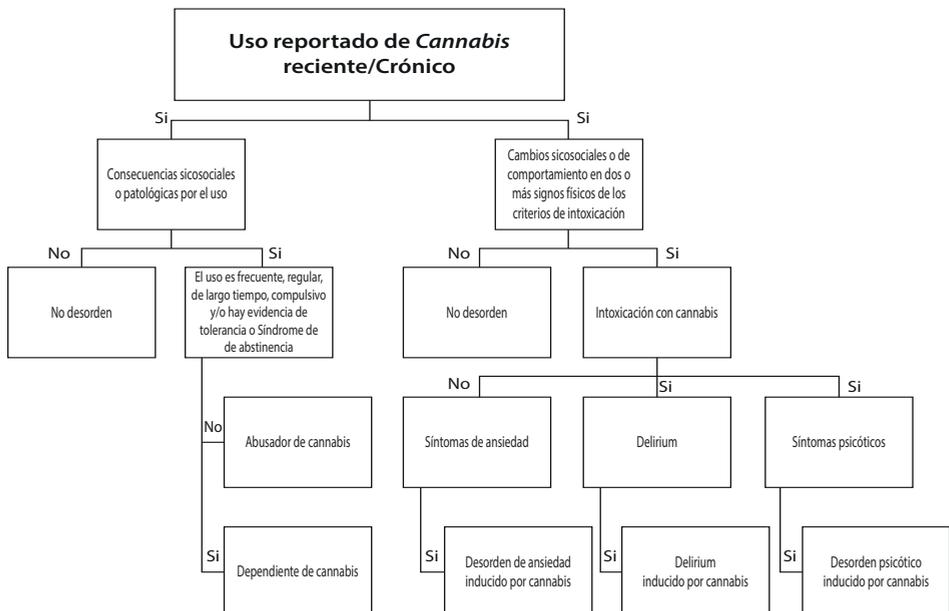
hipertonicidad muscular, reflejándose en el uroanálisis grandes cantidades de hemoglobina y mioglobina. El manejo de esta condición es usualmente con reemplazo de líquidos endovenosos, electrolitos y monitoreo, pero en algunas ocasiones se hará necesario la alcalinización urinaria para evitar el daño renal por mioglobinuria (6).

Otras medidas terapéuticas, como hemoperfusión o hemodiálisis, no son efectivas para la intoxicación aguda por *cannabis* debido a su alto volumen de distribución y alta liposolubilidad (2).

Paciente consumidor crónico

El problema del consumo de drogas no solamente demanda un gran esfuerzo en la resolución de complicaciones agudas en los servicios de urgencias, sino que también enmarca un gran esfuerzo en que el individuo consumidor vuelva a integrarse a la sociedad y asuma adecuadamente sus roles; esto reviste un interés tanto del equipo multidisciplinario en el manejo de este tipo de situaciones como de la voluntad misma del paciente en querer dejar la droga. Una vez que el paciente va a abandonar el servicio de urgencias, es nuestro deber investigar con los familiares o cuidadores del paciente la disponibilidad de entender la situación, especialmente en los casos de dependencia (11).

En la figura se muestra un flujograma de decisiones para desórdenes por consumo de marihuana.



Fuente: tomado de (14).

El diagnóstico de un paciente consumidor de *cannabis* está enmarcado en una serie de parámetros sociales, clínicos y paraclínicos:

Sociales: se tienen en cuenta señales de advertencia del posible consumo del individuo de la droga enmarcadas en alteraciones en la conducta y comportamiento: risas injustificadas, ojos irritados, dificultad para recordar hechos recientes, parecer mareado o descoordinado, posesión de elementos usados para su consumo, uso de ropas, joyas o carteles que promuevan el uso de la droga, mal manejo de sus finanzas o no poder justificar el gasto de estas (15).

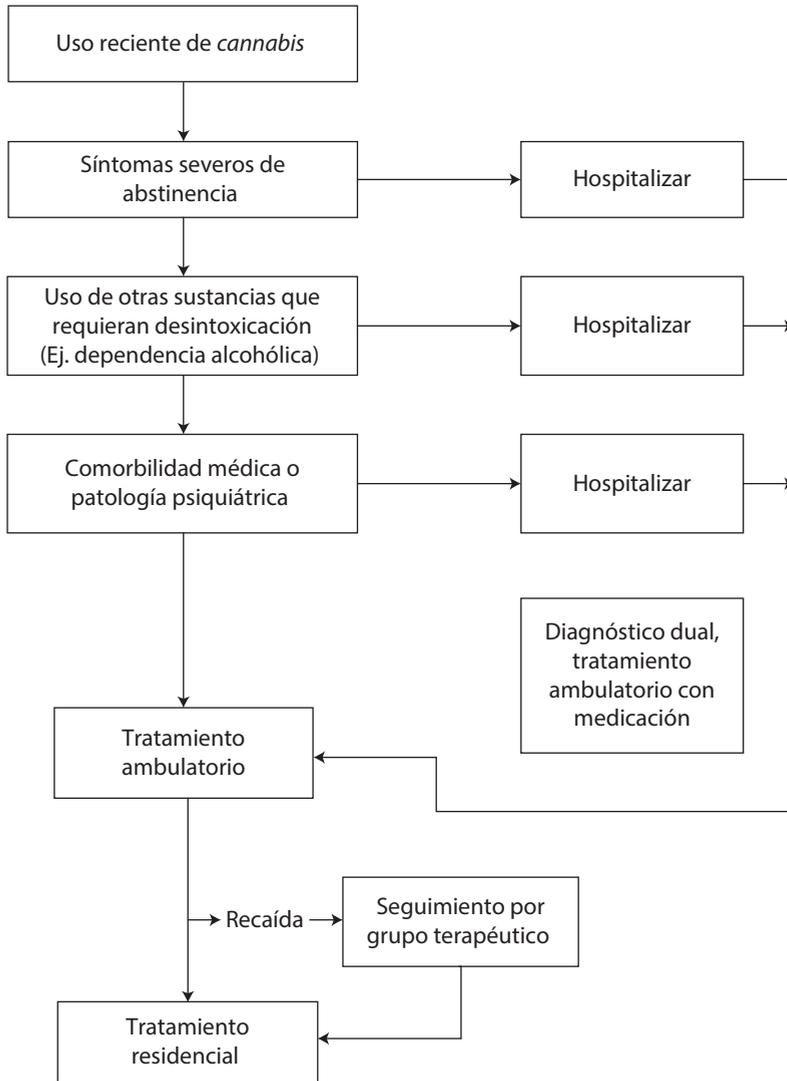
Clínicos: son los cambios o efectos fisiológicos producidos por la droga en el consumidor, ya sea de forma aguda o crónica, los cuales serán evaluados de acuerdo con la pertinencia en los servicios de urgencias o en las consultas ambulatorias de los centros de atención primaria o en instituciones especializadas.

Paraclínicos: se pueden realizar pruebas de tamizaje que nos informarán la exposición a la sustancia y pruebas confirmatorias del consumo de la misma, y también se pueden realizar pruebas de ayuda diagnóstica utilizadas para apoyar el manejo del paciente agudamente intoxicado o anticiparnos a las complicaciones, además las pruebas de tamizaje o *screening* nos ayudan a supervisar el tratamiento de deshabitación en el seguimiento del paciente (3).

En el caso de la desintoxicación esta rara vez requiere manejos específicos, y para algunos pacientes es el primer contacto con el tratamiento y el primer paso hacia la recuperación. La decisión sobre el lugar más adecuado para continuar el tratamiento tiene varias controversias, en general se podría decidir teniendo en cuenta la condición del paciente de acuerdo con ciertos criterios que este tenga la capacidad para asistir a las actividades cotidianas; son requeridos para la desintoxicación ambulatoria, si existen algunas condiciones médicas como incapacidad de dar su consentimiento, riesgo de suicidio, patologías médicas inestables asociadas, como diabetes, hipertensión o embarazo, la desintoxicación se deberá llevar a cabo en ambiente seguro a nivel intrahospitalario (11).

A continuación se presenta el algoritmo de decisiones para el paciente consumidor de *cannabis*.

Figura 1. Algoritmo de decisión para desórdenes por el uso de *cannabis*



Fuente: tomado de (14).

Síndrome de abstinencia

En el caso de la marihuana, la existencia de síndrome de abstinencia es muy controvertida; sin embargo, en los últimos años se ha investigado más sobre el tema y ya se puede encontrar literatura que reconoce la aparición de sintomatología asociada al cese del consumo de marihuana, que llevaría

a facilitar las recaídas (reforzador negativo) (16). Pese a esto, el síndrome de abstinencia a marihuana no se encuentra reconocido en el DSM-IV-R, como diagnóstico, y en el CIE-10 se reconoce pero no se dan los criterios diagnósticos (17).

La sintomatología del síndrome de abstinencia no se ha establecido claramente; en estudios se ha establecido como los síntomas más prevalentes el deseo de consumo, insomnio o alteraciones del sueño, ansiedad, irritabilidad, síntomas depresivos, cambios en el apetito, entre otros. La intensidad de los síntomas es variable y puede llevar a la recaída del consumo o a la búsqueda de otras drogas, como alcohol o tabaco, para el alivio de los síntomas (16, 17).

Dado que los molestos síntomas de la abstinencia pueden conllevar al paciente a una recaída en el consumo, el tratamiento debe ir dirigido a aliviar los síntomas para disminuir el riesgo de recaídas y reducir la dependencia.

Se han propuestos muchos esquemas, que van desde el uso de antidepresivos, agonistas cannabinoides, antagonistas cannabinoides, antagonistas opiáceos, agentes dopaminérgicos, suministro de glutamato a través de la N-acetil cisteína, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, ansiolíticos y estabilizadores del estado anímico; pero ninguno ha sido completamente protocolizado. Estos esquemas se hallan en fase de propuesta en el tratamiento del síndrome de abstinencia y, a su vez, en el manejo de la dependencia a marihuana (18, 19).

Varios estudios recientes en animales han utilizado compuestos que afectan el sistema endocannabinoide y ofrecen pistas prometedoras. Es el caso de la benzoflavona de extracto de metanol, obtenida de la *Pasiflora Incarnata* Linnaeus, el cual revierte los efectos del THC en ratón, y los antagonistas del receptor alfa 7 nicotínico (Metilicaconitina MLA) antagoniza los efectos discriminativos de los cannabinoides (18).

En resumen, se puede sugerir el uso de THC oral 60 mg más un agonista adrenérgico (como la lofexidina 2,4 mg), podría ser eficaz en el manejo del síndrome de abstinencia a la marihuana, y para el manejo de la dependencia al *cannabis* de todos los esquemas propuestos; al parecer la buspirona hasta 60 mg es la que mejor sirve para el manejo de estos pacientes. En contraste, las pruebas disponibles a partir de estudios de laboratorio en seres humanos sugieren que el antagonista del receptor mu-opioide naltrexona puede aumentar el riesgo de abuso de *cannabis* y, por tanto, no debe ser utilizado para el tratamiento (18).

Evaluación del estado de salud

En el caso de pacientes atendidos en servicios ambulatorios o durante la valoración en instituciones de rehabilitación, se deben tener en cuenta los efectos crónicos del *cannabis* en la salud, por tanto es importante realizar una historia clínica adecuada que permita establecer las drogas consumidas, el patrón de consumo, el tiempo de consumo y el tiempo de abstinencia, así como un examen físico completo. Se debe recordar que en la práctica clínica la mayoría de pacientes consumen múltiples sustancias, por tanto se debe hacer un panorama general del consumo para considerar tratamiento. A continuación se presentan unos paraclínicos sugeridos para evaluar patologías asociadas al consumo de marihuana.

Espirometría: ya que pueden presentarse alteraciones en la función pulmonar; sin embargo, no debe ser solicitada en el momento de la intoxicación aguda o cuando el paciente sea sintomático respiratorio, dado que los resultados siempre estarán alterados y no permitirá evaluar adecuadamente la función pulmonar real.

Electrocardiograma: busca evaluar posibles alteraciones cardiovasculares asociadas.

Hemograma: busca evaluar posibles alteraciones en el sistema inmune que el paciente consumidor pesado de *cannabis* puede presentar.

Perfil metabólico: los altos niveles de THC pueden aumentar los niveles de colesterol oxidado, el índice de masa corporal y empeorar el síndrome metabólico (4).

Radiografía de tórax: se considerará si el paciente consumidor crónico está presentando episodios de tos crónica, signos de bronquitis crónica o enfisema; más aún por el mayor riesgo, aunque controvertido en estos pacientes consumidores pesados para cáncer pulmonar (5).

Pruebas para infecciones de transmisión sexual: hay que recordar que el consumo de drogas puede aumentar en riesgo de relaciones sexuales sin protección, por lo que de acuerdo con la historia clínica se deben buscar posibles infecciones asociadas.

Monitoreo biológico

El monitoreo del consumo de *cannabis* en muestras biológicas puede ser de gran utilidad para el seguimiento de las metas de total abstinencia. Se debe considerar en las siguientes situaciones (19):

Al inicio del tratamiento

Cuando se presenten situaciones en que el terapeuta sospecha recaídas.

Cuando se considera cambio de modalidad de tratamiento a un nivel menos intensivo.

Al finalizar el tratamiento o fases del mismo.

Las pruebas biológicas disponibles son múltiples y ya fueron tratadas en capítulos anteriores; sin embargo, en la práctica clínica debe considerarse su confiabilidad y, en especial, la interpretación de los resultados con respecto al tiempo que puede ser analizada la sustancia.

Prueba cualitativa en orina: permite dar resultados positivos y negativos, pero sin conocer los niveles. Para ello se deben tener en cuenta los tiempos en que pueden ser detectados los metabolitos del *cannabis* en orina. Con uso único hasta tres días, consumo moderado 4 días, uso crónico intenso hasta 36 días. Esto debe tenerse especialmente en cuenta cuando se pretende monitorear la abstinencia, pero por la persistencia de los resultados positivos se puede llegar a inculpar falsamente al paciente de recaída. En este caso no hay que olvidar que la clínica prevalece sobre el laboratorio (20, 21).

Pruebas cuantitativas en orina: al igual que la prueba anterior, estos análisis se realizan por la técnica de inmunoensayo, o pueden ser hechos con técnicas avanzadas como la cromatografía unida a espectrofotometría de masas. Presenta la ventaja de que se obtienen los niveles de los metabolitos. También se deben tener en cuenta para su interpretación los tiempos de detección; sin embargo, conocer los niveles de la droga en la muestra permitiría monitorear el descenso de los niveles a través del tiempo inicial del tratamiento (8, 20).

Pruebas en cabello: las pruebas en cabello, dependiendo del largo de este, permiten hacer un monitoreo del consumo crónico, el cual es útil para el inicio del tratamiento y para monitorear el mantenimiento de la abstinencia. Además, tiene la facilidad de la recolección de la muestra y con menor probabilidad de adulteración (20).

BIBLIOGRAFÍA

1. Weaver, M. (2012). "Other Drugs of Abuse". In: McKean, S., Ross, J., Dressler, D., Brotman, D., Ginsberg, J., editors. *Principles and Practice of Hospital Medicine*. New York.
2. Benowitz, N. (2012). Chapter 98. Marijuana. In: Olson, K., editor. *Poisoning & Drug Overdose*. 6 ed. New York: McGraw-Hill.
3. United States National Library of Medicine. (2012). Toxnet Toxicology Data Network. Marijuana. (Última actualización: 19 de noviembre de 2012). Consultado el 5 de junio de 2013. Disponible en: <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
4. Pratap, B., Korniyenko, A. (2012). "Toxic effects of marijuana on the cardiovascular system". En: *Cardiovascular toxicology*. 12(2):143-8.
5. Owen, K. P., Sutter, M. E., Albertson, T. E. (2013). Marijuana: Respiratory Tract Effects. *Clinical reviews in allergy & immunology*.
6. Van Loggerenberg, C. J. (2012). Emergency management of drug abuse in South Africa. *CME*. 30(11):409-12.
7. Pérez, H., Patiño, R. (2009). "Manual para el análisis toxicológico en el laboratorio de urgencias". In: *E.UDE*, editor.
8. García-Jiménez, S., Heredia-Lezama, K., Bilbao-Marcos, F., Fuentes-Lara, G., Monroy-Noyola, A., Deciga-Campos, M. (2008). Screening for marijuana and cocaine abuse by immunoanalysis and gas chromatography. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1139:422-5.
9. Buchan, B. J., M, L. D., Tims, F. M., Diamond, G. S. (2002). Cannabis use: consistency and validity of self-report, on-site urine testing and laboratory testing. *Addiction (Abingdon, England)*. 97 Suppl 1:98-108.
10. Gutiérrez, M., Medina, A. (2008). "Marihuana". Ministerio de la Protección Social. Guías para el manejo de urgencias toxicológicas. 1ª. ed. Imprenta Nacional de Colombia, pp. 191-9.
11. Amaral, R. A., Malbergier, A., Andrade, A. G. (2010). "Management of patients with substance use illnesses in psychiatric emergency department". En: *Revista Brasileira de Psiquiatria (São Paulo, Brasil: 1999)*. 32 Suppl 2: S104-11.

12. Crippa, J. A., Derenusson, G. N., Chagas, M. H., Atakan, Z., Martin-Santos, R., Zuardi, A. W. *et al.* (2012). "Pharmacological interventions in the treatment of the acute effects of cannabis: a systematic review of literature". En: *Harm reduction journal*. 9(1):7.
13. Calafat, A. (2006). *Cannabis, Clínica*. Tratado SET de trastornos adictivos: Editorial Médica Panamericana, pp. 231-7.
14. Gautem, S., Gupta, I. D., Khan, A. (2013). Clinical Practice Guidelines for Management of Cannabis Dependence. 04/06: [54-65 pp.]. Available from: http://www.indianjpsychiatry.org/cpg/cpg2006/CPG-mgmt_11.pdf.
15. NIDA. Instituto de Drogas de Abuso de Estados Unidos. (2001). Marihuana, lo que los padres deben saber. NIH Pub. No. 07. Publicado en abril. Revisado en marzo de 2011. Consultado el 5 de junio de 2013. Disponible en: http://www.drugabuse.gov/sites/default/files/nida_mj_parentssp.pdf
16. Levin, K. H., Copersino, M. L., Heishman, S. J., Liu, F., Kelly, D. L., Boggs, D. L. *et al.* (2010). "Cannabis withdrawal symptoms in non-treatment-seeking adult cannabis smokers". En: *Drug and alcohol dependence*. 111(1-2):120-7.
17. Gorelick, D. A., Levin, K. H., Copersino, M. L., Heishman, S. J., Liu, F., Boggs, D. L. *et al.* (2012). "Diagnostic criteria for cannabis withdrawal syndrome". En: *Drug and alcohol dependence*. 123(1-3):141-7.
18. Weinstein, A. M., Gorelick, D. A. (2011). "Pharmacological treatment of cannabis dependence". En: *Current pharmaceutical design*. 17(14):1351-8.
19. Ministerio de la Protección Social. (2004). *Actualización de la Guía práctica de atención integral en farmacodependencia*. Imprenta Nacional de Colombia.
20. Wolff, K., Farrell, M., Marsden, J., Monteiro, M., Ali, R., Welch, S. *et al.* (2001). "Revisión de los indicadores biológicos de uso ilegal de drogas, consideraciones prácticas y utilidad clínica". En: *Rev. de Toxicomanías*. 28:5-27.
21. Sole, J. (2006). *Tratamiento del abuso y dependencia de Cannabis*. Tratado SET de trastornos adictivos: Editorial Médica Panamericana, pp. 237-41.

EFFECTOS CLÍNICOS AGUDOS Y CRÓNICOS DEL CONSUMO DE *CANNABIS*

Sara Margarita Lastra
William Giovanni Quevedo Buitrago

INTRODUCCIÓN

Es muy discutido entre consumidores y no consumidores las manifestaciones clínicas que produce el consumo de *cannabis*, las cuales pueden ser tomadas como efectos adversos pero entre los consumidores podrían ser al mismo tiempo los efectos buscados. A continuación se presenta una revisión de la literatura de los efectos clínicos agudos y crónicos evidenciados en investigación científica. Se aclara que la aparición de los efectos depende de muchos factores, como la forma del consumo, las diferentes plantas utilizadas y características propias del consumidor. Por lo que la intensidad o aparición de estas manifestaciones puede ser variable.

Este capítulo también busca que el personal de salud encargado de manejar y atender pacientes consumidores de *cannabis* tengan un mejor conocimiento de las manifestaciones clínicas del consumo, para dar un mejor abordaje al paciente.

Efectos clínicos agudos

A) Sistema visual

Transcurridas 2 horas posconsumo coincidente con el pico máximo circulante de Δ^9 THC, se presenta enrojecimiento de la conjuntiva, midriasis y nistagmos, y en algunas ocasiones puede presentar queimosis. Se ha evidenciado que los

canabinoides son capaces de disminuir la presión intraocular vía receptores CB1R en el ojo (1-3).

B) Sistema nervioso central

Los síntomas agudos por el consumo de marihuana están relacionados, como segundo lugar en frecuencia de aparición, en los servicios de urgencias a las alteraciones en este sistema (4); teniendo en cuenta que es una droga psicoactiva, su mecanismo de toxicidad y los sitios en que principalmente actúa, la intensidad de los síntomas dependerá del grado de intoxicación dado por ingesta o no pesada de *cannabis*, si es experimentado o no y por la concentración de su principio activo el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) (5).

Tras fumar un cigarrillo de marihuana o pipa, los síntomas son rápidos y evanescentes; con una baja dosis los síntomas semejan una intoxicación leve por alcohol (somnolencia, embotamiento de los sentidos y signos psíquicos: euforia y distorsiones perceptuales) (6, 7).

Aunque la intoxicación aguda por *cannabis* se ha asociado a una baja severidad sintomática, sin embargo se han descrito algunos casos fatales relacionados con infartos cerebrales, especialmente en la población joven, con sus respectivas secuelas producto de esta complicación (1); también se pueden presentar cuadros convulsivos, como resultado de efectos anticolinérgicos en personas con desórdenes del sistema nervioso central de base (2), en niños se puede presentar coma inducido por *cannabis* así como también ataxia, convulsiones y efectos psíquicos (psicosis y alucinaciones) con ingesta accidental (1, 8) y desórdenes en el sistema nervioso periférico (4). Altos niveles de intoxicación pueden también generar mayor disminución de la coordinación motora, letargia, estupor, ataxia, fasciculaciones y los ya mencionados infartos cerebrales, o ataques isquémicos transitorios (1, 2, 6).

C) Sistema respiratorio

En un estudio observacional en los servicios de urgencias de 6 hospitales públicos de Toulouse, Francia, la frecuencia de desórdenes en el aparato respiratorio tras intoxicación aguda por *cannabis* fue del 11,1% consistentes en: disnea, hemoptisis y neumotórax espontáneo (4).

Efectos broncodilatadores se han observado en los consumidores de *cannabis* por vía inhalatoria u oral, y estas acciones son dosis dependientes; otros efectos son producto de irritación pulmonar, como tos, rinitis y cuadros agudos de bronquitis (2).

El neumotórax espontáneo es una complicación bastante severa, cuya semiología es igual a la de cualquier otra causa con inicio súbito, dolor torácico de intensidad variable, disnea unilateral, tos, náuseas, criodiaforesis por inestabilidad vagal (9). El neumotórax espontáneo puede complicar el abuso de drogas por diferentes razones: deberse a un intento de punción subclavia o vena yugular en los usuarios de drogas intravenosas, relacionadas con la ruptura de bullas, o en otras raras ocasiones debida a la ruptura de abscesos pulmonares periféricos por embolización séptica. Los grandes cambios de presión en las vías respiratorias que participan en las maniobras de inhalación de *cannabis* también pueden conducir a ruptura de las vías aéreas distales, el aire permanece en el espacio pleural o el mediastino (neumotórax o neumomediastino respectivamente) (10).

D) Sistema cardiovascular

El *cannabis* ha sido asociado de una manera dependiente de la dosis con elevadas tasas de infarto de miocardio y arritmias cardiacas (11). Puede aumentar la frecuencia cardiaca (taquicardia) y la presión arterial, lo que puede tener graves consecuencias en las personas con enfermedades del corazón de base (12); grandes dosis de THC también pueden generar hipotensión postural por inhibición de reflejos simpáticos. A grandes dosis también se pueden presentar cuadros de bradicardia y signos de falla cardiaca congestiva; han sido reportados casos de fibrilación auricular en pacientes que han consumido *cannabis* (2); también estas alteraciones cardiovasculares en los consumidores de *cannabis* podría explicarse por el incremento en las catecolaminas y aumento en los niveles de carboxihemoglobina (1).

E) Sistema digestivo

Los consumidores de *cannabis* experimentan sensación de sequedad en mucosa oral, como parte de los efectos tras estimulación anticolinérgica de la sustancia, también se evidencian disminución en la peristalsis y un incremento en el apetito (2).

F) Sistema músculo-esquelético

Por la progresión de síntomas anteriores, como las fasciculaciones, los cuadros convulsivos y las altas concentraciones de catecolaminas, estas alteraciones podrían conducir de forma aguda a nivel músculo-esquelético a una hipertonicidad de las miofibrillas estriadas, que podrían llevar a riesgo de rhabdomiolisis.

G) Genitourinario y reproductivo

Pueden presentarse en algunas ocasiones en el consumidor cuadros de retención urinaria (2).

Con respecto al sistema reproductivo, datos disponibles sugieren que el estilo de vida y el consumo de algunas drogas ilícitas, como la cocaína y el *cannabis*, tienen efectos adversos sobre la reproducción masculina y femenina, mucho más representada en los hombres por la mayor prevalencia de consumo en este grupo poblacional (13-15). El consumo agudo de marihuana en mujeres es capaz de reducir los niveles de LH circulantes en la fase luteal (16).

No se ha observado un claro efecto teratogénico del *cannabis* sobre los recién nacidos expuestos, no se han observado síntomas de abstinencia neonatal en hijos de madres consumidoras durante la gestación, aunque el comportamiento anormal del recién nacido se ha comunicado con algunas similitudes con la observada en la exposición a narcóticos. La exposición al *cannabis* durante la gestación se asocia con mayor riesgo de parto prematuro, así como restricción del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer (16).

Aunque el compuesto químico principal de la marihuana, Δ^9 -THC, atraviesa la placenta rápidamente, su principal metabolito, 11-nor-9-carboxi-THC, no lo hace. A diferencia de otras drogas, la placenta parece limitar la exposición fetal a la marihuana, ya que las concentraciones de THC fetales se han documentado ser menores que las concentraciones maternas en los estudios animales.

Los efectos nocivos de la marihuana sobre el feto se cree que son atribuibles a las acciones farmacológicas complejas en el desarrollo de sistemas biológicos, alteración del flujo sanguíneo uterino y una alteración de la salud materna. Al igual que otras drogas, la marihuana ha demostrado alterar los neurotransmisores cerebrales, así como la bioquímica del cerebro, lo que resulta en una disminución de las proteínas, ácidos nucleicos y síntesis de lípidos.

La vida media prolongada durante hasta 30 días alarga la exposición fetal a esta droga, lo que genera mayor vulnerabilidad sobre el feto ya que el *cannabis* es capaz de incrementar 5 veces el valor de monóxido de carbono en el feto y generar disminución de la oxigenación fetal, que los puede conducir durante el parto a recién nacidos meconiados (17).

H) Sistema mental y cognitivo

Los efectos secundarios agudos causados por el consumo de *cannabis* son principalmente relacionados con la psique y la cognición, y la circulación (esta última ya tratada en el ítem correspondiente).

Euforia, ansiedad, cambios en la percepción sensorial, deterioro de la memoria y el rendimiento psicomotor, son efectos comunes después de tomar una dosis que excede un umbral variable individual, además sedación y analgesia (12, 18).

Las alteraciones agudas cognitivas y de percepción en la intoxicación aguda por *cannabis* pueden simular una intoxicación leve a moderada por alcohol. Esta condición suele ir acompañada de alguna alteración en el pensamiento, la concentración y la función perceptual y psicomotora. Las dosis más altas de *cannabis* pueden producir deterioro más pronunciado en la concentración y la percepción, así como una mayor sedación. A pesar de que los efectos agudos de la intoxicación por marihuana son relativamente benignos en los usuarios normales, la droga puede precipitar trastornos emocionales graves en las personas que tienen antecedentes psicóticos o problemas neuróticos de base, que pueden generar en ellos cuadros maníacos y psicóticos agudos que se constituyen en una emergencia psiquiátrica (7), en este grupo de personas la tendencia a la dependencia es mayor por los efectos positivos y negativos que genera en ellos el consumo de *cannabis* (19).

El consumo agudo de *cannabis* es capaz de generar alteraciones cognitivas, que son evaluadas en relación con las alteraciones en las funciones ejecutivas; se evalúan teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde la última dosis de consumo, así:

- De 0 a 6 horas después del último consumo: agudas
- De 7 horas a 20 días después del último consumo: subagudas
- De 21 días a varios meses: crónicas

Las funciones ejecutivas corresponden a las alteraciones que involucran:

- Atención
- Concentración

- Toma de decisiones
- Impulsividad
- Inhibición
- Tiempo de reacción
- Percepción del riesgo
- Fluidez verbal
- Memoria

Resultado de las alteraciones ejecutivas en la primera fase de efectos agudos por el *cannabis* (de 0 horas a 6 horas del último consumo):

- Atención-concentración se halla alterada en consumidores suaves, mientras que en los consumidores pesados se halla normal.
- Toma de decisiones-percepción del riesgo: los hallazgos fueron mixtos.
- Inhibición-impulsividad: alterada.
- Memoria: alterada.
- Fluidez verbal: normal.

Es importante tomar en consideración que las alteraciones en la concentración y la atención se hallaron normales en el grupo de usuarios pesados de *cannabis*, esto probablemente sea debido a que el uso de *cannabis* exógeno se constituye en una forma de mantener regulado su funcionamiento normal, mientras que estos usuarios al hallarse en estado de abstinencia ven empeorada la atención y concentración (20).

Efectos clínicos crónicos

A) Sistema visual

El *cannabis* es conocido por producir efectos agudos importantes sobre la cognición humana y habilidades visomotoras. Muchos estudios recientes revelaron, además, efectos duraderos sobre el control básico óculo-motor,

sobre todo después de su uso crónico. Sin embargo, todavía no se sabe cuál sería la extensión de estos déficits y el rol en las tareas cotidianas que se basan en un eficiente sistema Saccade en el control de la lectura. Huestegge *et al.* (21) compararon los movimientos oculares durante la lectura de una oración en 20 saludables consumidores crónicos de *cannabis* y 20 participantes control. Los análisis se centraron tanto en los parámetros espaciales como temporales del control óculo-motor durante la lectura. Ellos encontraron que los consumidores crónicos de *cannabis* exhibieron aumento en la duración de fijación, volver a revisar varias veces un texto previamente inspeccionado y una prolongación sustancial de palabras varias veces vista. Los resultados indican que los déficits de rendimiento relativamente sutiles en el nivel de la escala de control óculo-motor incrementan la tasa de complejidad de tareas básicas que aumentan las demandas cognitivas (21).

B) Sistema nervioso central

Los efectos crónicos del consumo de *cannabis* sobre el SNC están representados en efectos neurotóxicos y neuroprotectores, este último utilizado en ensayos para tratamiento de enfermedades neurodegenerativas; al parecer existe un papel neuroprotector cerebral del sistema de cannabinoides-anandamidas, pero igualmente de lado a este efecto, mediante estudios en vivo en ratas e in vitro, se ha observado que el *cannabis* tiene un efecto neurotóxico que induce la muerte neuronal, el cual se ha explicado por varios mecanismos: el THC ha demostrado inducir la apoptosis en una línea de células de glioma C6. Las anandamidas causan muerte neuronal in vitro tanto por activación de receptores cannabinoides como de receptores vaniloides (se encuentran en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico, y están involucrados en la transmisión y modulación del dolor, así como de la integración de diversos estímulos dolorosos), en neuronas dopaminérgicas mesencefálicas.

Existe activación de las caspasas, acumulación de ceramidas, y estimulación de diferentes vías de MAPK (proteína quinasas) que en todos estos mecanismos implican la entrada de calcio a la célula, la elevación de estos iones durante una injuria cerebral (isquemia, ataque epiléptico o traumatismo mecánico) ha sido sugerido como el principal factor que induce la muerte de las células neuronales, ya que esta elevación de calcio intracelular estimula diversas enzimas como proteasas, calpains y caspasas, que participan en la muerte celular de tipo apoptótico, además de otros mecanismos calciodependientes proteína-proteína, que alteran la homeostasis celular y conducen a la muerte neuronal (22).

C) Sistema respiratorio

Aunque el consumo de *cannabis* genera efectos broncodilatadores, los consumidores crónicos de *cannabis* presentarán afecciones respiratorias relacionadas con reducción de la densidad pulmonar, quistes pulmonares y bronquitis crónica (11).

A menudo se ha asumido que fumar *cannabis* tendrá efectos a largo plazo similares a fumar tabaco. Varios estudios observacionales recientes sugieren que este no es el caso y que el *cannabis* tiene efectos muy diferentes en la función pulmonar. Hay hallazgos consistentes que indican que fumar *cannabis* se asocia con una gran inflamación de las vías, síntomas de bronquitis, aumento en la resistencia de las vías respiratorias e hiperinflación pulmonar. La evidencia de que fumar *cannabis* conduce a las características de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, como el enfisema y la obstrucción al flujo aéreo que no es convincente. Sin embargo, existen numerosos reportes de casos de enfisema bulloso entre los fumadores de *cannabis*. Estos hallazgos no se han confirmado en estudios analíticos sistemáticos y representan probablemente efectos adversos poco frecuentes en los fumadores de *cannabis* muy pesados. El mecanismo toxicodinámico de la formación de bullas en los lóbulos superiores es probablemente la combinación de un efecto tóxico directo y cambios en la presión pleural asociado a un barotrauma de las vías superiores, provocados por las altas presiones inspiratorias al inhalar fuertemente durante la fumada del *cannabis*. En la actualidad existe evidencia controversial adicional de que el *cannabis* es, al menos, una causa ocasional de tumores malignos respiratorios, pero una vez más la evidencia no es concluyente (10, 23).

D) Sistema cardiovascular

El consumo crónico de *cannabis* puede conducir a cuadros de arteritis, efectos vasoespásticos, cuyo órgano blanco será el corazón, con la predisposición a generarse cuadros de infarto agudo de miocardio (24).

No hay evidencias claras de que los fumadores de *cannabis* con antecedentes de infarto agudo de miocardio estén asociados a un mayor incremento en la mortalidad de estos usuarios a largo término, comparado con los pacientes infartados no fumadores; sin embargo, se han encontrado datos reportados de mayor mortalidad en estos individuos sin diferencias estadísticamente significativas con los no fumadores; se requieren más estudios para establecer si hay consecuencias cardiovasculares del fumar *cannabis* entre los pacientes con enfermedad coronaria establecida e incremento en la mortalidad de estos fumadores (25).

E) Sistema digestivo

El uso crónico de *cannabis* puede resultar en hiperplasia gingival, con características clínicas similares a la hiperplasia gingival inducida por la fenitoína. Similitudes bioquímicas entre la fenitoína y principios activos del *cannabis* sugieren posibles mecanismos patogénicos comunes. La uvulitis y estomatitis nicotínica parecen ser los dos más comunes efectos secundarios de manifestaciones orales a largo plazo del consumo de *cannabis* (26).

F) Sistema músculo-esquelético

El consumo crónico de *cannabis* puede afectar el metabolismo óseo. Esto es debido a que existen receptores canabinoides en los huesos, al parecer ejercen un efecto protector en la pérdida de densidad ósea; el bloqueo en la modulación de los receptores CB1 a nivel óseo, generará una importante pérdida de la densidad ósea, que está presente en los consumidores pesados de *cannabis*, en los cuales se observa que la pérdida marcada de la densidad ósea a nivel mandibular se generará en pérdida espontánea de la dentición, lo que lleva a la periodontitis (11).

G) Sistema reproductivo y sobre la gestación

Aunque se ha sospechado desde hace décadas que la marihuana tiene efectos adversos en la fertilidad femenina, el mecanismo subyacente no es aún claro. Se han avanzado en estudios para saber si el sistema de señalización Canabinoide-Endocanabinoide podría tener alguna relación. Numerosos estudios han publicado las relaciones entre este sistema de señalización y la reproducción femenina, en cuanto a eventos como el desarrollo de embrión preimplantado, transporte embriooviductal, implantación embrionaria, placentación y parto en modelos animales, observándose que se requiere un funcionamiento adecuado de este sistema para que estas funciones reproductivas se desarrollen sin alteraciones; sin embargo, al estar alterado el sistema de señalización Canabinoide-Endocanabinoide, vías alternas pueden activarse para mantener el adecuado desarrollo de los procesos reproductivos(18).

El consumo crónico en mujeres se ha asociado a acortamiento de la fase luteal, lo que lleva a irregularidades en el ciclo menstrual así como ciclos anovulatorios en hombres se asocia a disminución de la secreción de testosterona, reducción del conteo de espermatozoides y disfunción eréctil (16).

No existe evidencia de que el consumo de marihuana durante la gestación sea teratogénica, pero sí se han implicado a desórdenes durante el desarrollo e hiperactividad en los niños (27).

La exposición prenatal a drogas legales o ilegales, como marihuana, incluyen distintas deficiencias en las medidas antropométricas al nacimiento, así como también alteraciones transitorias neuroconductuales durante la primera infancia hasta la adolescencia, cuya gravedad también se verá influenciada por factores socioambientales (28).

Algunas de dichas alteraciones son:

- Falta de atención e impulsividad a los 10 años de edad.
- Déficits en habilidades para resolver problemas que requieren atención sostenida, memoria visual, análisis e integración; sin embargo, no se ha demostrado que estos niños tengan un coeficiente intelectual reducido.
- Déficits sutiles en el aprendizaje y la memoria.
- Bajo rendimiento académico especialmente en áreas de lectura y ortografía.

La exposición prenatal a la marihuana ha sido asociada con un mayor riesgo para el uso de cigarrillo y marihuana en la adolescencia (17).

H) Inmunidad y cáncer

La *cannabis sativa* ejerce una acción antiinflamatoria (29). El efecto de este en el sistema inmune depende del tipo de receptor canabinoide estimulado; tanto los receptores CB1 y CB2 se expresan en el sistema inmune, pero los CB2 se expresan en un nivel más alto.

De acuerdo con la concentración del RNAm en los CB2, se evidencia que este se expresa de mayor a menor proporción en células B>NK (Natural Killer)>monocitos>PMNs>células T8>células T4. El mecanismo por el cual los cannabinoides endógenos, o exógenos, pueden modular o desregular la función inmune no está aún bien claro.

- Efecto en linfocitos: no se ha demostrado que la marihuana tenga un efecto en la proliferación de células T en humanos, pero sí una disminución de su sensibilidad a captar el antígeno. Sin embargo, en un estudio de pacientes con ingesta de marihuana entre 6 a 36 meses mostró un decremento en

el número de los linfocitos T y B. Hay evidencias de una respuesta bifásica tanto en los linfocitos T y B a los cannabinoides en la que a bajas dosis parecen estimular estas células, mientras que a altas dosis parecen disminuir el número de los linfocitos.

- Efecto en los macrófagos: el THC ha mostrado tener múltiples efectos en la función de los macrófagos que incluyen fagocitosis, difusión, cascada oxidativa, expresión de proteínas, síntesis de DNA, citólisis, liberación de ácido araquidónico y presentación antigénica. Los macrófagos alveolares de humanos consumidores crónicos de marihuana muestran una disminución en la actividad antimicrobial, la cual se piensa pueda ser debido a una disminución en la producción de óxido nítrico.
- Efecto en las células Natural Killer: in vitro la exposición a THC ha mostrado una disminución en la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF – α) lo que las hace tener una menor actividad antitumoral.
- Efecto en los neutrófilos: no hay datos del efecto del THC sobre los PMN, ya que no se han hallado receptores cannabinoides en la superficie de los neutrófilos.
- Efectos en la producción de citoquinas: las citoquinas son importantes en la respuesta del huésped a las infecciones, el TH Cha mostrado tener una alteración en la liberación del (TNF- α) e incremento en la secreción de interleukina 1 (IL-1), lo que reduce la respuesta a las infecciones (30).

La relación del consumo de marihuana y el riesgo de generar cáncer ha sido ampliamente estudiada, pero aún no hay datos concluyentes de causa- efecto.

El THC incrementa el riesgo posible de cáncer escamocelular de cabeza y cuello, con una relación tanto de dosis respuesta como en frecuencia y duración de uso, también incrementa el riesgo probable de Glioma de inicio adulto, posible riesgo incrementado con cáncer de pulmón, próstata y cervical, incremento en el riesgo de leucemia en la infancia, Astrocitoma y Rabdomiosarcoma por el uso de THC parenteral durante la gestación, pero no se ha medido una relación dosis respuesta con estos cánceres, no hay asociación entre cáncer oral y consumo de marihuana (30, 31).

Un mecanismo fisiopatogénico que podría demostrar y explicar la relación entre consumo de marihuana y cáncer de pulmón fue desarrollado [30] en laboratorio y mediante PCR en tiempo real y Western Blot que fumar marihuana induce un mecanismo de apoptosis en células pulmonares

mediados por la activación de proteínas pre-apoptóticas (P53), que a su vez son inducidas porque la marihuana genera estrés oxidativo y formación de oxígeno reactivo, lo que explica que la marihuana podría estar asociada a un proceso de alteración en el funcionamiento alveolar como efecto directo sobre vías que participan en mecanismos de apoptosis celular que, por ende, van disminuyendo el funcionamiento pulmonar y podrían explicar la posible asociación de cáncer pulmonar y marihuana (32).

Resumen de relación cáncer y marihuana tomado de Owen *et al.*, 2013 (30)

Tabla 1. Malignidad de la marihuana (Owen *et al.*, 2013) (30)

Probable riesgo incrementado	Tumor de células germinales no-seminoma
	Glioma de inicio adulto
Posible riesgo incrementado	Carcinoma de células escamosas de cabeza
	Cáncer de pulmón
	Cáncer de próstata
	Cáncer cervical

1) Mental y cognitivo

Los cannabinoides prolongan el tiempo de reacción y disminuyen el poder de concentración; la suspensión súbita del consumo de *cannabis* después de un largo período de tiempo es capaz de generar síndrome de abstinencia, el cual puede desaparecer totalmente después de 1 a 2 semanas (33).

El *cannabis* ha sido implicado en la etiología de muchos desórdenes psiquiátricos mayores, como depresión, ansiedad, psicosis, enfermedad bipolar, dependencia a la droga y estado amotivacional (11).

La generación de trastornos cognitivos no solamente se presenta en fase aguda sino crónica; cabe resaltar que estos efectos en la cognición tienden a ser reversibles en un periodo determinado de tiempo, a excepción de los consumidores pesados en los que no podría verse reversibilidad (12). El *cannabis* puede, además de conllevar a episodios psicóticos, generar en los consumidores pesados cuadros esquizofrénicos prolongados aun después de haber cesado el consumo (34), la inducción de estados psicóticos puede

ser mayor en personas con antecedente de enfermedad esquizofrénica; las personas que inician el consumo de marihuana antes de los 17 años pueden exhibir déficits cognitivos más pronunciados y, además, presentan mayor riesgo de consumir múltiples drogas (7). Los efectos residuales después de 7 horas hasta 20 días del último consumo de *cannabis* reflejan alteraciones en la capacidad cognitiva, que se evalúa de acuerdo con funciones ejecutivas que comprenden:

- atención
- concentración
- toma de decisiones
- impulsividad, inhibición
- tiempo de reacción
- percepción de riesgo
- fluidez verbal
- trabajo de memoria

Mencionados en el capítulo anterior, en este se nombran los efectos ya desde el punto de vista subagudo y crónico después de 7 horas y hasta 20 días (subagudo) posteriores al último consumo:

- Atención-concentración: hallazgos mixtos, estos resultados están en contraprestación con los hallazgos agudos en los que estos dos aspectos sí están alterados.
- Toma de decisiones y percepción del riesgo: alterada.
- Inhibición e impulsividad: hallazgos mixtos.
- Trabajo de memoria: normal.
- Fluidez verbal: hallazgos mixtos.

En los consumidores de cuya última dosis fue desde 21 días y varios meses (crónico), las alteraciones cognitivas encontradas han sido:

- Atención-concentración a largo plazo: normal.
- Toma de decisiones y percepción del riesgo: alteradas.
- Inhibición e impulsividad: hallazgos mixtos.
- Trabajo de memoria: normal.
- Fluidez verbal: hallazgos mixtos.

Estas conclusiones denotan que las alteraciones cognitivas tras el consumo de *cannabis* son reversibles en el tiempo una vez cesa el consumo (20).

Es también importante mencionar que todos estos aspectos tienen una variabilidad individual, que pueden generar o no en estos individuos así tendencia a la adicción y por ende dependencia, que también estarán mediados por polimorfismos genéticos (35).

Tabla 2. Consecuencias potenciales en la salud por el consumo de *cannabis* (tomados de Owen *et al.*, 2013) (30)

Sistema de órganos	Manifestaciones
Metabolismo celular	Disminución de la proliferación celular y la síntesis de proteínas
Genético	Mitosis anormales, alteraciones en la síntesis de DNA
Inmunológico	Deteriora lo siguiente: la inmunidad mediada por células, la activación de macrófagos, las células T accesorias, células T citotóxicas y la función de las células NK. Modifica la liberación de citoquinas
Neurológico	Agudo: cambios emocionales y de comportamiento, el rendimiento psicomotor, reacción psicótica Crónica: posible deterioro cognitivo prolongado
Cardiovascular	Vasodilatación periférica, taquicardia, aumento de consumo de oxígeno, hipotensión ortostática, síncope
Respiratorio	Cambios celulares: hiperemia de las vías aéreas, hiperplasia basal y apical, desorganización celular, metaplasia escamosa. Síntomas respiratorios: tos, sibilancias, falta de aire, expectoración, opresión en el pecho, faringitis, ronquera, empeoramiento de síntomas asmáticos. Función pulmonar: la hiperinflación, aumento/disminución o ningún cambio en el FEV1, FVC y FEV. EPOC (posible)
Reproductivo	Ginecomastia, disminución de esperma, deterioro de la ovulación

Fuente: adaptado por los autores.

J) Síndrome de abstinencia

La presentación de las manifestaciones de este síndrome ha sido experimentada en casi la mitad de los pacientes tras la suspensión del consumo de la droga. Los principales síntomas de la abstinencia son: ansiedad, irritabilidad, estado de ánimo deprimido, fatiga, insomnio, síntomas gastrointestinales y disminución del apetito; la mayoría de estos se manifiestan durante la primera semana de abstinencia y resuelven en unas pocas semanas (36).

BIBLIOGRAFÍA

1. Crippa, J. A., Derenusson, G. N., Chagas, M. H., Atakan, Z., Martin-Santos, R., Zuardi, A. W., *et al.* (2012). "Pharmacological interventions in the treatment of the acute effects of cannabis: a systematic review of literature". En: *Harm Reduction Journal*. 9(1):7.
2. Toxnet. (Internet). (2005). Rockville Pike Bethesda: U.S. National Library of Medicine. (Actualizado el 19 de Nov. de 2012. Citado el 27 de mayo de 2013). Disponible en: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~blfJOB:1>
3. Yazulla, S. (2008). Endocannabinoids in the Retina: From Marijuana to Neuroprotection. *Progress in Retinal and Eye Research*. 27(5):501-26.
4. Jouanjus, E., Leymarie, F., Tubery, M., Lapeyre-Mestre, M. (2011). "Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases". En: *British Journal of Clinical Pharmacology*. 71(5):758-65.
5. NIDA (Internet). (2005). Rockville Pike Bethesda: NIH, USA. Gov. (Actualizado Dic. 2012. Citado el 27 de mayo de 2013). Disponible en: <http://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/marijuana>.
6. Ropper, A. H., Samuels, M. A. (2009). Chapter 43. Disorders of the Nervous System Caused by Drugs, Toxins, and Other Chemical Agents. In A. H. Ropper, M. A. Samuels (Eds), *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 9e. (Retrieved May 29, 2013) Disponible en: <http://www.sinab.unal.edu.co:2916/content.aspx?aID=3640238>.

7. Mello, N. K., Mendelson, J. H. (2012). Chapter 394. Cocaine and Other Commonly Abused Drugs. In D. L. Longo, A. S. Fauci, D.L. Kasper, S. L. Hauser, J. L. Jameson, J. Loscalzo (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18e. (Retrieved May 29, 2013] Disponible en: <http://www.sinab.unal.edu.co:2916/content.aspx?aID=9149761>.
8. Hostetler, M. A., Schneider, S. M. (2011). Chapter 215. Poisonous Plants. In J. E. Tintinalli, J. S. Stapczynski, D. M. Cline, O. J. Ma, R. K. Cydulka, G. D. Meckler (Eds.), *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 7e. (Retrieved May 29, 2013) Disponible en: <http://www.sinab.unal.edu.co:2916/content.aspx?aID=6386032>.
9. Papadakis, M. A., McPhee, S. J. "Pneumothorax, Spontaneous". Quick Medical Diagnosis & Treatment: [consultado el 06/06/2013]. Disponible en: <http://www.sinab.unal.edu.co:2916/quickam.aspx>.
10. Hagan, I. G., Burney, K. (2007). Radiology of recreational drug abuse. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 27(4):919-40.
11. Reece, A. S. (2009). Chronic toxicology of cannabis. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)* 47(6):517-24.
12. Grotenhermen, F. (2007). The toxicology of cannabis and cannabis prohibition. *Chemistry & Biodiversity.* 4(8):1744-69.
13. Buck, G. M., Sever, L. E., Batt, R. E., Mendola, P. (1997). Life-style factors and female infertility. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 8(4):435-41.
14. Kumar, S., Kumari, A., Murarka, S. (2009). "Lifestyle factors in deteriorating male reproductive health". En: *Indian Journal of Experimental Biology.* 47(8):615-24.
15. Álvarez, S., Devouche, E. (2012). (First French national survey on lifestyle and toxic factors in infertile couples). *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité.* 40(12):765-71.
16. Habayeb, O. M. H., Bell, S. C., Konje, J. C. (2002). "Endogenous cannabinoids: Metabolism and their role in reproduction". En: *Life Sciences.* 70(17):1963-77.

17. Behnke, M., Smith, V. C. (2013). "Prenatal substance abuse: short- and long-term effects on the exposed fetus". En: *Pediatrics*. 131(3):e1009-24.
18. Sun, X., Dey, S. K. (2012). Endocannabinoid signaling in female reproduction. *ACS Chemical Neuroscience*. 3(5):349-55.
19. Diehl, A., Cordeiro, D. C., Laranjeira, R. (2010). "Cannabis abuse in patients with psychiatric disorders: an update to old evidence". En: *Revista Brasileira de Psiquiatria* (São Paulo, Brasil: 1999). 32 Suppl 1:S41-5.
20. Crean, R. D., Crane, N. A., Mason, B. J. (2011). "An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions". En: *Journal of Addiction Medicine*. 5(1):1-8.
21. Huestegge, L., Kunert, H. J., Radach, R. (2010). "Long-term effects of cannabis on eye movement control in reading". En: *Psychopharmacology*. 209(1):77-84.
22. Sarne, Y., Mechoulam, R. (2005). Cannabinoids: between neuroprotection and neurotoxicity. *Current drug targets CNS and neurological disorders*. 4(6):677-84.
23. Lee, M. H., Hancox, R. J. (2011). Effects of smoking cannabis on lung function. *Expert review of respiratory medicine*. 5(4):537-46; quiz 47.
24. Mallaret, M., Dal'Bo-Rohrer, D., Dematteis, M. (2005). (Adverse effects of marijuana). *La Revue du Praticien*. 55(1):41-9.
25. Frost, L., Mostofsky, E., Rosenbloom, J. I., Mukamal, K. J., Mittleman, M. A. (2013). "Marijuana use and long-term mortality among survivors of acute myocardial infarction". En: *American Heart Journal*. 165(2):170-5.
26. Rawal, S. Y., Tatakis, D. N., Tipton, D.A. (2012). "Periodontal and oral manifestations of marijuana use". En: *The Journal of the Tennessee Dental Association*. 92(2):26-31; quiz -2.
27. Brown, H. L., Graves, C. R. (2013). Smoking and marijuana use in pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 56(1):107-13.
28. Sithisarn, T., Granger, D. T., Bada, H. S. (2012). "Consequences of prenatal substance use". En: *International Journal of Adolescent Medicine and Health*. 24(2):105-12.

29. Mulvihill, M. M., Nomura, D. K. (2013). "Therapeutic potential of monoacylglycerol lipase inhibitors". En: *Life Sci.* 92(8-9):492-7.
30. Owen, K. P., Sutter, M. E., Albertson, T. E. (2013). Marijuana: Respiratory Tract Effects. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology.*
31. Hashibe, M., Straif, K., Tashkin, D. P., Morgenstern, H., Greenland, S., Zhang, Z. F. (2005). Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol (Fayetteville, NY).* 35(3):265-75.
32. Kim, H. R., Jung, M. H., Lee, S. Y., Oh, S. M., Chung, K. H. (2013). "Marijuana smoke condensate induces p53-mediated apoptosis in human lung epithelial cells". En: *The Journal of Toxicological Sciences.* 38(3):337-47.
33. Tkaczyk, M., Florek, E., Piekoszewski, W. (2012). (Marihuana and cannabinoids as medicaments). *Przegląd Lekarski.* 69(10):1095-7.
34. DeLisi, L. E. (2008). The effect of cannabis on the brain: can it cause brain anomalies that lead to increased risk for schizophrenia? *Current opinion in Psychiatry.* 21(2):140-50.
35. Ruiz Contreras, A. E., Méndez Díaz, M., Prieto Gómez, B., Romano, A., Caynas, S., Próspero García, O. (2011). El cerebro, las drogas y los genes. *Salud mental.* 33:535-42.
36. Weinstein, A. M., Gorelick, D. A. (2011). Pharmacological treatment of cannabis dependence. *Current Pharmaceutical Design.* 17(14):1351-8.

PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA ASOCIADA AL CONSUMO DE CANNABIS

*Miguel Cote Menéndez
Alexander Jojoa*

1. Introducción

La marihuana es la droga ilícita de mayor uso en el mundo. Según el National Institute on Drug Abuse (NIDA), por lo menos 94 millones de norteamericanos (40% de los mayores de 12 años) y 70 millones en la Unión Europea (22% de la población adulta) han consumido marihuana por lo menos una vez en la vida (1).

En Colombia, en la encuesta de consumo de sustancias de 2008, se evidenció que cerca del 1,04% de la población podía considerarse en situación de dependencia y el 0,26% en abuso, siendo la población joven (entre 18 y 24 años) la más afectada, lo que constituye casi el 37,6% del total de personas con problemas de consumo. Este grupo poblacional también destaca la pobre percepción de riesgo en el consumo y la consideración de ser una droga de fácil acceso (2). En la población escolar (11 a 18 años) la prevalencia de consumo en toda la vida fue del 7%, y para el último año 5,2% (3). En Bogotá el 9% de las personas encuestadas afirman el consumo por lo menos una vez en la vida, siendo mayor entre los jóvenes de 18 a 24 años, con 6%, luego el grupo de 25 a 34 años (3,2%) y el de 12 a 17 años (2,8%). El consumo es mayor en el estrato 4, con 5%, seguido por los estratos 5 y 6, con 2,4% (4).

La relación entre consumo de THC y enfermedad mental se ha descrito desde los primeros tiempos de la medicina escrita, tal es que el padre de la medicina china Shen Nung ya relataba cómo “el tomar cáñamo en exceso hace ver monstruos y si se usa durante mucho tiempo puede comunicar con

los espíritus y aligerar el cuerpo”, desde entonces, los Estados han pasado de políticas permisivas o aun incitadoras a represiones tan graves como la muerte en algunos estados árabes musulmanes (5).

En los últimos años el consumo de esta sustancia se ha visto aumentado debido al cambio en la población usuaria, que pasó de ser de predominio adolescencial-juvenil hasta incluir edades más avanzadas y a la aparición de variedades de la planta y de métodos de cultivo más eficientes en conseguir mayores concentraciones de las sustancias activas (6). Lastimosamente este fenómeno también se ha relacionado con la mayor demanda de atención en salud mental secundaria a problemas del uso de la sustancia.

2. Efectos bioquímicos

La marihuana contiene una gran cantidad de derivados cannabinoides – especialmente el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ -9THC)– que ejercen una acción moduladora sobre el sistema endocanabinoide, el cual a su vez modifica la neurotransmisión de otros circuitos cerebrales, especialmente el sistema dopaminérgico, principal sitio de acción buscado por las personas que la consumen. Existen además cambios epigenéticos y trascripcionales en el ADN de los consumidores, que modifica la expresión de los receptores a nivel del sistema nervioso central (7).

Esta sencilla explicación es, a su vez, casi suficiente para poder entender los efectos a corto, mediano y largo plazo que tiene el consumo de marihuana en la mente de las personas. Afortunadamente la mayoría de estos efectos son reversibles, pero es cada vez más frecuente el hallazgo de datos científicos que comprueban la relación entre consumo de marihuana y el desencadenamiento, mantenimiento y/o empeoramiento de diversas enfermedades mentales, entre las que destacan las de tipo afectivo y psicótico, sin dejar atrás las de predominio cognitivo.

Obviamente en esta revisión también hablaremos de las consecuencias propias del consumo, es decir, de la intoxicación, abuso y dependencia.

3. Clasificación de los trastornos mentales relacionados con el uso de *cannabis*

El DSM IV-TR clasifica los diferentes trastornos mentales relacionados con el consumo de *cannabis* de la siguiente forma (tabla 1) (8).

Tabla 1: Clasificación de los trastornos mentales relacionados con el consumo de cannabis

Trastorno	Diagnóstico y código CIE-10	Especificadores
Trastornos por consumo	Dependencia de <i>cannabis</i> (F12.2)	Con/sin dependencia fisiológica Remisión total temprana/ sostenida Remisión parcial temprana/ sostenida Remisión en entorno controlado
	Abuso de <i>cannabis</i> (F12.1)	
Trastornos inducidos	Intoxicación por <i>cannabis</i> (F12.00)	
	Intoxicación por <i>cannabis</i> con alteraciones perceptivas (F12.04)	
	Delirium por intoxicación con <i>cannabis</i> (F12.03)	
	Trastorno psicótico inducido por <i>cannabis</i> , con ideas delirantes (F12.51)	De inicio en la intoxicación
	Trastorno psicótico inducido por <i>cannabis</i> , con alucinaciones (F12.52)	De inicio en la intoxicación
	Trastorno de ansiedad inducido por <i>cannabis</i> (F12.8)	De inicio en la intoxicación
	Trastorno relacionado con <i>cannabis</i> no especificado (F12.9)	

Compilado de: American Psychiatric Association. DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition-TR. Washington, 2000.

En el DSM 5, que inició su vigencia en mayo de 2013 y que aún no tiene una traducción oficial al español, podemos encontrar que desaparece la división en la categoría de trastorno por consumo, al no contar ya con una separación entre dependencia y abuso. Además, se tiene en cuenta el síndrome de abstinencia (9). Esto implica el fenómeno de neuroacomodación, el desarrollo de la tolerancia y la presencia de síndrome de abstinencia.

3.1. Efectos agudos del consumo de marihuana – Intoxicación (CIE-10 F12.00)

Se conoce como intoxicación a los cambios mentales y/o comportamentales, clínicamente significativos, que se presentan luego del consumo agudo de *cannabis*. Estos cambios suelen iniciar con una sensación de bienestar física y mental que puede ser máxima entre 10 a 30 minutos posteriores al consumo y que se correlacionan con los niveles plasmáticos máximos de la droga. Los efectos suelen durar entre 2 y 4 horas, pero se han reportado duraciones mayores, especialmente en las áreas conductual y psicomotora, en particular con el consumo por vía oral.

La base fisiopatológica que explica estos cambios se ha dilucidado en los últimos años, y está dada por la relación estrecha entre el sistema endocannabinoide y el sistema dopaminérgico, entre otros. La dopamina se libera en los circuitos mesocorticolímbicos y genera cambios a nivel afectivo, cognitivo y de la sensopercepción. Estos efectos son dosis dependientes, aclarando que a pesar de los estudios la variabilidad interpersonal de las mismas es grande.

Tabla 2. Efectos fisiológicos y mentales del consumo de *cannabis* de manera aguda según dosis

Dosis	Efectos	
	fisiológicos	Mentales
Bajas	Disminución de la presión intraocular Hiperexia Miosis leve con reflejo óculo-motor normal	Euforia, risas inmotivadas y/o inadecuadas, sensación de bienestar, sedación, aumento de la autoconfianza, deterioro de la memoria inmediata y de la capacidad del juicio, dificultad en la realización de tareas cognitivas complejas, alteraciones perceptivas varias, entre las que se incluyen: relajación corporal, sensación de liviandad corporal, alteración de la relación espacio-tiempo, lenificación temporal. Aumento del deseo sexual
Medias	Acciones de tipo adrenérgico Taquicardia Aumento de la tensión arterial Hiperreflexia Debilidad muscular Temblor distal Ataxia (rara) Xerostomía Poliuria Náuseas Inyección conjuntival	Alertamiento e hipervigilancia Disminución de la capacidad de concentración y memoria Ansiedad Disforia Retraimiento social Se han descrito síntomas maniformes

Altas	Taquicardia, en algunos casos taquiarritmias Disminución del gasto cardiaco y de la resistencia periférica vascular	Desrealización y despersonalización Alucinosis y alucinaciones, especialmente visuales Susplicia Ideación delirante transitoria, especialmente de tipo persecutorio
Muy altas	Taquicardias, taquiarritmias Ataxia Temblor marcado Estado confusional agudo	Labilidad afectiva Ansiedad intensa, crisis de pánico Psicosis tóxica Delirium tóxico por cannabinoides

Modificado de: Ramos, J. A. Aspectos psiquiátricos del consumo de *cannabis*. Sociedad Española de Investigación en Cannabinoides (SEIC), 2006.

3.1.1. Intoxicación por *cannabis*, criterios DSM IV-TR

Se considera la intoxicación por *cannabis* al cuadro caracterizado por:
Consumo reciente de *cannabis*

Cambios psicológicos o comportamentales desadaptativos clínicamente significativos (p. ej., deterioro de la coordinación motora, euforia, ansiedad, sensación de que el tiempo transcurre lentamente, deterioro de la capacidad de juicio, retraimiento social) que aparecen durante o poco tiempo después del consumo.

Dos (o más) de los siguientes síntomas que aparecen a las 2 horas del consumo de *cannabis*:

- inyección conjuntival
- aumento de apetito
- sequedad de boca
- taquicardia

Los síntomas no se deben a una enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

Se debe especificar si se presentan alteraciones perceptivas

3.1.2 Delirium por intoxicación por *cannabis* (F12.03)

Se han descrito casos de delirium por intoxicación, especialmente en contexto de consumo de múltiples sustancias, consumo masivo o en consumidores novatos. No se distingue, en términos generales, de otros delirium y suele ser autolimitado, lo que requiere manejo de soporte.

Se conoce que los centros vitales que controlan las funciones cardíacas y respiratorias son pobres en receptores endocannabinoides, lo cual explica la muy baja probabilidad de intoxicaciones mortales por esta sustancia. El tratamiento debe ser simultáneo para todas las adicciones concomitantes y para la posible patología psiquiátrica concomitante. Cuando existe patología psiquiátrica concomitante, la denominada patología dual, se recomienda que el tratamiento se realice por el mismo equipo terapéutico. Intoxicación por *cannabis*: habitualmente no requiere un tratamiento específico, excepto si existen síntomas de ansiedad u otros efectos adversos (por ej. en consumidores inexpertos). La actitud es la de tranquilizar al paciente, en un ambiente agradable, hablándole en voz baja y explicándole los síntomas y la evolución. Si existe intensa ansiedad, administrar alguna benzodiacepina (ej. Diazepam 10-30 mg o Lorazepam 1-3 mg).

3.2. Abuso de *cannabis* (CIE-10 F12.1)

A diferencia de otras sustancias, en la mayoría de veces el consumo de *cannabis* suele disminuir con el paso de los años; sin embargo, el efecto sobre las vías de recompensa dopaminérgicas (de tipo mesocorticolímbico) suele generar cambios mentales y del comportamiento que afectan la funcionalidad del individuo y facilitan la adaptación de conductas proconsumo.

El DSM IV-TR define abuso como el patrón de consumo desadaptativo que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativo, que en el último año (12 meses) se expresa por una o más de las siguientes características:

- Consumo recurrente con incumplimiento de obligaciones.
- Consumo en situaciones en las cuales este es peligroso.
- Consumo a pesar de que este genere problemas sociales o interpersonales.
- Problemas legales derivados del consumo.

En el CIE-10 el concepto de abuso se conoce como consumo perjudicial y tiene las siguientes características:

- Se afecta la salud física y/o mental.
- El consumo suele ser criticado por terceros.
- Suele generar consecuencias adversas de varios tipos.

3.3. Dependencia al *cannabis* (CIE-10 F12.2)

Se considera que un 9% de aquellos que consumen marihuana se volverán dependientes (10), situación que clásicamente se define como la adaptación del cuerpo al uso continuo de una sustancia que genera en el consumidor los fenómenos de tolerancia y abstinencia. El primero de estos se define como la necesidad de aumentar la dosis de una sustancia para encontrar el mismo resultado psicoactivo, o a la disminución del efecto con la misma dosis de sustancia. La abstinencia es el conjunto de fenómenos físicos y mentales que se presentan al abandonar el consumo regular de una sustancia adictiva. En el CIE-10 se reconoce un síndrome de abstinencia al *cannabis*, no siendo este explícito en el DSM-IV-TR, pero debido al acúmulo de evidencia científica que lo avala, se incluyó en la versión DSM 5. En la versión DSM IV-TR se define a la dependencia como el patrón desadaptativo que conlleva a un deterioro o malestar clínicamente significativo expresado por tres o más de los siguientes ítems en algún momento de un periodo continuo de 12 meses:

- Tolerancia.
- Abstinencia.
- Consumo de mayores cantidades o por periodos más largos.
- Deseo y/o esfuerzo en controlar o reducir el consumo.
- Pérdida de tiempo importante relacionado con el consumo.
- Reducción de la funcionalidad global.
- Persistencia del consumo a pesar de los problemas relacionados con el mismo.

Es importante anotar que se han podido identificar los factores de riesgo para desarrollar una dependencia, los cuales son:

- Inicio de consumo a una edad más temprana.
- Antecedente familiar de dependencia al alcohol u otras sustancias psicoactivas.
- Aparición de consecuencias mentales o comportamentales más tempranas.
- Consumo en situaciones de riesgo o con posibilidad de consecuencias negativas.

3.3.1. Síndrome de abstinencia (DSM V 292.0 / CIE-10 F12.28)

Este síndrome se ha descrito especialmente en usuarios con alto consumo *heavy-users* en quienes se ha demostrado experimentalmente con el uso de antagonistas cannabinoides, como el SR-141716. Una de las explicaciones posibles a la no existencia o a la pobre intensidad de los síntomas es que los cannabinoides tienen una vida media larga (8 días) y son lipofílicos; como consecuencia, tienden a acumularse en el tejido graso el cual, luego de la suspensión del consumo, libera de manera sostenida la sustancia haciendo menos abrupta la caída de los niveles plasmáticos de la droga. Esta característica hace que sea común el no tratarlo a pesar de que casi el 75% de los pacientes le califican de intensidad moderada-grave (11).

Cuando el síndrome aparece suele hacerlo entre los días 1 a 3 de no consumo y alcanza típicamente la mayor intensidad entre los días 2 y 5, para desaparecer entre los días 4 y 14 (12).

Los síntomas más comunes del síndrome de abstinencia son la disforia, irritabilidad, inquietud, ansiedad, temblor, náuseas, dolor abdominal, diaforesis, anorexia, insomnio, cefalea y temblor. También se reporta *craving* (deseo de consumo) y sueños relacionados con actividades de consumo. En casos más graves se producen alucinosis (“olor a marihuana”) y sensaciones de desrealización vagas (13). Como vemos, los síntomas son más prominentes a nivel psicológico que físico o comportamental (14).

3.4 Psicosis tóxica inducida por *cannabis* (CIE-10 F12.5)

Luego del consumo especialmente intenso de *cannabis* se puede producir un cuadro psicótico breve de máximo 6 semanas de duración, en promedio,

siendo características la sintomatología positiva (alucinaciones –F12.51– y delirios –F12.52–) con alteraciones motoras varias y, en algunos casos, síntomas afectivos. Su comienzo suele ser brusco y se puede originar aún en periodo de intoxicación aguda. Su tratamiento es similar a otros cuadros psicóticos agudos, y evidencia una buena respuesta a antipsicóticos típicos. Se encuentra un riesgo mayor con el uso de marihuana de alta concentración (*creepy*) o cannabinoides sintéticos (15). Un amplio número de estudios de cohortes recientes concuerdan en señalar el consumo de *cannabis* como un factor de riesgo para psicosis crónicas como la esquizofrenia en sujetos vulnerables, sobre todo en relación con el consumo de dosis altas e inicio precoz en el consumo. El consumo durante la adolescencia puede alterar el desarrollo cerebral y favorecer el inicio posterior de un cuadro psicótico. Además, entre los pacientes con esquizofrenia, los cuales sobre la cuarta parte son consumidores habituales de *cannabis*, dicho consumo favorece el incumplimiento del tratamiento y empeora el pronóstico, lo que ocasiona más recaídas psicóticas.

Es importante, en todo caso, en pacientes con consumo de marihuana, sin importar la cantidad o frecuencia de este, se indague por la presencia de síntomas psicóticos (16). Además, se debe en todo caso de psicosis remitir al paciente para valoración por psiquiatría clínica, quien determinará los pasos a seguir, uno de los cuales es la toma de tóxicos en orina para hacer un diagnóstico diferencial, especialmente con psicosis de otro origen en la adolescencia (17, 18).

3.5 Trastornos de ansiedad por *cannabis* (CIE-10F12.8)

Se conoce desde hace mucho tiempo la relación directa entre consumo de *cannabis* y la aparición de cuadros de ansiedad, siendo esta relación de doble vía. Es decir, facilita la aparición de cuadros de ansiedad, así como la persistencia y exacerbación en pacientes previamente ansiosos. En los primeros se suele encontrar con mayor frecuencia en pacientes con consumos intensos o en novatos, siendo encontrada la ansiedad en cualquiera de sus variedades hasta en el 22% de los consumidores (19), las mujeres muestran mayor vulnerabilidad (20). En el otro grupo, es decir, en aquellos pacientes que sufren de ansiedad preexistente al consumo, se conoce que este se inicia para mitigar los síntomas del cuadro, pero que luego del consumo la ansiedad se torna más intensa, los tratamientos no suelen ser tan efectivos y que en algunos casos la marihuana desencadena crisis de ansiedad o pánico. Además, estos pacientes suelen tener otros aspectos psicosociales factibles de tratamiento (21).

3.6. Otros trastornos y los no especificados relacionados con el uso de *cannabis* (CIE-10 F12.9)

3.6.1 Trastorno depresivo inducido por *cannabis*

Se conoce muy bien que la marihuana es un factor de riesgo importante para sufrir trastornos depresivos mayores, especialmente en poblaciones jóvenes (22), a lo cual algunos autores proponen la adición de la categoría “depresión relacionada con *cannabis*” avalada por estudios que muestran una relación estadísticamente significativa entre depresión y consumo de marihuana (23), así como mayor incidencia de intentos de suicidio (24). La diferencia entre las dos es la relación causa efecto, en la primera se podría considerar a la marihuana un factor de riesgo y en la segunda un factor causal, con las implicaciones terapéuticas que esto implica (25). Algunos autores afirman que podría existir un intento de automedicación en aquellos pacientes con altos niveles de depresión, ya que la marihuana podría mejorar la calidad del sueño percibida (26), pero también se ha encontrado que en términos generales, el consumo de marihuana complica el cuadro depresivo (27).

3.6.2 Otros trastornos afectivos

Respecto al trastorno afectivo bipolar se conoce que existe una relación compleja con el uso de *cannabis* que va desde ser un posible factor de riesgo para desencadenar la enfermedad (28) hasta ser un elemento explicativo de pobre adherencia al tratamiento y de baja respuesta al mismo, un papel similar al alcohol, lo que influye de esta manera en un efecto negativo del *cannabis* en la evolución y pronóstico de la enfermedad maniaco-depresiva (29, 30).

3.6.3 Síndrome amotivacional

Es una entidad, propuesta desde 1968, en la cual se evidencian síntomas depresivos o pseudodepresivos con afectación cognitiva derivados de una intoxicación crónica o subaguda mantenida (31). Estos al parecer se relacionan con una disminución significativa en la capacidad de síntesis de dopamina a nivel cortical (22), sustancia conocida como factor volitivo. Entre los síntomas descritos encontramos: desinterés, apatía e indiferencia afectiva hacia cambios cognitivos tales como problemas de concentración, fatiga e intolerancia a la frustración. Algunos autores, entre los cuales se encuentra la OMS, consideran al síndrome como una manifestación más de la anhedonia derivada del consumo o como un subtipo de trastorno depresivo (32).

3.6.4 Flash-back

Es un fenómeno conocido en la zona de Bogotá como “secas” o “trabas en seco”, que son episodios en los cuales el individuo puede presentar alucinosis “olor a marihuana” o sensaciones similares a las presentadas en la intoxicación sin consumo de la sustancia. Se dan durante el primer año de abandono y suelen ser poco frecuentes, pero muy incómodas para los pacientes ya que les desencadenan la ansiedad por consumo y las recaídas. Es importante manejar este fenómeno a través de la psicoeducación y la enseñanza de técnicas de relajación para su control.

3.6.5 Deterioro cognitivo asociado a marihuana

Se ha estudiado la posibilidad de deterioro cognitivo a largo plazo asociado a consumo de *cannabis*, especialmente en personas jóvenes o consumo prolongado de grandes cantidades de droga (33). Esta hipótesis se basa en los hallazgos epidemiológicos que muestran menores niveles educativos alcanzados, fracasos repetidos en intentar acceder a niveles de educación superior y, en general, una adaptación psicosocial globalmente más pobre (34), así como deterioro de los niveles de coeficiente intelectual (35). Existen explicaciones que involucran desde la biología una correlación entre alteraciones estructurales en la materia gris y la blanca cerebrales, especialmente en aquellos jóvenes con consumo concomitante de otras sustancias (36).

Desde la perspectiva de la Atención Primaria en Salud, este punto es el que mayor impacto tiene sobre la población joven, pues es la causa de asumir la vida de calle o de subempleo con las consecuencias que este modo de vida tiene (37).

3.6.6 Asociación con el consumo de otras sustancias

Se conoce que el cigarrillo, y especialmente el mentolado, puede favorecer el inicio de consumo de *cannabis*, al parecer mediado por una sensibilización de los circuitos de recompensa cerebrales (38), fenómeno también presente en niños que se expusieron a la marihuana o a la cocaína aun desde el periodo prenatal (39).

Por otra parte, también es común que el consumidor de *cannabis* tenga problemas de adicción con el alcohol y el tabaco, y que la marihuana sea “la puerta de entrada” hacia otras sustancias, situación que se ha denominado “fenómeno de escalada” (40). Este fenómeno se ha relacionado con la

vulnerabilidad genética, la disminución de la percepción de riesgo de uso de drogas, el incremento de la exposición a situaciones de consumo (41) y factores psicosociales relacionados con los circuitos de distribución de drogas, fortalecido en los jóvenes por el efecto de socialización propio de los grupos sociales y la presión de los mismos (42). También puede mediar el efecto de disminución de las sensaciones desagradables asociadas al consumo de otras SPA (43).

Es entonces cuando se discute el verdadero peso de la genética en la adicción, pues los estudios muestran que, a medida que avanza la edad del consumidor, es cada vez menor la importancia de la carga genética y mayor la de los factores ambientales (44).

3.6.7 Asociación con esquizofrenia

El uso de *cannabis* se ha relacionado con un empeoramiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia y también con su reactivación (45). Se conoce, además, que la marihuana puede desencadenar la aparición de psicosis y esquizofrenia en pacientes susceptibles por su genética, siendo este riesgo directamente proporcional a la intensidad de consumo e inversamente proporcional a la edad de inicio (46). Se conoce, además, que los pacientes con esquizofrenia que abusan de la marihuana presentan menor adherencia y respuesta al tratamiento, y que tienen una tasa de uso de *cannabis* mayor a la media poblacional (47). Al parecer el sustrato biológico que justifica esta relación estaría en la capacidad reducida en la síntesis de dopamina, la alteración del sistema glutamatérgico o endocannabinoide (48), a pesar de que algunos estudios recientes pueden poner en duda esta teoría (49). También se encuentran cambios estructurales que podrían justificar el riesgo (50).

Es interesante que en algunas series de estudios se ha descrito que aquellos pacientes que usan THC y padecen esquizofrenia podrían tener menores síntomas negativos, mejor funcionamiento cognitivo (51) y memoria emocional (52), e inclusive potenciación de los efectos de los medicamentos antipsicóticos (53), todas estas hipótesis aún requiere profundización investigativa.

3.6.8 Estrés

Se ha evidenciado que esta relación es también de doble vía. El estrés puede facilitar las adicciones, entre estas la marihuana (54).

3.6.9 Alteración del sueño

Es posible que la marihuana en usuarios de larga data pueda afectar los patrones de sueño, tal como se ha visto en varios estudios (55). Es más, se ha encontrado que los patrones de sueño inadecuados pueden dificultar el abandono del consumo (56).

BIBLIOGRAFÍA

1. NIDA. (2005). Marijuana Abuse. Research Report Series (National Institute on Drug Abuse).
2. República de Colombia. (2008). Ministerio del Interior y de Justicia, Ministerio de la Protección Social y Dirección Nacional de Estupefacientes. Estudio nacional de consumo de drogas en Colombia.
3. República de Colombia. (2011). Ministerio del Interior y de Justicia, Ministerio de la Protección Social, Ministerio de Educación. Estudio nacional de consumo de sustancias psicoactivas en población escolar.
4. Alcaldía de Bogotá, Secretaría Distrital de Salud, Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito UNODC. (2009). Estudio de consumo de sustancias psicoactivas en Bogotá, D.C.
5. Fernández-Artamendi, Sergio, *et al.* (2011). Cannabis y salud mental. *Actas Esp Psiquiatr* 39(3):180-90
6. Sevigny, E. L. (2013). Is today's marijuana more potent simply because it's fresher? *Drug Test Anal.* Jan;5(1):62-7. doi: 10.1002/dta.1430. Epub 2012 Nov 21.
7. Fratta, W., Fattore, L. (2013). Molecular mechanisms of cannabinoid addiction. *Curr Opin Neurobiol.* Aug; 23(4):487-92
8. American Psychiatric Association. (2000). DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition-TR. Washington.
9. American Psychiatric Association. (2013). DSM 5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington.

10. Chen, C. Y., O'Brien, M. S., Anthony, J. C. (2005). Who becomes cannabis dependent soon after onset of use? Epidemiological evidence from the United States: 2000-2001. *Drug and Alcohol Dependence* 79(1):11-22.
11. Vandrey, R., Budney, A. J., Kamon, J. L. y Stanger, C. (2005). Cannabis withdrawal in adolescent treatment seekers. *Drug and Alcohol Dependence*. 78:205-210
12. Kalant, H. (2004). Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 28(5):849-63
13. Haney, M. (2005). The marijuana withdrawal syndrome: diagnosis and treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 7(5):360-6.
14. Budney, A. J., Hughes, J. R., Moore, B. A., Vandrey, R. (2004). "Review of the Validity and Significance of Cannabis Withdrawal Syndrome". En: *American Journal of Psychiatry*. 161(11):1967-76
15. Heath, T. S., Burroughs, Z., Thompson, A. J., Tecklenburg, F. W. (2012). Acute intoxication caused by a synthetic cannabinoid in two adolescents *J Pediatr Pharmacol Ther*. Apr; 17(2):177-81
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2011). Psychosis with coexisting substance misuse. Assessment and management in adults and young people. NICE Guideline 120.
17. Batalla, A., García-Rizo, C., Castellví, P., Fernández-Egea, E., Yücel, M., Parellada, E., Kirkpatrick, B., Martín-Santos, R. Bernardo M. (2013). Screening for substance use disorders in first-episode psychosis: Implications for readmission. *Schizophr Res*. Mar 18. doi:pii: S0920-9964(13)00123-0. 10.1016/j.schres.2013.02.031. (Epub, pendiente de publicación).
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2011). Psychosis with coexisting substance misuse. Assessment and management in adults and young people. NICE Guideline 155. Thomas, H. (2005).
19. Psychiatric symptoms in cannabis users. *Br J Psych*. 163:141-149.
20. Patton, G. C., Coffey, C., Carlin, J. B. y cols. (2002). Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ*. 325:1195-8.

21. Osuch, E., Vingilis, E., Ross, E., Forster, C., Summerhurst, C. (2013). Cannabis use, addiction risk and functional impairment in youth seeking treatment for primary mood or anxiety concerns. *Int J Adolesc Med Health*. Jul 10:1-6.
22. Oliver-Quetglas, A. *et al.* (2013). Factores de riesgo de síndrome depresivo en adultos jóvenes. *Actas Esp Psiquiatr* 41(2):84-96
23. Bovasso, G. (2001). "Cannabis abuse as risk factor for depressive symptoms". En: *American Journal of Psychiatry*. 158:2033-2037.
24. Wong, S. S., Zhou, B., Goebert, D., Hishinuma. (2013). The risk of adolescent suicide across patterns of drug use: a nationally representative study of high school students in the United States from 1999 to 2009. *ES. Soc Psychiatry Epidemiol*. Jun 7.
25. Lev-Ran, S., Roerecke, M., Le Foll, B., George, T. P., McKenzie, K., Rehm, J. (2013). The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Med*. Jun 24:1-14.
26. Babson, K. A., Boden, M.T., Bonn-Miller, M. O. (2013). Sleep quality moderates the relation between depression symptoms and problematic cannabis use among medical cannabis users. *J Drug Alcohol Abuse*. May; 39(3):211-6. doi: 10.3109/00952990.2013.788183.
27. Pacek, L. R., Martins, S. S., Crum, R. M. (2013). The bidirectional relationships between alcohol, cannabis, co-occurring alcohol and cannabis use disorders with major depressive disorder: results from a national sample. *J Affect Disord*. Jun; 148(2-3):188-95. doi: 10.1016/j.jad.2012.11.059. Epub 2012 Dec 21.
28. Lev-Ran, S., Le Foll, B., McKenzie, K., George, T. P. Rehm. (2013). Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: Characteristics, comorbidities and clinical correlates. *J. Psychiatry Res*. Jan 9. pii: S0165-1781(12)00811-6.
29. Arias, F., Szerman, N., Vega, P., Mesias, B., Basurte, I., Morant, C., Ochoa, E., Poyo, F., Babin, F. (2013). Abuse or dependence on cannabis and other psychiatric disorders. Madrid study on dual pathology prevalence. *Actas Esp Psiquiatr*. Mar-Apr; 41(2):122-9.

30. Goldberg, J. F., Whiteside, J. E. (2002). "The association between substance abuse and antidepressant-induced mania in bipolar disorder: a preliminary study". En: *Journal of Clinical Psychiatry*. 63(9):791-795.
31. Reece, A. S. (2009). Chronic toxicology of cannabis. *Clin Toxicol (Phila)*. Jul; 47(6):517-24.
32. Rovai, L., Maremmani, A. G., Pacini, M., Pani, P. P., Rugani, F., Lamanna, F., Schiavi, E., Mautone, S., Dell'Osso, L., Maremmani, I. (2013). Negative dimension in psychiatry. Amotivational syndrome as a paradigm of negative symptoms in substance abuse. *Riv Psichiatr*. Jan-Feb; 48(1):1-9. doi: 10.1708/1228.13610.
33. Lisdahl, K. M., Gilbert, E. R., Wright, N. E., Shollenbarger, S. (2013). Dare to delay? The impacts of adolescent alcohol and marijuana use onset on cognition, brain structure, and function. *Front Psychiatry*. Jul 1; 4:53
34. Fergusson, D. M., Horwood, L. J. y Swain-Campbell, N. R. (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med*. 33(1):15-21.
35. Kuehn, B. M. (2012). Marijuana use starting in youth linked to IQ loss. *JAMA*. Sep 26; 308(12):1196.
36. Jacobus, J., Squeglia, L. M., Infante, M. A., Bava, S., Tapert, S. F. (2013). White Matter Integrity Pre- and Post Marijuana and Alcohol Initiation in Adolescence. *Brain Sci*. Mar 22; 3(1):396-414.
37. Brook, J. S., Lee, J. Y., Finch, S. J., Seltzer, N., Brook, D. W. (2013). Adult work commitment, financial stability, and social environment as related to trajectories of marijuana use beginning in adolescence. *Subst Abus*. 34(3):298-305. doi: 10.1080/08897077.2013.775092.
38. Kong, G., Singh, N., Camenga, D., Cavallo, D., Krishnan-Sarin, S. (2013). Menthol Cigarette and Marijuana Use Among Adolescents. *Nicotine Tob Res*. Jul 24.
39. García-Algar, O., Mur, A. (2013). Exposición a drogas de abuso en pediatría. Exposure to drugs of abuse in paediatrics. *An Pediatr (Barc)*. 79(2):65-67.

40. Calafat, A. (2006). "Cannabis: clínica". En: Pérez de los Cobos, J. C., Valderrama, J. C., Cervera, G., Rubio, G. (2006). *Tratado SET de trastornos adictivos*. Panamerica. Madrid. 231-37.
41. Kristjansson, A. L., Sigfusdottir, I. D., Allegrante, J. P. (2013). Adolescent substance use and peer use: a multilevel analysis of cross-sectional population data. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. Jul 31; 8:27. doi: 10.1186/1747-597X-8-27.
42. Silins, E., Hutchinson, D., Swift, W., Slade, T., Toson, B., Rodgers, B. (2013). Factors associated with variability and stability of cannabis use in young adulthood. *Drug Alcohol Depend*. Jul 31. pii: S0376-8716(13)00256-1. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.07.003. (Epub ahead of print).
43. Baggio, S., Studer, J., Deline, S., Mohler-Kuo, M., Daepfen, J. B., Gmel, G. (2013). The Relationship Between Subjective Experiences During First Use of Tobacco and Cannabis and the Effect of the Substance Experienced First. *Nicotine Tob Res*. Aug 8.
44. Vrieze, S. I., Hicks, B. M., Iacono, W. G., McGue, M. (2012). Decline in genetic influence on the co-occurrence of alcohol, marijuana, and nicotine dependence symptoms from age 14 to 29. *Am J Psychiatry*. Oct; 169(10):1073-81.
45. Castle, D. J. (2013). Cannabis and psychosis: what causes what? *F1000 Med Rep*. 5:1.
46. Arendt, M., Rosenberg, R., Foldager, L., Perto, G. y Munk-Jorgensen, P. (2005). Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *B J Psych*. 187:510-515.
47. Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Kaplan, C., Lieb, R., Wittchen, H. U. y cols. (2005). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*. 330 (7481) 11-14.
48. Ferretjans, R., Moreira, F. A., Teixeira, A. L., Salgado, J. V. (2012). The endocannabinoid system and its role in schizophrenia: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr*. Oct; 34 Suppl 2:S163-77.

49. Bloomfield, M. A., Morgan, C. J., Egerton, A., Kapur, S., Curran, H. V., Howes, O. D.(2013). Dopaminergic Function in Cannabis Users and Its Relationship to Cannabis-Induced Psychotic Symptoms. *Biol Psychiatry*. Jun 29. pii: S0006-3223(13)00502-7.
50. Gleason, K. A., Birnbaum, S. G., Shukla, A., Ghose, S. (2012). Susceptibility of the adolescent brain to cannabinoids: long-term hippocampal effects and relevance to schizophrenia. *Transl Psychiatry*. Nov 27; 2:e199.
51. Thoma, P., Daum, I. (2013). Comorbid substance use disorder in schizophrenia: A selective overview of neurobiological and cognitive underpinnings. *Psychiatry Clin Neurosci*. Jul 25. doi: 10.1111/pcn.12072.
52. Bourque, J., Mendrek, A., Durand, M., Lakis, N., Lipp, O., Stip, E., Lalonde, P., Grignon, S., Potvin, S. (2013). Cannabis abuse is associated with better emotional memory in schizophrenia: A functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res*. Jul 29.
53. Robson, P. J., Guy, G. W., Di Marzo, V. (2013). Cannabinoids and Schizophrenia: Therapeutic Prospects. *Curr Pharm Des*. Jun 14.
54. Tavoracci, M. P., Ladner, J., Grigioni, S., Richard, L., Villet, H., Dechelotte, P. (2013). Prevalence and association of perceived stress, substance use and behavioral addictions: a cross-sectional study among university students in France, 2009-2011. *BMC Public Health*. Aug 6; 13(1):724.
55. Babson, K. A., Boden, M. T., Harris, A. H., Stickle, T. R., Bonn-Miller, M. O. (2013). Poor sleep quality as a risk factor for lapse following a cannabis quit attempt. *J Subst Abuse Treat*. Apr; 44(4):438-43
56. Babson, K. A., Boden, M. T., Bonn-Miller, M. O. (2013). The impact of perceived sleep quality and sleep efficiency/duration on cannabis use during a self-guided quit attempt. *Addict Behav*. Jul 2; 38(11):2707-2713.

ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS ASOCIADAS AL CONSUMO DE *CANNABIS*

*Esmeralda Martínez Carrillo
Magda Liliana Rincón Meléndez*

Generalidades

Este artículo aborda el tema del consumo de la marihuana o *cannabis* desde la perspectiva de sus efectos neuropsicológicos. La literatura científica referente a procesos de investigación, permitió describir cómo se han dimensionado los efectos por el consumo crónico de dicha sustancia, haciendo énfasis en el inicio temprano de su consumo en la adolescencia debido a la vulnerabilidad que se presenta en el desarrollo madurativo del sistema nervioso central. También se relacionan los efectos del consumo posterior a los periodos de abstinencia. La descripción de los efectos neuropsicológicos será encaminada hacia áreas como la percepción, la atención, la memoria, las funciones ejecutivas y psicomotora.

Los últimos avances tecnológicos han permitido profundizar en el estudio del cerebro, y revisar así los efectos producidos por el consumo de sustancias psicoactivas. Gracias a diferentes técnicas (mencionadas más adelante) se ha observado que el uso crónico de estas sustancias genera deterioro neuropsicológico a través de diversos mecanismos de acción: alteraciones morfológicas en la estructura del cerebro (1), reorganización metabólica de los circuitos de conectividad sináptica, alteraciones en la vascularización cerebral, vasoconstrucción, hemorragia cerebral parenquimal y subaracnoides e infarto cerebral isquémico (2).

Un estudio realizado en adultos jóvenes con exposición a consumo crónico de *cannabis*, comparando grupo de control y grupo expuesto, a través de la técnica de MRI – Resonancia Magnética, encontró cambios a nivel del volumen ventricular en el grupo expuesto (3).

Por otra parte, Sneider *et al.* (2008) examinaron los cambios en el volumen sanguíneo regional (VSCr) en 17 sujetos del grupo control y 15 usuarios de *cannabis*. Sus resultados demostraron que después de 7 días de abstinencia en el uso de la marihuana, los usuarios siguieron mostrando el mismo patrón de activación, caracterizado por el aumento de VSCr en los lóbulos temporales bilaterales, frontal derecho y en el cerebelo. Sin embargo, después de 28 días de abstinencia, solo las áreas temporales y cerebelo mostraron mayor actividad, lo que sugiere que las regiones frontales comienzan a normalizarse con una prolongada abstinencia, a diferencia de las otras regiones que siguen mostrando actividad neuronal alterada (4).

Las evidencias en investigación utilizando técnicas de neuroimagen y pruebas psicotécnicas, sugieren que la edad de inicio de consumo del *cannabis*, al igual que la duración y frecuencia de su uso impactan en el efecto neuropsicológico (5). Lo anterior es corroborado por Gruber en un estudio realizado con adolescentes con el uso de una batería de medición neurocognitiva, donde se concluyó que en la adolescencia, al ser un periodo de vulnerabilidad a nivel de desarrollo mental, se presentan alteraciones en el desarrollo del cerebro y cambios neuropsicológicos por el uso del *cannabis* durante esta etapa (6).

Es relevante resaltar cómo la edad de inicio del consumo de *cannabis* influye en el daño neuropsicológico, lo que genera alteraciones graves si la etapa inicial es la adolescencia, y aun con mayor efecto de daño si ocurre en la infancia. Este daño se da por la alteración en el proceso de maduración que están cursando los diferentes circuitos complejos implicados en las funciones cognitivas, especialmente en la región prefrontal, la cual se ve severamente truncada en su desarrollo debido a que su proceso de maduración es más tardío, ya que aunque empieza en la niñez culmina su maduración al finalizar la adolescencia (7). Esta situación implica problemas en conductas de autocontrol, agresividad, toma de decisiones, dificultades en la adaptación a las normas, y planificación, aspectos que influyen, entre otros, en el desarrollo del proyecto de vida, adaptación en los procesos sociales y en el caso de rehabilitación para el consumo de sustancias, la posibilidad de mantenerse y finalizar la intervención terapéutica (7).

Los estudios de Chang y Chronicle sugieren que los usuarios crónicos de *cannabis*, muestran alteraciones en las redes cerebrales responsables de las

funciones cognitivas. Además, su uso en una edad temprana se encuentra asociado con la reducción de la activación de la corteza prefrontal (8).

Por su parte, en el estudio realizado por Blakemore demostró que el deterioro cognitivo es significativamente mayor en las personas que empezaron el consumo de marihuana antes de los 18 años, a diferencia de los sujetos que lo hicieron posterior a esta edad; por otro lado, también se concluyó que el déficit cognitivo se mantuvo aun un año después de dejar el consumo, es decir que el deterioro persistió (9).

En un estudio de revisión sistemática, realizado por Batalla, que incluyó 43 estudios en donde se utilizó la técnica de neuroimagen para observar los efectos crónicos de *cannabis*, se evidenció alteración morfológica en la corteza temporal y frontomedial, así como en el cerebelo, tanto en adolescentes como en adultos (1).

Pail, *et al.* desarrollaron un estudio en donde pretendían demostrar las anomalías de la excitabilidad o inhibición cortical en 42 consumidores crónicos de *cannabis* y 19 sujetos de control, encontrando en los usuarios una reducción en pequeños intervalos de inhibición cortical, comparados con los controles, asociando así el uso crónico de *cannabis* con una reducción en el potencial cortical inhibitorio relacionado con la actividad de receptores GABA (10).

Un estudio realizado por Ashtari, en adolescentes con 6,7 meses de abstinencia, comprueba el daño a nivel de la estructura y del funcionamiento del hipocampo por uso crónico de *cannabis*, en donde se observa un cambio en su volumen con una alta probabilidad de que estos jóvenes, en edad adulta, desarrollen problemas psicopatológicos (11). Otro estudio, realizado por Murat *et al.*, en el que utilizaron imágenes por resonancia magnética para determinar efectos morfológicos en el cerebro de usuarios crónicos, demostró la reducción en el volumen del hipocampo y en el volumen de la amígdala, partes del cerebro que influyen en varios procesos neuropsicológicos, viéndose alterado el funcionamiento cognitivo por el uso crónico de *cannabis* (12).

Percepción

La percepción podría definirse como la interpretación de las diversas sensaciones que captan nuestros sentidos, dando significado a dichas sensaciones, es decir que incluye no solo la capacidad sensorial, sino también a nuestro cerebro (13).

La mayoría de estudios relacionados con alteraciones en la percepción por el uso de *cannabis* se han llevado a cabo en exposición aguda; sin embargo, se encuentran alteraciones a nivel visual y auditivo por exposición crónica a dicha sustancia.

En un estudio que aborda alteraciones visuales, se encontró que en sujetos con consumo crónico, y que según criterio del DSM-IV eran pacientes dependientes, se presentaba persistencia de diversos tipos de alteraciones visuales después de cesar el uso de *cannabis*, entre las que se encuentran: distorsión en la percepción de la distancia, ilusión de movimiento de objetos estáticos y en movimiento, intensificación de los colores de los objetos, distorsión dimensional y mezcla de patrones y objetos. Según los autores, la combinación de la vulnerabilidad y el uso de una gran cantidad de *cannabis* de alta potencia, parece contribuir a la aparición de esta condición (14).

También se ha evidenciado la alteración en el procesamiento de información auditiva, según los resultados de un estudio sobre percepción auditiva utilizando la técnica de potenciales evocados, el cual indica que el uso crónico del *cannabis* altera este tipo de proceso perceptivo (15).

Atención

Una de las funciones relevantes para el aprendizaje es la atención, que se entiende como la capacidad que tiene el sujeto para enfocar su conciencia a un estímulo dentro de un conjunto amplio de información interna o externa, inhibiendo la llegada de otros estímulos (16).

Las alteraciones de la atención por el consumo de *cannabis* se visualizan en un estudio realizado en adultos, en donde se examinaron los efectos cognitivos por el uso crónico de dicha sustancia, demostrando déficits sutiles en la atención. Además, el estudio encontró pobre rendimiento en atención compleja en usuarios adolescentes entre 16 y 18 años de edad (17).

Un estudio con consumidores crónicos dependientes de *cannabis*, encontró que el consumo tiene efectos en el individuo alterando los sistemas atencionales, provocando dificultades para cambiar o sostener la atención y afectando negativamente los procesos de aprendizaje del individuo (18).

Además, la alteración en la atención aumenta a medida que incrementa el tiempo de abuso del *cannabis*. Otras investigaciones han abordado el estudio de atención posterior al no uso del *cannabis*, encontrando también alteración en este proceso cognitivo; es decir que el daño se mantiene en el tiempo

después de periodos de abstinencia. En relación con la función de la atención del sistema ejecutivo, también se encontró una reducción en esta función en sujetos con uso crónico de la sustancia (18, 19, 20).

Memoria

En el proceso de memoria se reconocen varias etapas: una inicial en la cual el sujeto recibe la información del medio, denominada retención o registro, luego la persona almacena la información recibida, conservándola, y una etapa final donde se realiza la recuperación de la información para poderla evocar (16).

Block, *et al.* en su estudio con jóvenes usuarios de *cannabis* durante el periodo de abstinencia, al utilizar la técnica de tomografía de emisión de positrones (PET), demostró alteración en las funciones cerebrales relacionadas con la memoria (3).

Battisti, por su parte, demostró la afectación que sufre la memoria por el consumo crónico de *cannabis* gracias a su estudio con jóvenes de 17 años en promedio, usuarios de esta sustancia (21). Lo anterior se confirma en un estudio realizado con 31 sujetos adolescentes usuarios y 34 controles, entre los 16 y 18 años de edad, lo que demostró que uno de los efectos negativos, a nivel cognitivo por el uso crónico, es la presentación de alteraciones sutiles de la memoria, que sugiere que incluso después de un mes de abstinencia supervisada los adolescentes usuarios demuestran sutiles déficits neuropsicológicos en comparación con los no usuarios (17).

En el estudio de Jager, al evaluar memoria de trabajo y memoria asociativa, con adolescentes entre 13 y 19 años en periodo de abstinencia, se encuentra alteración en memoria de trabajo por el consumo crónico de *cannabis* (7).

Smith, *et al.* reportan en su investigación realizada sobre los efectos del uso de *cannabis* sobre la memoria de trabajo visoespacial, al utilizar la técnica de imagen funcional de resonancia magnética (fMRI) con sujetos entre 19 y 21 años, que el uso de la sustancia altera el funcionamiento neuronal encargado de la memoria de trabajo visoespacial (22). Lo anterior concuerda con lo encontrado en un estudio que utilizó la misma técnica (fMRI) en un grupo de adolescentes usuarios con 28 días de abstinencia comparados con grupo control sobre memoria de trabajo espacial, en donde se muestran alteraciones en las vías neuronales que intervienen en este proceso (23).

Wagner utilizó el Test Auditivo de Aprendizaje Verbal del Rey (RAVLT) en su estudio con 142 adultos jóvenes usuarios de *cannabis*, y a través de un análisis

multivariado encontró que la edad, la duración del uso y la frecuencia del uso de *cannabis* genera una alteración en memoria verbal en diferentes niveles de impacto. El uso prolongado de la sustancia genera un gran déficit en memoria de trabajo. También se encuentra evidencia de cómo los consumidores de *cannabis* presentan afectación en la memoria inmediata (2, 19, 24).

Funciones ejecutivas

La corteza prefrontal tiene una arquitectura neuronal conectada con las áreas corticales, subcorticales y límbicas, cuya función engloba una serie de procesos bajo la denominación de función ejecutiva (25). Esta función incluye la formación de conceptos, razonamiento abstracto, planificación, organización, evaluación de errores, flexibilidad cognitiva, autocontrol y creatividad.

El uso crónico del *cannabis* interviene en el adecuado funcionamiento de la función ejecutiva, viéndose comprometido el desempeño cognitivo (26, 27).

En estudios que han abordado el análisis de las diferentes funciones ejecutivas se ha encontrado reducción en procesos cognitivos como: toma de decisiones y planeación, pérdida de inhibición de respuestas automáticas y flexibilidad mental (2, 18, 28).

De acuerdo con Solowij, la exposición a *cannabis* durante la adolescencia está asociada con el riesgo de aumentar la toma de decisiones impulsivas, la adopción de estrategias de alto nivel de riesgo y la utilización ineficiente de la información; para esto el autor realizó un estudio con 48 usuarios de *cannabis* y 65 sujetos de grupo control (29).

Otro estudio realizado con adultos, en el cual se examinaron los efectos cognitivos por el uso crónico de *cannabis*, evidencia la alteración en funciones ejecutivas, demostrando déficit en estas. Además, este autor encontró déficit en función ejecutiva en usuarios adolescentes de *cannabis* entre 16 y 18 años de edad, específicamente en planificación y capacidad de secuenciación, en comparación con el grupo control (17).

Las conclusiones del estudio realizado por Battisti, *et al.* con 21 usuarios de *cannabis* adolescentes en el periodo de desintoxicación, que tenían una media de edad de 16,4 años, indican que el uso crónico de *cannabis* impacta la habilidad para responder de forma óptima ante la presencia de eventos que requieren resolución de conflictos, e implica la falta de habilidad de autocontrol frente a determinadas situaciones. El impacto del uso crónico de dicha sustancia en las funciones ejecutivas, también fue confirmado por

McHale, gracias a su estudio realizado con grupo control y grupo expuesto para comparar la ejecución de diversas tareas (21, 30).

Adicionalmente, el estudio de Granten el que compara grupo control y grupo de usuarios de *cannabis*, muestra alteración significativa en toma de decisiones y planeación ejecutiva (28).

Función psicomotora

Otra de las funciones neuropsicológicas que se ve afectada por el uso de *cannabis* es la velocidad y habilidad psicomotora. Esto se demuestra en un estudio realizado con 31 sujetos adolescentes usuarios de *cannabis* y 34 controles, entre los 16 y 18 años de edad, donde se encontró que uno de los efectos negativos a nivel cognitivo por el uso crónico de esta sustancia es una menor velocidad psicomotora en comparación con los sujetos no consumidores (17).

De acuerdo con un estudio de Bosker, *et al.* se encontraron diferencias en la ejecución de tareas que requieren la habilidad psicomotora entre un grupo control y un grupo de usuarios crónicos de *cannabis*, siendo relevante que después de tres semanas de abstinencia los usuarios crónicos mejoraron la ejecución psicomotora, pero sin alcanzar el nivel de los no usuarios (31).

Evaluación de los efectos neuropsicológicos por el uso de *cannabis*

Entre los objetivos de la evaluación neuropsicológica no se encuentra únicamente el diagnóstico del daño cerebral, sino también proporcionar un análisis cualitativo del síndrome observado (32). Así, el uso de la evaluación cuantitativa, combinado con datos de tipo cualitativo, permite tener una mirada holística del paciente. Es por lo anterior que la evaluación requiere la utilización de diferentes instrumentos que, combinados, nos permiten el cumplimiento del objetivo de evaluación.

La historia clínica

Esta evaluación no solo busca establecer el daño, sino identificar aspectos neuropsicológicos preservados y recursos psicológicos y sociales para ser incluidos dentro del procedimiento de rehabilitación. Al realizar la evaluación neuropsicológica es relevante establecer en la historia clínica aspectos como: edad, nivel educativo, ocupación, historia familiar y el conocimiento

de la historia médica del paciente (32); además, durante la entrevista, es necesario identificar aspectos como la historia de vida y la dinámica familiar. Un análisis del perfil psicológico del paciente y redes de apoyo nos ofrece información pertinente para identificar, planear y reconocer los alcances de la rehabilitación del individuo. En este proceso se utilizan técnicas como entrevistas, cuestionarios, observación y diferentes fuentes de análisis del paciente y de la familia.

Test neuropsicológicos

Es relevante la información de los resultados de la aplicación de la prueba psicotécnica, pero no se puede limitar al resultado a esta, es necesaria la observación del desempeño del paciente frente a la prueba, que nos ofrece información de tipo cualitativo que enriquece la evaluación. Dentro de las investigaciones realizadas se encuentra una discusión sobre la sensibilidad de las pruebas para identificar daño a partir de los test psicotécnicos. Por ejemplo, McHale define que son pocas las pruebas adecuadamente sensibles para mostrar el decremento en la ejecución cognitiva de usuarios crónicos de *cannabis* (30).

Para la evaluación cuantitativa del rendimiento, en los diferentes procesos neuropsicológicos se ha utilizado una gran cantidad de pruebas; a continuación se enumeran los test más utilizados para la medición del impacto neuropsicológico por el uso crónico de *cannabis*, según estudios realizados que referencian haber utilizado este tipo de instrumentos:

Evaluación del rendimiento cognitivo del sujeto

Minimental State Examination MMSE (2).

Evaluación de memoria

Escala de Memoria de Weschler WMS-III (2)

Evaluación de funciones ejecutivas

Prueba de clasificación de cartas de Wisconsin WCST (2)

Test de colores y palabras de Stroop (2)

Test de fluidez verbal – FAS(2)

Trail Making test de construcción de senderos (2)

Test de fluidez de figuras de Ruff (RFFT)(33)

Escala de inteligencia para adultos Weschler WAIS III – Subprueba letras y números (33)

Test de las cinco cifras – 5DT (33)

Test de categorías – TC (33)

Gambling Task (33)

Figura del Rey Osterrieth

California Verbal Learning Test

Auditory Continuous Performance Test

Wide Range Achievement of Memory and Learning Test

Otros exámenes

Con la investigación y el gran desarrollo tecnológico de los últimos años para visualizar el cerebro, se han generado diversas “técnicas” que facilitan observar los cambios estructurales y funcionales del cerebro por la exposición al *cannabis*.

En los estudios revisados se observa que dentro de las técnicas más utilizadas para visualizar daño en la morfología y funcionamiento del cerebro se encuentran los estudios de imagen funcional de resonancia magnética (fMRI) (3, 11, 12, 22), tomografía de emisión de positrones (3) y el examen neurofisiológico de potenciales evocados (15).

Finalmente, teniendo en cuenta la revisión realizada, se identifican necesidades de investigación puntuales orientadas al reconocimiento de los efectos del consumo crónico de *cannabis* en grupos poblacionales de la región, así como la validación de pruebas neuropsicológicas para la medición de estas alteraciones. Por otro lado, es necesario el diseño de programas de rehabilitación y seguimiento de los mismos, sustentados en un modelo neuropsicológico, así como una investigación controlada de los procesos de intervención que permita analizar el impacto de dichas intervenciones en las funciones cognitivas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Batalla, A., Bhattacharyya, S., Murat, Y., Fusar-Poli, P., Crippa, J. *et al.* (2013). Structural and Functional Imaging Studies in Chronic Cannabis Users: A Systematic Review of Adolescent and Adult Findings. *PLoSOne*, tomo 8. Número 2 (febrero). Editorial. Public Library of Science, San Francisco, United States.
- 2 Coullaut-Valera, R., Arbaiza-Díaz Del Río, I., De Arrúe-Ruiloba, R. *et al.* (2011). Cognitive deterioration associated with the use of different psychoactive substances. *ActasEspPsiquiatr.* May-Jun; 39(3):168-73.
- 3 Block, R., O'Leary, D., Ehrhardt, J., Augustinack, J., Ghoneim, M., Arndt, S., Hall, J. (2000). Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition. *Neuroreport.* 28 February - Volume 11 - Issue 3 – pp. 491-496.
- 4 Sneider, J., Pope, Jr., Harrison, G., Silveri, M., Simpson, N., Gruber, S., Yurgelun-Todd, D. (2006). Altered regional blood volume in chronic cannabis smokers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, Vol. 14(4), Nov., 422-428.
- 5 Wagner, D. (2010). Interactions between specific parameters of cannabis use and verbal memory. *ProgNeuropsychopharmacolBiol Psychiatry* - 16-AUG; 34(6): 871-6.
- 6 Gruber S. (2012). Age of onset of marijuana use and executive function.- *Psychol Addict Behav* - 01-SEP; 26(3): 496-506.
- 7 Jager, G., Block, R. I., Luijten, M., Ramsey, N. F. (2010). Cannabis use and memory brain function in adolescent boys: a cross-sectional multicenter functional magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* Jun; 49(6):561-572.
- 8 Chang, L. and Chronicle, E. (2007). Functional Imaging Studies in Cannabis Users. *Neuroscientist* October. 13: 422-432.
- 9 Blakemore, S. (2013). Teenage kicks: cannabis and the adolescent brain. *The Lancet.* Mar 16; 381(9870):888-9.

- 10 Pail, B., Fitzgerald, Suzanne, Williams and Zafiris, J., Daskalakis, A. (2009). Transcranial Magnetic Stimulation Study if the effects of cannabis use on Motor Corticol Inhibition and excitability. *Neuropsychopharmacology*. 34, 2368-2375.
- 11 Ashtari, M. (2011). Medial temporal structures and memory functions in adolescents with heavy cannabis use. *J Psychiatr Res - 01-AUG*; 45(8): 1055-66.
- 12 Murat, Y., Solowij, N., Respondek, C., Whittle, S., Fornito, A., Pantelis, C., Lubman, D. (2008). Regional Brain Abnormalities Associated With Long-term Heavy Cannabis Use. *Arch Gen Psychiatry*. 65(6):694-701.
- 13 Feldman, R. (1999). *Psicología*. México, D.F.: McGraw-Hill, 646 p.
- 14 Lerner, A., Goodman, C., Rudinski, D., Bleich, A. (2011). Benign and time-limited visual disturbances (flashbacks) in recent abstinent high-potency heavy cannabis smokers: a case series study. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 48(1):25-9.
- 15 Roser, P., Della, B., Norra, C., Uhl, I., Brüne, M., Juckel, G. (2010). Auditory mismatch negativity deficits in long-term heavy cannabis users. *EurArchPsychiatryClinNeurosci*. 260(6):491-498.
- 16 Arango, J. C. (2006). *Rehabilitación neuropsicológica*. Manual Moderno.
- 17 Medina, K., Hanson, K. L., Schweinsburg, A. D., Cohen-zion, M., Nagel, B. J., Tapert, S. F. (2007). Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: Subtle deficits detectable after a month of abstinence. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*;13(5):807-20.
- 18 Lundqvist, T. (2005). Cognitive consequences of cannabis use: comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *PharmacolBiochemBehav*. Jun; 81(2):319-30.
- 19 Solowij, N., Stephens, R. S., Roffman, R. A. *et al.* (2002). Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*. Mar 6; 287(9):1123-31.

- 20 Pope, H. G. Jr., Gruber, A. J., Yurgelun-Todd, D. (2001). Residual neuropsychologic effects of cannabis. *Curr Psychiatry Rep. Dec*; 3(6):507-12.
- 21 Battisti, R. A. (2010). Chronic use of cannabis and poor neural efficiency in verbal memory ability - *Psychopharmacology (Berl)* - 01-May; 209(4): 319-30.
- 22 Smith, A., Longo, C., Fried, P., Hogan, M.y Cameron, I. (2010). Effects of marijuana on visuospatial working memory: an fMRI study in young adults. *Psychopharmacology* 210:429-438. DOI 10.1007/s00213-010-1841-8.
- 23 Padula, C. B. (2007). Spatial working memory performance and fMRI activation interaction in abstinent adolescent marijuana users. *Psychol Addict Behav* - 01-Dec; 21(4): 478-87.
- 24 Wagner, D. (2010). Interactions between specific parameters of cannabis use and verbal memory - *ProgNeuropsychopharmacolBiol Psychiatry* - 16-Aug; 34(6): 871-6.
- 25 Gómez, B. (2007). "Síndromes disejecutivos y lóbulos frontales". En: *Neurología de la conducta y neuropsicología*. Peña, J. – Casanova. Editorial Médica Panamericana.
- 26 Crean, R. D., Tapert, S. F., Minassian, A. *et al.* (2011). Effects of chronic, heavy cannabis use on executive functions. *J Addict Med. Mar*; 5(1):9-15.
- 27 Tedstone, D., Coyle, K. (2004). Cognitive impairments in sober alcoholics: performance on selective and divided attention tasks. *Drug Alcohol Depend. Sep* 6; 75(3):277-86.
- 28 Grant, J. E. (2012). Neuropsychological deficits associated with cannabis use in young adults. *Drug Alcohol Depend* - 1-Feb; 121(1-2): 159-62.
- 29 Solowij, N., Jones, K., Rozman, M., Davis, M., Ciarrochi, J., Heaven, P., Pesa, N., Lubman, D., Murat, Y. (2012). Reflection impulsivity in adolescent cannabis users: a comparison with alcohol-using and non-substance-using adolescents. *Psychopharmacology*. 219:575–586.
- 30 McHale, S. (2008). Executive function deficits in short-term abstinent cannabis users. *Hum Psychopharmacol* - 01-Jul; 23(5): 409-15.

- 31 Bosker, W., Karschner, E., Dayong, L., Robert, G. S., Hirvonen, Jussi. *et al.* (2013). Psychomotor Function in Chronic Daily Cannabis Smokers during Sustained Abstinence: e53127 PLoS One 8. 1(Jan).
- 32 Ardila, Alfredo y Ostroski, Solis, Feggy. (1991). Diagnóstico del daño cerebral: enfoque neuropsicológico. Edit Trillas, México.
- 33 Timothy, E., Wilens, M.D., Mary Kate, Martelon, M. P. H., Ronna Fried, Ed. D., Carter Petty, M. A., Clancey Bateman, B. A., Joseph Biederman. (2011). Do Executive Function Deficits Predict Later Substance Use Disorders Among Adolescents and Young Adults? *Journal of The American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 142 volume 50 number 2 february.
- 34 Verdejo, A., Orozco-Giménez, M., Meersmans Sánchez, J., Aguilar de Arcos, F., Pérez-García, M. (2004). "Impacto de la gravedad del consumo de drogas sobre distintos componentes de la función ejecutiva". En: *Rev. Neurol*; 38 (12): 1109-116.

Capítulo IV

PERSPECTIVAS DE LOS USOS LEGALES DEL *CANNABIS*

REVISIÓN HISTÓRICA DE USOS FOLCLÓRICOS MEDICINALES DE PREPARADOS
DE *CANNABIS* Y ESTADO ACTUAL DE INDICACIONES MÉDICAS APROBADAS
PARA PREPARADOS SINTÉTICOS

Francisco Puentes Centeno - Jairo Fernando Cepeda - Jairo Téllez Mosquera

USOS LEGALES DE *CANNABIS* Y SUS DERIVADOS EN LATINOAMÉRICA

Virginia Martins Carvalho - Alfonso Peña Martínez

REVISIÓN HISTÓRICA DE USOS FOLCLÓRICOS MEDICINALES DE PREPARADOS DE CANNABIS Y ESTADO ACTUAL DE INDICACIONES MÉDICAS APROBADAS PARA PREPARADOS SINTÉTICOS

*Francisco Puentes Centeno
Jairo Fernando Cepeda
Jairo Téllez Mosquera*

INTRODUCCIÓN

Planteamiento del debate

El debate sobre las propiedades medicinales de la planta *cannabis* (1) y su uso con fines recreacionales (2) y con consumidores adictos, plantea nuevas reflexiones acerca de la tradición histórica, los cambios de patrón de consumo y los avances científicos recientes. Se pueden identificar tres grupos diferentes que plantean puntos de vista distintos sobre este tema:

- Los activistas promotores de la legalización del consumo recreacional para personas mayores de edad. Uno de los líderes de este movimiento, Richard Lee, fundó una institución educativa en noviembre de 2007 sin permiso legal para otorgar títulos, llamada University of Oaksterdam en Oakland, California, con estudios de un semestre de duración, sobre cultivo de *cannabis*, preparación de productos e indicaciones, comercialización y aspectos legales. En términos simples esto podría equivaler a crear

una capacitación en “Marihuanología” para formar futuros “expertos en marihuana”.

- Los opositores a esta legalización argumentan razones de salud pública y de orden moral a nivel social. Esta posición está fundamentada en los estudios de jóvenes y población adicta en general que han experimentado las consecuencias del consumo de la forma del *cannabis* llamada “marihuana”. La marihuana que generalmente corresponde a la planta seca (hojas, flores, tallos y, en ocasiones, semillas) se acostumbra a fumar en busca de los efectos psicoactivos, aunque también puede ser preparada en alimentos.
- La comunidad científica que se ha vinculado activamente al estudio de los principios activos del *cannabis*, especialmente desde 1964 con el aislamiento del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) por científicos israelíes. Posteriormente, se descubrieron los receptores CB1 y CB2 del llamado Sistema Endocannabinoide en el sistema nervioso central y en otros órganos, y en 1992 se identificó la Anandamida (AEA) que es un neurotransmisor que imita los efectos psicoactivos de los compuestos cannabinoides. Estos hallazgos han permitido desarrollar preparados sintéticos con efectos específicos para manejo de síntomas y patologías especiales. Es decir, se ha iniciado una nueva época para estudio del *cannabis* que permitirá aclarar muchos de los usos tradicionales en culturas antiguas. Podemos afirmar que se ha iniciado una revisión de antiguas indicaciones del *cannabis* como planta medicinal, que incluye indudablemente los conocidos y temidos efectos psicoactivos en la sociedad actual.

Usos del *cannabis* en la Historia

Históricamente es necesario, para poder hablar de las formas y métodos de utilización, establecer qué tanto, el *cannabis* como sus derivados, proceden de la misma planta conocida en botánica como *cannabis sativa*, de la que hay múltiples variedades.

Existen tres variedades de la planta *cannabis*: *sativa*, *indica* y *ruderalis*. Esta clasificación está en función del origen geográfico de la planta. La *sativa* común crece en África, así como en el Caribe y América Latina. La variedad *indica* crece en Asia, mientras que la variedad *ruderalis* crece en el norte de Europa (3).

Por otro lado, aparte de la diferente utilización entre la marihuana y el cáñamo, hay diferencias que radican en la cantidad de resina y su contenido de THC (tetrahidrocannabinol). El THC, o delta-9-tetrahidrocannabinol, es

el componente psicoactivo de la planta que se encuentra en la resina de la misma. También contiene otras sustancias muy similares al THC, que son el Cannabinol (CBN), con propiedades psicoactivas más débiles, y el Cannabidiol (CBD), que no posee estas propiedades. El cáñamo común, utilizado para el uso de sus fibras, contiene gran cantidad de estas sustancias en sus flores, pero un bajo contenido de THC, a veces inapreciable. Sin embargo, la marihuana posee un alto contenido en THC y de ahí su uso con fines lúdicos. Sus derivados más consumidos actualmente son el hachís y la marihuana (4).

El *cannabis* es una planta muy antigua cuyos primeros cultivos se han encontrado hace 12.000 años en China con hallazgos de semillas. Tribus nómadas llevaron sus semillas a la India, Mesopotamia y luego se extendió a otras regiones, como Egipto, el Medio Oriente y en Europa oriental (5, 6).

En muchos lenguajes antiguos, incluido el hebreo, la raíz 'kan' tiene un doble significado: cáñamo y yerba en forma de pasto. En sánscrito se decía 'cana', en asirio 'qunnabu', en persa 'kenab', en árabe 'kannab', en caldeo 'kanbun' y en hebreo 'kanehbosem' (tallo con fragancia o aromático). En griego aparece como 'kannabis' y en latín como 'cannabis'. En el hebreo moderno la palabra para cáñamo es 'kanabos'. En versiones antiguas del mensaje de Dios a Moisés en el Éxodo (que después, en los siglos 8 y 9 a.C., fueron retiradas de las versiones originales) incluía la preparación de un aceite sagrado para quemar como incienso elaborado con mirra, canela dulce aromática, *kanehbosem* y aceite de oliva, reservado para la clase levita. Citas adicionales se encuentran en Isaías 43:24, Jeremías 6:20, Ezequiel 27:19 y Cantar de los Cantares 4:14.

El *cannabis* fue utilizado con propósitos medicinales, pero también como fuente de fibras vegetales para sogas y telas, e igualmente las semillas como alimento. En Inglaterra y España se cultivaba para obtener la fibra o cáñamo, que era muy resistente a los efectos del clima y la intemperie y se utilizaba para hacer las velas cuando empezó la navegación marítima (5, 6, 7).

Otro uso importante fue la fabricación de papel, que empezó en el año 100 en China, y cuya producción fue emprendida en el año 600 por germanos, francos y vikingos. En 1150 los musulmanes crearon en Europa el primer molino para producir papel. En Inglaterra la producción de papel a partir del *cannabis* se inició en 1494, y en 1593 la reina Isabel I expidió un decreto obligando al cultivo del *cannabis* con multa de cinco libras esterlinas a quien no cumpliera (8).

Los españoles trajeron *cannabis* a América para usarla en la producción de cordeles y sogas para su armada, pero la cabuya nativa impidió que se difundiera para esta práctica; se sabe que está presente en Chile desde 1545

y en Perú desde 1554. En 1564 el rey Felipe de España ordenó el cultivo en las colonias de América, desde Argentina hasta Oregón, e Inglaterra por su parte inició el cultivo obligatorio en Canadá en 1606 para utilización en los barcos, y en Virginia en 1619. Como constancias históricas de su uso fue utilizado este cáñamo en las velas de las carabelas de Cristóbal Colón, para la bandera estadounidense y el papel para la Declaración de Independencia de los Estados Unidos en 1776 (8).

En 1791 el presidente Jorge Washington estimuló su producción. El cáñamo tiene muchos usos industriales en la actualidad, que incluyen cuerdas de gran resistencia, material de estopa, biocombustibles, lubricantes, celulosa para papel, materiales aislantes que incluyen piezas para los automóviles alemanes BMW y Audi, de las semillas proteínicas y aceites con omega 3 y omega 9, etc. En España la ciudad Callosa de Segura, desde la Edad Media, está vinculada al cáñamo y se conoce como la "Ciudad del Cáñamo" y cuenta con el único museo en el mundo dedicado a esta fibra (8, 9).

En 1925, durante el gobierno de Pedro Nel Ospina y posteriormente en el de Mariano Ospina Pérez (1946-1950), se importaron semillas de cáñamo (*cannabis*) para la industria textilera, pero dichas semillas no eran de la variedad adecuada para este menester.

El *cannabis* en la Historia Antigua

La planta del *cannabis* es conocida desde hace milenios, estableciéndose su origen en Asia central. Con base en estudios arqueológicos con hallazgos de semillas y restos de fibra en una región de China, se estima una antigüedad en el cultivo del cáñamo de 12.000 años (3), pero otros autores establecen su uso desde hace 6.000 años (Merino, 2000) y aun no existe acuerdo sobre estas fechas (8). Su utilización ha pasado desde el aprovechamiento de sus fibras para la confección de tejidos y cuerdas a la utilización como aditivo alimentario, haciendo uso de su aceite y los cañamones como nutrientes. También ha sido empleada con el fin de sanar diversas enfermedades y por sus propiedades psicoactivas con fines religiosos y/o lúdicos (1, 2).

China: antes de la era cristiana ya aparece la primera mención del *cannabis* para usos medicinales. La hizo el emperador Fu His, 2900 a.C., quien introdujo la civilización a este país, le dio el nombre 'Ma' al *cannabis* y reconoció su uso popular para tratamientos ya que poseía los dos principios básicos: el yin y del yang, tanto en la filosofía como en la medicina china. Posteriormente, el emperador Sheng Nung, 2700 a.C., considerado como el padre de la medicina china, reconoció las propiedades curativas del *cannabis*, así como también

del ginseng y la efedra. Los chinos identificaron tanto los posibles efectos terapéuticos como los psicoactivos. Las propiedades medicinales del *cannabis* para calmar la fiebre fueron conocidas y utilizadas en China hace más de 4.000 años. Fueron encontrados libros y, en resumidas cuentas, la existencia de estas referencias muestra el conocimiento por parte de los chinos de la naturaleza dual de la sustancia, terapéutica pero nociva en exceso (5, 6, 9).

En India, los arios (2000 a.C.), tribu proveniente de Ankara, utilizaban el *cannabis* en los ritos religiosos. La planta es nombrada en los vedas sagrados, donde es descrita como una hierba sagrada y aparece relacionada con el dios Siva, del que se dice “rajo la planta para el uso y la alegría de su pueblo”. Para la tradición brahmánica su uso agilizaba la mente, otorgaba salud y larga vida, además se le atribuían propiedades afrodisíacas. Por ello su uso fue extendido por toda India en sus rituales religiosos y sociales. Allí la medicina estaba estrechamente relacionada con la religión, por esto los efectos beneficiosos de la planta eran atribuidos por los hindúes a la bondad de los dioses, y no es de extrañar que, dadas las propiedades atribuidas, se utilizara para la curación de múltiples molestias, como bajar la fiebre, contra el insomnio, la lepra, la caspa, las jaquecas, la tos ferina, la oftalmia, las enfermedades venéreas y hasta la tuberculosis (5, 6).

Antiguo Egipto: uso de cáñamo para la obtención de fibras, y la utilización del *cannabis* como incienso en rituales religiosos, del mismo modo que se usó en Asiria. También se hace mención del empleo del *cannabis* como medicina oral, en ungüentos y vendajes para tratar hemorragias, por lo que también tendría cabida en el Antiguo Egipto el uso terapéutico de esta planta (1, 2).

Por otro lado, el contacto de este pueblo con los egipcios, así como con el pueblo asirio, hace presuponer que los antiguos judíos, muy probablemente, tuvieran conocimiento de la existencia del *cannabis*, así como de sus propiedades médicas, hedonísticas y de sus usos con fines religiosos. Es de suponer el hecho de que el *cannabis* estuviera asociado al consumo por los asirios y su laxitud moral produjo que la palabra *cannabis* fuera borrada de la Biblia, y explicaría su ausencia en este libro (8).

Imperio Romano y Grecia: existe controversia acerca del consumo del *cannabis* con fines recreativos en el Imperio Romano o en Grecia. Sin embargo, hay acuerdo en el cultivo de la planta por parte de ambas culturas, principalmente para uso industrial, para la manufacturación de tejidos, cuerda, velas, etc. Se cuenta con evidencias del conocimiento por ambas culturas del uso medicinal de la planta. El empleo terapéutico se encuentra en diversos escritos de diferentes autores de la época. Plinio “el Viejo” (23-79 a.C.) en *Nature*

Historiarum Libri XXXVII señala: “sus semillas hacen a los genitales impotentes. Su jugo expulsa de las orejas cualquier gusano que haya entrado en ellas, pero a costa de un dolor de cabeza. Es tan potente su naturaleza que cuando se vierte agua, se dice que puede hacerla cuajar, y al beber de esta agua se regulan las tripas de las bestias de carga. Su raíz, cocida en agua, alivia los calambres de las articulaciones, así como la gota y otros dolores similares” (8).

Pedacius Dioscórides Anazarbeo, médico y farmacólogo griego del siglo I, quien ejercía como médico del ejército romano, en sus viajes de campaña estudió multitud de plantas e hizo referencia a sus propiedades farmacológicas y terapéuticas que publicó en el año 70 en su herbario “De Materia Médica” en la que describió la utilidad del *Kannabis emerosy* la *Kannabis agria* (cáñamo macho y hembra) (3: 165-166) las que propone por vía oral, las semillas, para “aliviar los deseos genitales y exprimida localmente como analgésico y antiinflamatorio para oídos y articulaciones. Posteriormente, a partir del hallazgo del manuscrito iluminado cuya fuente es la “De Materia Médica” el Dioscórides de Viena en Estambul en la década de 1560 aparece en este la descripción *decannabis sativa* (10).

Por su parte, Galeno (131-200 a.C.), médico y filósofo griego, escribió numerosas obras relativas a la medicina y la farmacología. Su obra tuvo gran repercusión, siendo el referente en la medicina posterior. Escribió en uno de sus tratados terapéuticos que las semillas del *cannabis* eran “de digestión pesada y nociva para el estómago y la cabeza pero elimina las ventosidades” y recomendaba la utilización del “zum de toda la hierba, verde, instilado en los oídos para combatir los dolores producidos por opilaciones”. Hacía referencia a que su ingestión aliviaba los músculos en extremidades, y apuntaba que podría producir conversación carente de sentido. De la utilización de la planta por los romanos decía que “fríen y consumen estas semillas acompañadas de otros postres” (8, 11).

El *cannabis* en la Edad Media

En la Edad Media imperan dos corrientes religiosas que son contrapuestas: la cristiana y la musulmana. En la era cristiana encontramos escasa documentación acerca de la utilización del *cannabis* en cualquiera de sus posibles usos.

Tal y como apuntan Ramos y Fernández (8), existen datos de este conocimiento. Hildegard de Bingen (1099-1179), religiosa y seguidora de la teoría de Galeno, menciona en su tratado sobre plantas medicinales, “Phisica”, que la semilla de cáñamo puede aliviar el dolor. Posteriormente, Peter Schoffer en su herbario “Der Garten der Gesundheit” también señala diferentes aplicaciones

terapéuticas del *cannabis*. Otros autores hacen referencia a la utilidad de la planta para aliviar diversas dolencias en sus herbarios (OVD, 2002).

Cultura islámica: el *cannabis* no es mencionado en el Corán, pero la medicina árabe sí hace referencia a los usos terapéuticos de la planta. A pesar de que la religión no permitía el estado de embriaguez provocado por el vino, prohibido por Mahoma, esta prohibición no hizo referencia al *cannabis* y a sus derivados, por lo que se produce que el consumo de hashish, que significa hierba en árabe, se propague. Por tanto, el conocimiento de los efectos psicotrópicos y su utilización con fines recreativos era conocido por los árabes, y su uso extendido sobre todo entre las clases más pobres, estando prohibido su consumo en diversas épocas a lo largo de la historia. Por otro lado, los médicos árabes eran conocedores de los usos terapéuticos de la planta, informaban de usos diferentes del *cannabis* a los referenciados por Dioscórides y Galeno, como medicina para estimular el apetito, recomendado para la flatulencia y para curar la epilepsia (1, 2, 8, 11).

Difusión en Europa. Aunque ya en 1621 el pastor religioso Burton la recomienda para la depresión, y en 1652 el naturalista Culpepper para la inflamación y los dolores de la gota, no es sino hasta el siglo XIX que tiene lugar la difusión del uso del *cannabis* en Europa principalmente por sus propiedades curativas. El colonialismo del continente europeo puso en contacto a Europa con pueblos que utilizaban frecuentemente el *cannabis* para fines terapéuticos y recreativos, como India o Egipto. Así, pues, desde las colonias indias lo traen los médicos ingleses que estudian su uso para fines terapéuticos. La planta y su estudio fue introducida en 1842 por O'Shaughnessy, cirujano irlandés, que había conocido en su estancia en India las propiedades del *cannabis*. Este cirujano lo recomendaba para el tratamiento de diversas enfermedades, como reumatismo, asma, espasmos y convulsiones musculares, y para aliviar el dolor, con resultados positivos. La utilización de la planta con fines terapéuticos, sin embargo, no fue duradera. A comienzos del siglo XX fue retirada de la farmacopea por sus efectos nocivos para el sistema nervioso, por lo que pasó a ser considerada una sustancia ilegal (8, 11). Tiempo después, estudios promulgaron la introducción del *cannabis* en la farmacopea francesa para el tratamiento de múltiples afecciones: trastornos de origen nervioso y genitourinarios, afecciones de las vías respiratorias, problemas gastrointestinales, trastornos cutáneos, enfermedades infecciosas, como analgésico, etc.

En cuanto a los efectos psicotrópicos, fue Jacques-Joseph Moreau quien (1804-1884) realizó una descripción basada en la autoobservación y la de sus colaboradores al consumo de diferentes dosis de un preparado de

cannabis que el propio Moreau realizaba, denominado “dawanesc” haciendo referencia al peso de la nuez “dawanesc”; o sea unos 30 gramos. Él describe en su obra 8 síntomas que eran comunes en la intoxicación por *cannabis* y las enfermedades mentales de la época. Estos eran: euforia, excitación intelectual con disociación de las ideas, distorsión de la percepción, el espacio y el tiempo, hipersensibilidad auditiva, ideas fijas y convicciones delirantes, inestabilidad de las emociones, impulsos irresistibles, ilusiones y alucinaciones (Quiroga, 2000) (12).

A finales del siglo XIX, también en España, se difunde el uso de medicinas que poseían entre sus componentes el *cannabis*, o principalmente formados por *cannabis*, como el jarabe antinervioso de corteza de naranja amarga. Otro medicamento difundido y ampliamente utilizado fue la presentación del *cannabis* en forma de cigarrillos para el tratamiento de los problemas respiratorios, como el asma, como los cigarrillos indios antiasmáticos de *cannabis indica* o en los cigarrillos balsámicos (1, 2).

Otros países europeos, como Alemania y Países Bajos, también utilizaron la planta en la práctica médica como remedio diurético, para el tratamiento de los dolores reumáticos y oculares, para aumentar el apetito y reducir el vómito y los calambres abdominales, afecciones tifoideas y otras enfermedades inflamatorias.

Por otro lado, en el continente americano la planta fue introducida por los españoles y portugueses en Suramérica, y por ingleses y franceses en Estados Unidos y Canadá. El uso recreativo de la planta se hizo masivo en Centroamérica, y este fue extendiéndose a los estados sureños de Estados Unidos. En Norteamérica, igualmente, el uso del *cannabis* para la búsqueda de sus efectos psicotrópicos fue asociado a los emigrantes latinoamericanos.

Así, pues, la utilización del *cannabis* con finalidades terapéuticas fue creciente desde mitad del siglo XIX hasta principios del siglo XX, cuando se produjo un decremento en su utilización debido a las restricciones en su utilización y a la aparición de nuevos fármacos que eran altamente eficaces, como la aspirina (12).

El *cannabis* en el siglo XX

En los inicios del siglo XX tienen lugar las primeras actuaciones para la regularización del *cannabis* y de otras sustancias, por lo que la planta y su uso estuvieron bajo el control internacional. Este control y regularización ha tenido una evolución irregular, al pasar por épocas de mayor a menor permisividad

en su uso y consumo. El uso de la droga fue limitado para fines médicos y científicos, en un principio, siendo considerado ilegal su consumo con otros fines. Esta ilegalización venía motivada por la necesidad de regular aquellas sustancias nocivas para la salud, y se pretendía con su ilegalización reducir el consumo. Sin embargo, este siempre estuvo presente a lo largo del siglo pasado, asociado mayoritariamente al uso del *cannabis* en busca de sus efectos psicotrópicos.

Sin embargo, a pesar de las prohibiciones, en el Caribe está presente desde la segunda mitad del siglo XIX para su consumo, traída por trabajadores indios, que fueron contratados por los ingleses para trabajar en las Antillas. Al parecer de ahí se expandió a otras regiones la costumbre de fumarla. Al llegar a México adquirió el nombre de marihuana o marijuana, de la unión de dos nombres femeninos: María y Juana. Dícese que eran los de dos prostitutas que servían al ejército de Pancho Villa. Este nombre, utilizado por primera vez en 1895 por los soldados de Pancho Villa en Sonora, México, se popularizó muy rápidamente ayudado por la modificación que hicieron de la canción “La cucaracha”, que cantaban como himno de batalla, y decían que la cucaracha no podía caminar porque no tenía y le faltaba marihuana para fumar. Otros afirman que era igualmente para burlarse del general mexicano Victoriano Huertas, de quien se dice consumía marihuana (1, 2, 3).

En Colombia, afirma Henman citado por Alonso Salazar (13), su consumo se difundió quizás a partir de la construcción del Canal de Panamá –a comienzos del siglo XX– por la confluencia de culturas provenientes de todo el Caribe (su fuerza laboral, que se inició con 1.000 trabajadores en 1903, llegó a 39.922 en 1913) (14). Su uso se inició por grupos étnicos negros del Pacífico, Atlántico y Valle del Cauca, entre los jornaleros de caña, constituyéndose en Corinto uno de los núcleos productores. Pero fue “La Violencia”, guerra civil de los años 1949 a 1958, la circunstancia que contribuyó significativamente a expandir su consumo en todo el territorio nacional en poblaciones no negras y no urbanas. Al parecer los miembros de la insurgencia reemplazaron al aguardiente por marihuana, que era más fácil de transportar para su necesidad de “elevarse”. Esto facilitó la incursión de la marihuana en áreas poblacionales blancas y mestizas.

Así, en los años cincuenta fue asociado al entorno del jazz europeo (Merino, 2000). Posteriormente, en los años sesenta y setenta, se asoció a la rebeldía y clamor de libertad de la cultura hippie. Este movimiento sociocultural produjo un aumento en su consumo. En los años ochenta, con el aumento del consumo de la heroína, se produjo una estabilización del consumo del *cannabis*, e incluso el decremento en algunos países (11). Este descenso fue temporal,

ya que a principios de los noventa se inició un importante aumento en el número de consumidores y un decremento en la edad de inicio de consumo. En la actualidad se observa una tendencia a la estabilización de su consumo en aquellos países en los que es muy elevado, y la línea ascendente de este se mantiene en aquellos en los que todavía es menor (Calafat *et al.*, 2000).

Efectos terapéuticos esperados

El *cannabis* es una planta medicinal con múltiples indicaciones en diferentes culturas. Su cultivo se inició en el Asia central, en territorio que hoy corresponde a China, y tribus nómadas llevaron las semillas por el continente asiático, Medio Oriente, norte de África, para pasar posteriormente a los países europeos y luego, en el periodo europeo de colonización, fue traído a Latinoamérica y Norteamérica. La información fue transmitida oralmente en las épocas de la medicina mágica, mítica, de leyenda y especulativa. Cuando apareció la escritura empezaron a consignarse las múltiples aplicaciones que hoy, con los avances científicos modernos, podremos precisar, entender y aclarar. Revisiones detalladas de la historia médica del *cannabis* pueden encontrarse en Russo (4, 15), Abel (3), Mechoulam (16), Aldrich (17), Frankhauser (18) y Merlín (19).

El hallazgo de semillas, además de fibras de cáñamo, ha permitido concluir que hace 12.000 años se cultivaba en China. Según la tradición oral, el emperador Sheng Nung prescribía, en el siglo XXVIII a.C., el *cannabis* para que la persona se mantuviera fuerte, no envejeciera y fuera robusta. Apenas en el siglo II d.C. aparecen estas indicaciones en la "Materia Médica" o "Farmacopea", de Sheng Nung (3). Como en otras culturas, las indicaciones se fueron ampliando con el paso de los años. Un efecto similar aparece mencionado en el tratado "Anandakanda", un documento hindú de 1.200 años d.C., en donde se recomienda el *cannabis* como parte de un riguroso régimen médico y religioso de abstinencia sexual para vivir 300 años libre de enfermedades y sin signos de envejecimiento.

En el Museo Británico en Londres se hallan tabletas de barro o arcilla cocida con escritura cuneiforme, como restos de antiguos textos médicos asirios que quedaron de la ciudad de Nínive, destruida en el año 612 a.C. por los escitas, una tribu nómada indoiraní. Allí están colectados conocimientos sobre usos médicos del *cannabis* de la antigua Mesopotamia y de las culturas sumeria y acadia de 2.000 años a.C. Era aplicado sobre la piel, en enema y por vía oral mezclado con otras plantas, la mirra y la miel. Su uso era como antiinflamatorio, analgésico, posible espasticidad muscular, para la dismenorrea, en cálculos renales, para la congestión pulmonar, como tónico y para efectos psicoactivos

en la depresión, la ansiedad y el pánico. También incluía una poción de amor y además un uso como insecticida.

En la antigua India aparece en el año 1600 a.C., en el "Atharva Veda", el uso del *cannabis* para liberarse de la ansiedad y esta indicación pasó a la medicina ayurvédica de la India y a la doctrina unani de la medicina árabe. Existen cerca de 50 denominaciones para el *cannabis* en India, pero hay tres nombres que son conocidos internacionalmente: 1. *Bhang*, que corresponde a la mezcla seca de hojas, flores, semillas y tallos que corresponde a la marihuana callejera corriente; 2. *Ganja*, que es la floración de plantas femeninas no fertilizadas, sin semillas, que se conoce como "sin semilla" (también en países de habla inglesa); 3. *Charas* o *Hashish* en el idioma árabe, que es la resina del *cannabis* obtenida a partir de las flores por fricción manual de las mismas sobre una superficie.

Usos medicinales modernos y sus consideraciones farmacológicas y toxicológicas

En los tiempos antiguos de la medicina mágica, mítica, de leyenda y especulativa, los usos fueron muy variados, incluidos también los efectos psicoactivos. Se utilizó en combinación con otras plantas y con miel en aplicaciones locales en los pies, la piel y mucosas, incluido el ano y la vagina, en forma de emplastos en las diferentes culturas. También tomado y en enemas. Se buscaron efectos analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, fungicidas, antihelmínticos, ansiolíticos y para la tristeza, para estimular el apetito, contra la espasticidad muscular, estimulante del deseo sexual y hasta para la esterilidad y preventivo del embarazo y del aborto. En China, en el siglo II, se utilizó mezclado con vino para anestesia quirúrgica. En los papiros médicos egipcios hay mención de aplicación en tumores, pero no se puede concluir si realmente incluía casos de cáncer. También en pociones de amor, para impotencia sexual y como tónico general. Aunque el historiador Herodoto menciona la aspiración de humos al añadirla a piedras calientes en una tribu de Asia central con efectos psicoactivos, la costumbre de fumar la planta seca parece estar en relación con la introducción del tabaco en el siglo XVI (1, 4).

Con el aislamiento del THC, la identificación de los receptores CB1 y CB2 del sistema endocannabinoide y de la Anandanida, que imita los efectos psicoactivos de los canabinoides, se ha iniciado el estudio científico de los efectos terapéuticos mencionados empíricamente en la historia médica del *cannabis*. Las plantas medicinales deben ser analizadas en sus principios activos para su caracterización química, farmacológica y toxicológica, y así poder desarrollar verdaderos medicamentos que cumplan con la

normatividad científica. Los factores ecológicos propios de los sitios de cultivo que son variables en forma natural no permiten garantizar una concentración constante de dichos principios, como se ha intentado proponer con la llamada "marihuana médica" que es la misma marihuana callejera. La única diferencia radica en que, según las disposiciones vigentes en algunos estados de los Estados Unidos, esta "marihuana médica" puede conseguirse en expendios autorizados con fórmula médica (11).

En 1621 el pastor religioso Richard Burton, egresado de Oxford, sugirió en su libro *Anatomía de la melancolía* el uso del *cannabis* para el tratamiento de la depresión. En 1652 el naturalista británico Nicholas Culpepper recomendó en *El médico inglés* el uso del extracto de cáñamo (*cannabis*) para tratamiento de la inflamación y los dolores de la gota. En 1799 los soldados de Napoleón lo trajeron de Egipto a Francia para tratamiento del dolor y como sedante. En 1840, el médico y cirujano escocés William O'Shaugness, que había prestado sus servicios en India y fue médico de la reina Victoria, le prescribió *cannabis* para los cólicos menstruales, en forma de tintura de *cannabis*, extendiéndose su uso. También en 1840 el médico francés Jacques-Joseph Moreau, ya citado, encontró que la marihuana suprimía las cefaleas, aumentaba el apetito y facilitaba el sueño, lo que estimuló su consumo en Occidente (1, 4).

En 1850 el *cannabis* fue incluido en la farmacopea de Estados Unidos, con muchas indicaciones, incluidas las neuralgias, el alcoholismo, la adicción a los opiáceos, la gota, los trastornos convulsivos, las alteraciones mentales, los cólicos menstruales, la hemorragia menstrual excesiva, la disentería, el cólera, el tifo, la tonsilitis, el ántrax, la incontinencia y el tétanos, entre otras. El *cannabis* era el principal analgésico utilizado antes de aparecer la aspirina y los opiáceos (1, 4).

En 1911 Massachusetts fue el primer estado en prohibir el *cannabis* por razones morales, como la prostitución, las perversiones sexuales, el juego clandestino y el alcoholismo. Esta decisión fue seguida posteriormente por otros estados.

En 1915 el presidente Wilson firmó el Acta Harrison, que fue el modelo para regulación a futuro de las consideradas "drogas".

En 1928 el *cannabis* fue añadido a la lista de drogas prohibidas en el Acta de sustancias peligrosas del Reino Unido.

En 1930 se aumentó el uso del *cannabis* con el nombre de marihuana en lugar de los nombres de cáñamo y de *cannabis*. También en 1930 dos compañías farmacéuticas, Eli-Lily y Parker Davis, empezaron a producir preparados

estandarizados potentes de *cannabis* como analgésico, antiespasmódico y sedante, y la compañía Grimault produjo cigarrillos para tratamiento del asma.

En 1933 la marihuana se volvió objetivo de control del gobierno federal de Estados Unidos por la publicación de casos de actos violentos vinculados al consumo de marihuana.

En 1936 la Oficina de Narcóticos sugirió la necesidad de controlar la marihuana y otras drogas peligrosas con la descripción de un vicio con cambios mentales y morales en los usuarios. También en 1936 empezó a reemplazarse al *cannabis* como analgésico por la aspirina, la morfina y otros opiáceos.

En mayo 4 de 1937 la Asociación Médica Americana (AMA) se opone al control de la marihuana, propuesta en el Acta de Impuestos a la Marihuana, y pide más investigación científica por considerar que podía tener usos en medicina y en psiquiatría. En 1938 fue prohibido en Canadá el cultivo de *cannabis*.

Finalmente, en 1942, el *cannabis* fue retirado de la farmacopea de Estados Unidos con lo cual pierde su legitimidad para fines terapéuticos (1, 4).

Aunque existe la tendencia de agrupar bajo la misma denominación de marihuana médica tanto a las formas herbales de la planta recomendadas por un médico, como a los productos sintéticos preparados industrialmente de prescripción médica, hay consideraciones farmacológicas y toxicológicas diferentes. La marihuana médica inicialmente correspondía a la marihuana callejera corriente, que se expende en sitios autorizados oficialmente en algunos estados de Estados Unidos que por decisión en elecciones estatales locales han aprobado su uso. Actualmente, en cumplimiento de las estrictas disposiciones de regulación de su cultivo y cosecha, ha mejorado su calidad y es la de más alta calidad en el mercado, donde está permitida su venta. Sin embargo, es importante tener en cuenta que, a nivel federal o del gobierno central, la posesión de marihuana sigue siendo ilegal, lo cual continúa un conflicto sin resolver. Los productos sintéticos preparados industrialmente deben cumplir con normas estrictas para su fabricación y control de calidad, y además están sometidos a control y vigilancia de su consumo.

Entre las consideraciones farmacológicas y toxicológicas a tener en cuenta están las siguientes:

- La concentración entre los dos más importantes principios psicoactivos, en las dos variedades de consumo más frecuente, varía notablemente según se trate de la *cannabis indica* o de la *cannabis sativa*. La relación

de la concentración entre el Cannabidiol (CBD) y el Tetrahidrocannabinol (THC), es decir la razón CBD:THC es 4 a 5 veces mayor en la *cannabis indica* que en la *cannabis sativa*. Esto significa que el efecto ansiogénico del THC es disminuido por las altas concentraciones de CBD en el consumo de la *cannabis indica*. Es necesario anotar aquí que en algunas investigaciones recientes el CBD aumenta, por el contrario, el nivel de alerta (20, 21, 22).

- La *cannabis sativa* como marihuana médica debería administrarse durante el día por su efecto euforizante, o "high", mientras que la *cannabis indica* debería suministrarse en la noche, por sus efectos sedantes.
- El efecto primario de la *cannabis sativa* es sobre la mente y las emociones, incluida la risa, mientras que la *cannabis indica* induce más bien un estado meditativo (23).
- La *cannabis sativa*, además de estimular el apetito, produce una sensación de mayor energía y bienestar que puede ser benéfica en los aspectos psicológicos de muchas enfermedades, pero que sin embargo puede ser de riesgo para pacientes con problemas de salud mental (20, 21, 22).

La vía frecuente de administración de inhalación del humo de cigarrillos de marihuana es un sistema muy ineficiente de utilización del THC para efectos psicoactivos y de las indicaciones médicas esperadas. Si bien la iniciación del efecto es más rápida que por la vía oral, se produce una destrucción del THC por pirolisis hasta del 70% que, junto a la pérdida del humo que pasa al medio ambiente, solo permite una biodisponibilidad que varía del 10 al 27%. Con la utilización de los vaporizadores modernos esta puede aumentar hasta cerca del 30%. Actualmente, también se preparan alimentos para conseguir los mismos efectos en las personas que no fuman (21, 22).

Históricamente en la época de los preparados estandarizados que figuraban en las farmacopeas de extractos, tinturas, etc., la vía más común era la oral, con una iniciación del efecto una a dos horas después de la ingestión y una duración de cuatro horas o más.

La marihuana médica es ilegal en la mayoría de países, pero se ha legalizado en algunos incluyendo a Estados Unidos (en 17 estados del total de 50 y en el Distrito de Columbia), mientras que, en cambio, los productos sintéticos tienen autorización en un buen número de países con indicaciones médicas muy precisas.

Algunos participantes en el debate actual incluyen tanto las formas secas de la planta *cannabis*, denominada corrientemente marihuana, como los nuevos derivados sintéticos cannabinoídes bajo la misma denominación de “marihuana médica”. Los riesgos para la salud de los consumidores siguen estando en un primer plano para tomar decisiones sobre la clasificación dentro de grupos de mayor o menor restricción y control por las autoridades sanitarias. La marihuana ha estado dentro de los grupos con mayor riesgo (I y II en clasificación de I a V, siendo el grupo I el de mayor riesgo y control). El concepto más reciente sobre el tema de una solicitud de reclasificación de la llamada “marihuana médica” que permita la seguridad de su consecución sin restricciones, lo expidió la Corte de Apelaciones de Estados Unidos para el Circuito del Distrito de Colombia, en la que apoya en esta forma la afirmación del gobierno federal, del 22 de enero de 2013, que dice: “No existen estudios adecuados y bien controlados sobre la eficacia médica de la marihuana”, con el cual fue negada esta solicitud.

Términos utilizados en el debate sobre la marihuana médica

Aunque explicaremos otros términos para precisar su significado actual, los más destacados han sido:

- **Necesidad médica del uso de la marihuana.** Ante la detención, en 1976, del paciente de glaucoma Robert Randall, del distrito de Columbia, quien cultivaba marihuana para el uso personal en su tratamiento, el mismo se defendió invocando la ley poco utilizada de la doctrina de la necesidad. El 24 de noviembre de 1976 un juez federal concluyó que en el caso de Randall el uso de marihuana constituía una necesidad médica, y desechó los cargos criminales que se le habían hecho. Además, al responder a una petición de Randall a agencias federales, la FDA aprobó el suministro de esta marihuana por parte del Gobierno para el tratamiento de una condición médica, convirtiéndose en el primer paciente con esta autorización. A principios de 1991 la Corte de Apelaciones del Primer Distrito de Florida hizo precisión del concepto de necesidad médica “únicamente para enfermedades o problemas medicamente reconocidos”(24, 25).
- **Programa del Gobierno Federal de Investigación de uso compasivo de nuevas aplicaciones de drogas.** En 1978 el Instituto Nacional de Drogadicción de Estados Unidos (NIDA) empezó el suministro de *cannabis* a siete pacientes bajo el programa de Investigación de Uso Compasivo de Nuevas Aplicaciones de Drogas y que fuera solicitada por sus médicos. En junio de 1991 ordenó la suspensión de este programa. Como consecuencia

de esta decisión, un número pequeño de seis antiguos pacientes continuaron recibiendo marihuana médica, mientras que a los nuevos solicitantes se les estimuló a empezar a utilizar los derivados sintéticos del THC. El 19 de marzo de 1992 el Departamento de Salud y Servicios Humanos terminó oficialmente el Programa de Uso Compasivo, y permanecieron únicamente 13 pacientes con el suministro con los siguientes diagnósticos: cinco con Sida, tres con glaucoma, uno con esclerosis múltiple, uno con síndrome de dolor neuropático, uno con exostosis cartilaginosa múltiple congénita y una variante de pseudohipoparatiroidismo, y dos que permanecen anónimos (25, 26, 27).

- **Control de calidad de la marihuana médica.** Actualmente en Estados Unidos se consiguen generalmente 5 grados diferentes de calidad en la marihuana legal e ilegal. Estos dependen de la concentración del THC, la mayor o menor presencia de tallos y semillas que disminuyen la calidad, los cuidados en el cultivo y cosecha, el empaque, la presencia o ausencia de plaguicidas y contaminación microbiológica y su consecución en expendios autorizados. Los diferentes grados son: 1. Baja calidad que es la marihuana ilegal cosechada en forma temprana o tardía dentro del ciclo de crecimiento, con muchos tallos y semillas y con baja concentración de THC. 2. La llamada regular, que es la de tráfico ilegal corriente, compacta en forma prensada tipo “ladrillo”, que tiene una mayor concentración de THC que la anterior, posiblemente por tener más plantas maduras en su ciclo de crecimiento. 3. La llamada “Mids”, o intermedia, también ilegal con una ligera mayor concentración de THC que las dos anteriores, posiblemente por mayores cuidados en el cultivo y la cosecha de variedades escogidas con ese propósito. Tiene menos semillas y tallos que las anteriores. 4. La hidropónica, o “Hydro”, que puede ser ilegal o legalmente autorizada para uso personal de pacientes en cantidades limitadas, con una mayor concentración de THC. Las plantas reciben mayores cuidados durante el cultivo y la cosecha de variedades seleccionadas. 5. La marihuana médica, que es legal en 17 de los 50 estados y en el Distrito de Columbia en Estados Unidos, es la de mayor calidad y pureza, sin contaminación de plaguicidas ni de microorganismos. Contiene la máxima concentración de THC y cumple con las normas estrictas de cultivo de variedades escogidas, cosecha, empaque y distribución en los dispensarios autorizados (28).

La marihuana médica está sometida a una batería de exámenes para su control de calidad en la cadena de custodia. Incluye la determinación de tres cannabinoides: delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y cannabinol, producto de degradación del THC, que aumenta durante el

almacenamiento y con la exposición a la luz y al aire. El THC típicamente se puede encontrar en concentraciones del 5 al 25%; deben mantenerse concentraciones por encima del 10% por razones de economía y de disminución de efectos indeseables del humo al fumarla. El CBD, que no tiene efectos psicoactivos, es importante para mitigar dolores e inflamación así como las náuseas y la ansiedad, y también de posible inhibición del crecimiento celular en el cáncer; se encuentra en concentraciones de 0,1 a 12%; se han identificado 12 variedades ricas en cannabidiol que ofrecen una mayor relación CBD/THC con beneficios para los pacientes (28).

Se analizan, igualmente, residuos de plaguicidas por lo común utilizados en los cultivos de marihuana médica que son de los grupos de organofosforados, carbamatos, piretroides y de las avermectinas, que son plaguicidas de origen microbiano. Ni la Agencia de Protección Ambiental (EPA) ni el Departamento de Agricultura de Estados Unidos han establecido guías para estos residuos en la marihuana médica. Existe preocupación por efectos tóxicos crónicos en los consumidores y, en especial, de los neurotóxicos, además de efectos alérgicos y desencadenantes de asma.

Dentro de los organofosforados y carbamatos, están incluidos el parathion, el metil-paration, el malation, el clorpirifos, diazinon, diclorvos, fosmet, tetraclorovinfos y metil-azinfos. Entre los piretroides están la permetrina, la cipermetrina, la resmetrina, la tertametrina y la ciflutrina. Las avermectinas plaguicidas de origen microbiano pueden afectar la transmisión nerviosa, y la más común es la abamectina.

Los exámenes microbiológicos incluyen hongos, bacterias y levaduras. Se han encontrado niveles inseguros de microorganismos en 5% de muestras de marihuana médica, de acuerdo con las guías del Departamento de Agricultura de Estados Unidos para productos agrícolas. Se investigan tanto el tipo de microorganismo como su nivel. Esta consideración es muy importante por mayor riesgo de infecciones en pacientes con Sida, cuando está indicado, especialmente para aumentar el apetito en caquexias severas o en pacientes con cáncer. Se analizan las muestras para aspergillus (riesgo de aflatoxinas), penicillium, cladosporium, alternaria, levaduras y Escherichia coli (28).

Igualmente, las inspecciones incluyen el sistema de empaque, que se recomienda en uno de los métodos industriales se haga inyectando nitrógeno para mantener la marihuana fresca, para reducir el crecimiento de microorganismos así como la degradación y los cambios de color. También se controla presencia de plomo y otros metales pesados, así como otros posibles contaminantes químicos.

Productos industriales actuales y países que han aprobado algunas indicaciones médicas

Actualmente existen 4 productos con varios nombres en el mercado: dos derivados sintéticos en cápsulas para náuseas y vómitos en quimioterapia del cáncer y estimulantes del apetito en caquexias severas en Sida, un aerosol para aplicar en la mucosa oral de una asociación de THC (tetrahidrocannabinol) y CBD (cannabidiol) extraídos de plantas cultivadas en condiciones especiales para tratamiento complementario de esclerosis múltiple y otros espasmos musculares, y unas gotas oftálmicas de un macerado de la forma “Ganja” del *cannabis* de Jamaica como coadyuvante en el tratamiento de casos de glaucoma.

Los productos sintéticos son el Dronabinol (Marinol) aprobado en Estados Unidos en 1985 para náuseas y vómitos en quimioterapia del cáncer que no responden a otras terapias, y también en Canadá en 1985. En 1992 fue aprobado para anorexia en pérdida de peso en casos de Sida en Estados Unidos. También ha sido aprobado en Nueva Zelanda y Alemania (29, 30).

El Nabilone (Césamet) fue aprobado en Estados Unidos y Canadá, también para náuseas y vómitos en quimioterapia del cáncer que no responden a otras terapias.

La asociación de THC y CBD, que se conoce como Nabiximols (Sativex), fue aprobada inicialmente en Canadá, en 1985, para tratamiento coadyuvante de dolor neuropático en esclerosis múltiple en adultos, y en 1997 para dolor debido al cáncer. En junio de 2010 recibió en el Reino Unido la aprobación para el tratamiento de la espasticidad debida a esclerosis múltiple; en España en el segundo semestre de 2010; en la República Checa en abril de 2011; en Alemania en mayo de 2011, y en Suecia en enero de 2012. En Estados Unidos aún no ha sido aprobado.

La asociación de THC y CBD extraídos de un macerado de la forma “Ganja” del *cannabis* de Jamaica (Canasol) recibió la aprobación del Gobierno de Jamaica en 1983 como coadyuvante para disminuir la presión intraocular en el glaucoma de fase tardía, y la aprobación en Canadá en 1987; en Estados Unidos solo se puede conseguir en algunos estados que lo permiten, por los pacientes directamente con sus oftalmólogos, pero aún no tiene aprobación oficial (31).

A continuación se hace una breve descripción de los cuatro productos industriales, con una mayor explicación sobre el dronabinol:

Dronabinol (15, 16, 29, 30): su nombre comercial más conocido es Marinol, siendo delta-9-tetrahidrocannabinol sintético que tiene efectos complejos sobre los receptores de los cannabinoides (CB1) a nivel del sistema nervioso central y también actividad simpaticomimética central. Después de la administración oral en cápsulas de 2,5 mg, o de 5 mg, o de 10 mg, su efecto se inicia media a una hora después y alcanza su máximo efecto 2 a 4 después de la administración. La duración del efecto antiemético varía de 4 a 6 horas, pero también presenta un efecto estimulante del apetito que puede continuar 24 horas o más después de la administración. Su absorción es de 90 a 95% después de una sola dosis oral. Debido a su primer paso metabólico en el hígado y a su gran solubilidad en los lípidos, tan solo 10 a 20% de la dosis administrada alcanza la circulación sistémica.

También debido a su solubilidad en los lípidos tiene un gran volumen aparente de distribución de 10 l/kg. La unión a las proteínas del dronabinol y sus metabolitos es aproximadamente de 97%. La fase de eliminación del dronabinol y sus metabolitos puede describirse con el modelo de dos compartimientos, con uno inicial (alfa) de una vida media de cerca de 4 horas y uno terminal (beta) de vida media de 25 a 36 horas, siendo excretados el dronabinol y sus metabolitos durante tiempo prolongado en bajos niveles. El dronabinol por su extenso metabolismo hepático de primer paso y fundamentalmente por hidroxilación microsómica genera tanto metabolitos activos como inactivos. El dronabinol como su principal metabolito activo que es el 11-OH-delta-9-THC, está presente en iguales concentraciones en el plasma, y alcanza un pico máximo aproximado de media a cuatro horas después de la dosis oral y disminuye durante varios días. Los valores del aclaramiento promedio son cerca de 0,2 l/kg, pero son altamente variables debido a la complejidad de los cannabinoides. El dronabinol y sus productos de biotransformación son excretados en las materias fecales y en la orina. La excreción biliar es la principal ruta de eliminación, con una recuperación de cerca de la mitad de la dosis oral radio marcada en 72 horas, que contrasta con 10 a 15% que se recupera en la orina. Menos del 5% de una dosis oral se detecta sin cambios en la orina. Después de una dosis única de administración oral, se detectan bajos niveles de metabolitos de dronabinol por más de 5 semanas en la orina y en las heces.

La mayoría de pacientes responden al efecto antiemético con una dosis de 5 mg tres a cuatro veces al día. La dosificación puede aumentarse dependiendo de la respuesta clínica inicial en el mismo ciclo de quimioterapia o en ciclos subsiguientes. La administración conjunta del dronabinol con fenotiazinas como la proclorperacina mejora el efecto antiemético por efecto aditivo o sinérgico y atenúa la toxicidad de cada uno si se da solo. La estimulación del

apetito se obtiene con dosis que pueden oscilar de 2,5 mg a 20 mg, pero sin embargo la dosis para un adulto es de 5 mg al día. Generalmente se empieza con 2,5 mg antes del almuerzo y la comida. Si aparecen síntomas del SNC, como efecto psicoactivo euforizantes intenso ("high" o "trabarse"), mareos, confusión o somnolencia, estos efectos desaparecen 1 a 3 días después continuando con la misma dosis. Si los síntomas son severos o persistentes, se reduce la dosis a 2,5 mg antes de la comida. Si persisten los síntomas la dosis debe tomarse a la hora de acostarse. Si no hay efectos adversos o son mínimos y se desea aumentar el efecto, se aumenta la dosis a 2,5 mg antes del almuerzo y 5 mg antes de la comida, o se aumenta a 5 mg antes de almuerzo y comida. Mientras la mayoría de los pacientes responden bien a 2,5 mg antes de almuerzo y comida, la mitad de pacientes en los estudios han tolerado 10mg antes de almuerzo y comida.

Todos los efectos farmacológicos del dronabinol son reversibles cuando se interrumpe el tratamiento. No se recomienda en niños por los efectos psicoactivos, y en pacientes geriátricos debe utilizarse con precaución porque generalmente son más sensibles a los efectos psicoactivos y la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, cardíaca y renal. A los pacientes debe advertírseles no conducir vehículos automotores, ni operar maquinaria o vincularse a actividades con riesgo hasta que se establezca que toleran el medicamento y pueden realizar todas estas tareas en forma segura. Asimismo, debe ser alertado de posibles efectos aditivos en la depresión del SNC si se consume el dronabinol concomitantemente con bebidas alcohólicas, benzodicepinas, barbitúricos y otros depresores.

El dronabinol puede interactuar con otros medicamentos y sustancias tóxicas, por sus mecanismos metabólicos y farmacocinéticos. Por su alto nivel de unión a las proteínas plasmáticas, puede desplazar otros fármacos que se unan a las proteínas, por lo cual debe monitorearse a estos pacientes para posibles cambios en la dosificación. Los efectos clínicos que han sido observados por interacción son los siguientes: hipertensión, taquicardia y posible cardiotoxicidad con anfetaminas, cocaína y otros agentes simpaticomiméticos; taquicardia y somnolencia con antihistamínicos, atropina, escopolamina y otros anticolinérgicos; taquicardia, hipertensión y somnolencia con amitriptilina, amoxapina, desipramina y otros antidepresivos tricíclicos; somnolencia y depresión del SNC con barbitúricos, benzodicepinas, etanol, litio, opiáceos, buspirona, antihistamínicos, relajantes musculares y otros depresores del SNC; una reacción hipomaniaca confirmada en un paciente de 28 años que fumó marihuana con disulfiram; reacción hipomaniaca que desapareció a los 4 días en una paciente de 21 años tratada para depresión y bulimia con 20 mg/día por 4 semanas al fumar marihuana; disminución del aclaramiento de amitriptilina y barbitúricos posiblemente por inhibición competitiva del metabolismo; con

la teofilina, si se fuma marihuana se aumenta el metabolismo de la teofilina; con la naltrexona se pueden aumentar los efectos del THC oral por el bloqueo de los receptores opiáceos.

Como efectos adversos del dronabinol se han reportado, en un 3 a 10% de pacientes, astenia, palpitations, taquicardia, vasodilatación y rubor facial, dolor abdominal, náusea, vómito, amnesia, ansiedad, nerviosismo, ataxia, confusión, despersonalización, mareos, euforia, alucinaciones, reacción paranoide, somnolencia y pensamiento anormal. Con una incidencia de menos del 1% se han observado conjuntivitis, hipotensión, diarrea, incontinencia fecal, mialgias, depresión, pesadillas, dificultades de lenguaje, tinnitus, rubor generalizado y dificultades visuales. Sin haber establecido una relación causal conocida y como precauciones para el clínico, se han reportado ocasionalmente cefalea, escalofríos, malestar general, anorexia, aumento de enzimas hepáticas, tos, rinitis, sinusitis y sudoración.

El dronabinol está clasificado en la clase o grupo III en el Acta de Control de Sustancias de Estados Unidos, dos grados menos como droga de abuso y dependencia en comparación con la marihuana, que continúa en la clase o grupo I. Se han reportado casos de dependencia psicológica y física en individuos sanos, pero la adicción es rara y tan solo se ha presentado después de administración prolongada de altas dosis de 210 mg/día en voluntarios por 12 a 16 días con síndrome de abstinencia 12 horas después de interrumpirlo con síntomas de irritabilidad, insomnio e inquietud psicomotora con aumento de los síntomas a las 24 horas y, además, oleadas de calor, sudoración, deposiciones blandas, hipo y anorexia. Estos síntomas desaparecen después de 48 horas. Algunos pacientes con dosis altas se han quejado de disturbios del sueño por varias semanas después de discontinuar la terapia.

Los signos y síntomas de la intoxicación general con dronabinol incluyen somnolencia, euforia, aumento del estado de alerta, alteraciones en la percepción del tiempo, enrojecimiento de las conjuntivas, boca seca y taquicardia. La intoxicación moderada presenta alteración de la memoria, despersonalización, alteración del humor, retención urinaria y disminución de la movilidad intestinal. La intoxicación severa incluye disminución de la coordinación motora, letargia, disartria e hipotensión postural. En pacientes aprehensivos puede haber reacciones de pánico y convulsiones en pacientes con síndromes convulsivos preexistentes. Se ha calculado como dosis letal para un adulto una altísima dosis de 30 mg/kg (2.100 mg para un adulto de 70 kilos). Después de una reciente alta dosis de ingestión oral se debe practicar una descontaminación intestinal. Si el paciente está inconsciente y se puede asegurar la vía aérea, por sonda nasogástrica se debe instilar carbón activado

de 30 a 100 gramos en adultos (en niños en intoxicaciones accidentales 1 a 2 gramos por kilo). Después se le administra una dosis de carbón activado, seguida de un laxante salino o sorbitol. Si el paciente experimenta reacciones alucinatorias, psicóticas o depresivas debe ser ubicado en una área tranquila y ofrecerle seguridad y confianza. Si hay agitación extrema se deben utilizar benzodicepinas, como el Diazepam 5 a 10 mg vía oral. La hipotensión generalmente responde a la posición de Trendelenburg y líquidos intravenosos.

Nabilone (31, 32): el nombre comercial más conocido es Cesamet, y viene en cápsulas de 1 mg. Químicamente es (+/-)-trans-3-91,1-dimetilheptil)-6, 6a, 7, 8, 10,10a hexahidro)-hidroxi-6-6-dimetil-9H-dibenzo(b,d) piran-9-ona, con fórmula empírica C₂₄H₃₆O₃. Al igual que el dronabinol es de origen sintético y actúa sobre los receptores cannabinoides CB1 con efectos complejos sobre el SNC. En Estados Unidos fue aprobado en 1985, pero salió al mercado estadounidense solo en 2006, como antiemético en la quimioterapia del cáncer, lo mismo que en Canadá. Igualmente fue aprobado en México como coadyuvante para el tratamiento del dolor crónico neuropático, incluida la fibromialgia y la esclerosis múltiple. La dosis corriente para el efecto antiemético es de 1 a 2 mg, dos veces al día. El día de la quimioterapia se recomienda que la dosis inicial sea de 1 a 3 horas antes de esta. Para minimizar los efectos secundarios se recomienda iniciar con una dosis baja y aumentar si es necesario, así como también una dosis de 1 a 2 mg la noche anterior. La dosis máxima diaria que se recomienda es de 6 mg, dividida en tres dosis al día. Si es necesario se recomienda administrarlo durante 48 horas después de la última dosis de quimioterapia. En pacientes geriátricos se deben tener las mismas precauciones que con el dronabinol, y tampoco se recomienda en niños.

Los efectos farmacológicos, adversos y las interacciones con fármacos y tóxicos son similares al dronabinol con las siguientes observaciones: con los opiáceos puede haber tolerancia cruzada y potenciación mutua de los efectos; con el etanol puede presentar aumento de los efectos subjetivos positivos sobre el estado de ánimo si se fuma marihuana; con la teofilina, si se fuma marihuana, al igual que al fumar tabaco, se aumenta el metabolismo de la teofilina; con la naltrexona se pueden aumentar los efectos del nabilone por el bloqueo de los receptores opiáceos.

La farmacocinética del nabilone también es similar a la del dronabinol, con los siguientes datos. Prácticamente es absorbido del todo después de la administración oral, alcanzándose un pico máximo en el plasma de 2 ng/ml después de una dosis de 2 mg de nabilone radiomarcado a las 2 horas. La vida media plasmática del nabilone radiomarcado y sus metabolitos

identificados es de 2 horas, y de los metabolitos no identificados es de 35 horas. La desaparición rápida inicial de la radiactividad representa la captación y distribución del nabilone en los tejidos, con una fase de eliminación más lenta por metabolismo y excreción. El aparente volumen de distribución del nabilone es de cerca de 12,5 l/kg. Los datos clínicos sugieren que la ingestión de alimentos no afecta la rata ni la extensión de la absorción.

Hay por lo menos dos vías metabólicas en la biotransformación del nabilone. Una vía menor, es la iniciada por la reducción enzimática estereoespecífica del medio 9-ceto del nabilone para producir metabolitos isómeros carbinol con un pico máximo de nabilone y metabolitos carbinol de no más del 20% de la radiactividad total. En segundo lugar, se ha identificado en las materias fecales una forma diol por reducción del grupo ceto y oxidación del penúltimo carbón de la cadena lateral dimetil heptil. Adicionalmente, hay evidencia de metabolismo extenso del nabilone por múltiples enzimas isomorfas de P450. Hay evidencia disponible que sugiere que uno o más de los metabolitos tiene una vida media de eliminación terminal que excede la del nabilone, lo cual significa que con el uso repetido los metabolitos pueden acumularse en concentraciones en exceso en relación con el mismo nabilone.

La eliminación del nabilone es similar a la del dronabinol, tanto en las vías como en las tasas de eliminación. El nabilone y sus metabolitos se eliminan aproximadamente en un 67% por las materias fecales, y en un 27% en los siete días siguientes a su administración. En las materias fecales el 5% corresponde al nabilone y el 16% a sus metabolitos carbinol. Igual que con el dronabinol la principal vía de eliminación parece ser la excreción biliar.

A diferencia del dronabinol, el nabilone está clasificado como de mayor riesgo y control en el grado o clase II en el Acta de Control de Sustancias de Abuso. Su prescripción está limitada a la cantidad necesaria para cada ciclo de quimioterapia. A dosis terapéuticas el nabilone puede producir una sensación subjetiva de euforia intensa o "high".

La sobredosificación y los grados de intoxicación con el nabilone tienen las mismas consideraciones que con el dronabinol. En muchos casos el carbón activado ha sido más efectivo que la emesis o el lavado gástrico para disminuir la absorción, por lo cual debe considerarse siempre, además del vaciamiento gástrico. En episodios psicóticos debe monitorearse al paciente y ocasionalmente puede ser necesario utilizar antipsicóticos como en sobredosis de *cannabis*. En casos de depresión respiratoria y estados comatosos debe

aplicarse terapia sintomática y de soporte. Puede presentarse hipotermia que requiere atención especial. Si se presenta hipotensión deben considerarse líquidos, fármacos inotrópicos y/o vasopresores.

A continuación se hará una breve descripción de la asociación de THC y CBD (Nabiximol, Satyvox) y de las gotas oftálmicas obtenidas de un macerado de la forma "Ganja" de la marihuana de Jamaica (Canasol).

Nabiximols (26, 33): es un preparado farmacéutico obtenido de plantas de *cannabis* cultivadas en condiciones controladas. Su nombre comercial es Sativex y se presenta como aerosol para aplicación y absorción a través de la mucosa oral. Fue aprobado en 2010 en Reino Unido y en España para el tratamiento complementario de la esclerosis múltiple. En 2011 fue aprobado en Alemania, Dinamarca y Suecia. Aún no ha sido aprobado en Estados Unidos. Según los datos comerciales, Reino Unido está exportando este producto a 28 países. Es una asociación de THC y CBD que actúa al unirse a los receptores CB1 en el SNC y CB2 localizados en el bazo y en el sistema inmunológico. Inhibe los impulsos nerviosos que originan los espasmos musculares de los pacientes con esclerosis múltiple. En las pruebas clínicas ha sido muy bien tolerado. Es un producto farmacéutico estandarizado en composición, formulación y dosis, a partir de una tintura de *cannabis*. Cada aerosol libera una razón de 1:1 de CBD/THC, con una dosis fija de 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD. Se continúan haciendo estudios para aliviar el dolor en el cáncer y en dolor neuropático central y periférico. Los más comunes efectos adversos observados fueron mareos, en 25%, somnolencia, en 8,2%, y desorientación, en 4%. No hay datos disponibles sobre el potencial de dependencia, aunque se considera improbable por la asociación de los dos componentes. En Reino Unido se ha discutido si es una preparación de "cannabis herbal" o, como alegan los fabricantes, es un producto farmacéutico de "cannabinoides en aerosol".

Gotas oftálmicas del macerado de "Ganja" de Jamaica (34, 35): es un preparado en gotas oftálmicas obtenido a partir de un macerado de la forma "Ganja" del *cannabis* de Jamaica que se filtra y se esteriliza. Su nombre comercial es Canasol. Fue aprobado en febrero de 1983 por el Gobierno de Jamaica, como tratamiento complementario del glaucoma de fase tardía para disminuir la presión intraocular. En 1987 fue aprobado en Canadá y en países del Caribe. En Estados Unidos no ha sido aprobado aún, pero en algunos estados que lo han autorizado, los pacientes pueden conseguirlo directamente con sus oftalmólogos. El macerado inicial contiene 5% de peso/volumen del *cannabis* completo. Se habían citado previamente a su aprobación en Jamaica y Estados Unidos casos de alivio del glaucoma, como el del paciente Robert Randall que fumaban la marihuana y que ganó el caso después de su detención por

cultivar su propia marihuana con la tesis de la “necesidad médica”, citada anteriormente.

Potencial de los cannabinoides en el tratamiento del dolor

El tratamiento del dolor es complejo y suele requerir un abordaje multidisciplinario. Los dolores agudos, nociceptivos, como los que se provocan por accidentes o intervenciones quirúrgicas, son fácilmente controlables con analgésicos tradicionales, como analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), opioides o incluso anestésicos, y su tratamiento no suele representar un problema si se planifica adecuadamente.

Lo mismo podríamos decir de los dolores puramente inflamatorios: mientras no se compliquen con alteraciones de la transmisión del estímulo, suelen responder bien a los fármacos de que disponemos. El panorama se complica, y el fracaso terapéutico es mucho más frecuente, en los dolores de origen neuropático y en los dolores de larga duración, en los que la cronificación hace que se desarrollen mecanismos de sensibilización, tanto en la periferia como en el SNC, que hacen que al estímulo nociceptivo se unan componentes neuropáticos de difícil tratamiento. En estos casos sí es necesario buscar nuevas alternativas terapéuticas y es donde el uso de los Cannabinoides, sustentado por los datos experimentales arriba descritos, puede tener interés (36, 37).

Las presentaciones sobre las que existen datos clínicos que fundamenten su eficacia terapéutica en el tratamiento del dolor son:

- Los extractos naturales (9-THC y Cannabidiol).
- La marihuana inhalada.
- El Dronabinol (9-THC sintético).
- La nabilona (análogo sintético del 9-THC).
- El ácido ajulémico (AJA), también llamado CT-3 (metabolito sintético del 9-THC).

El problema principal del consumo de *cannabis* y de sus derivados son sus efectos psicotrópicos; para tratar de minimizar estos efectos se han sintetizado nuevas moléculas menos psicoactivas, y en la actualidad se intenta introducir el uso de agonistas del receptor CB-2 que posiblemente tendrían ventajas en este campo. En ningún caso se describen efectos graves y siempre son reversibles tras la suspensión del tratamiento.

Potencial de los cannabinoides en el tratamiento de la isquemia cerebral

La activación de los receptores CB conduce al cierre de los canales de Ca^{2+} , limitando así el aumento intracelular de este catión (Howlett y cols., 2004), por lo que actúan directamente sobre uno de los factores cruciales que conducen a la muerte celular (Volpe, 2001); este efecto depende en parte de la concentración de adenosin monofosfato cíclico (AMPC) (Fowler, 2003). Por otra parte, el cierre de canales de Ca^{2+} parece ser el principal responsable de otro efecto importante para el potencial neuroprotector de los cannabinoides: la reducción de la liberación de glutamato (Hajos y cols., 2001).

Este efecto ha sido demostrado en secciones cerebrales de rata neonatal privadas de oxígeno y glucosa (Fernández-López y cols., 2006). El que el efecto de los cannabinoides sea sobre la liberación y no exclusivamente sobre los receptores de glutamato es en especial relevante, ya que los bloqueantes de receptores de glutamato han demostrado ser neurotóxicos en el cerebro inmaduro (Hamrick y Ferriero, 2003). Además, los cannabinoides actúan como bloqueantes de receptores de glutamato tipo AMPA, que son los responsables de la excitotoxicidad glial (Shouman y cols., 2006; Docagne y cols., 2007). Finalmente, los cannabinoides modulan la toxicidad mediada por N-metil-D-aspartato (NMDA) mediante la inhibición retrógrada de la vía Protein Kinasa A y de la producción de NO (Kim y cols., 2006).

Los cannabinoides se consolidan como una alternativa factible y realista para la prevención o reducción del daño cerebral, probablemente porque forman parte de un sistema natural de control del daño y promoción de la recuperación en diversas patologías. Su atractivo principal radica en su actuación simultánea sobre varios de los factores decisivos en la cascada de acontecimientos que conducen a la muerte neuronal tras HI: impiden el aumento masivo de la concentración intracelular de Ca^{2+} , la producción tóxica de óxido nítrico (NO) y citoquinas, son antioxidantes e inmunomoduladores, y extienden su efecto protector a las células gliales, garantes de los mecanismos de neuro-reparación.

Potencial de los cannabinoides en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Originariamente se sabía que los cannabinoides causaban hipolocomoción e hipocinesia, lo que ya manifestaba su importante rol motor. El descubrimiento del sistema endocannabinoide resaltó este aspecto, pues dicho sistema está involucrado en mecanismos de señalización en varias regiones cerebrales

relacionadas con el control motor, destacando los ganglios basales y el cerebelo.

La enfermedad de Parkinson está causada por la muerte de neuronas dopaminérgicas en la pars compacta de la sustancia negra, lo que conlleva la pérdida de dopamina en el núcleo caudado y putamen. Las manifestaciones patológicas incluyen cambios degenerativos, como la muerte neuronal, la depigmentación en la sustancia negra, y la aparición de inclusiones intracelulares en las neuronas dopaminérgicas denominadas cuerpos de Lewy.

Los cannabinoides pueden actuar con eficacia neuroprotectora sobre algunos de los fenómenos comentados relacionados con el daño nigroestriado, lo que podría ser de utilidad para disminuir o enlentecer el curso de la enfermedad. Tanto cannabinoides exógenos como endógenos (que incluyen a los clásicos como anandamida y 2-araquidonilglicerol y a los análogos cannabinoides como la oleiletanolamida u OEA y la palmitoiletanolamida o PEA), poseen eficacia neuroprotectora. Los análogos cannabinoides actúan principalmente a través de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), que incluyen PPARalfa, PPARbeta y PPARgamma (Rodríguez de Fonseca y cols., 2001; Fu y cols., 2003).

Potencial de los cannabinoides en el tratamiento de la enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo hereditario y progresivo causado por la expansión del aminoácido glutamina en el extremo N-terminal de una proteína identificada en el estudio de esta enfermedad, a la que se ha llamado Huntingtina.

Existen algunos nuevos fármacos (ácidos grasos insaturados, coenzima Q10, minociclina o inhibidores de las desacetilasas de histonas) que están actualmente en fase de evaluación clínica (Butler y Bates, 2006; Bonelli y Wenning, 2006; Walker, 2007), mientras que diferentes tipos de agonistas cannabinoides han evidenciado una prometedora capacidad terapéutica en esta enfermedad en diferentes tipos de estudios preclínicos (Lastres-Becker y cols., 2003a; Fernández-Ruiz y González, 2005; Pazos y cols., 2008).

Este potencial incluiría:

- el alivio de ciertos síntomas de la enfermedad, principalmente la hiperquinesia, propiedad que se basaría en el marcado perfil hipoquinético

de la mayor parte de los agonistas cannabinoideos (Lastres-Becker y cols., 2003a; Fernández-Ruiz y González, 2005; Pazos y cols., 2008).

- capacidad para retrasar la progresión de la enfermedad derivada de su potencial como sustancias neuroprotectoras y/o neuro-regeneradoras (Fernández-Ruiz y cols., 2005 y 2007; Pazos y cols., 2008).

Ambas aplicaciones terapéuticas son compatibles con el tipo de cambios que se producen en el sistema de señalización cannabinoide durante el desarrollo de la degeneración estriatal típica de la EH.

Potencial de los cannabinoideos en la enfermedad de Alzheimer

Entre las posibles utilidades terapéuticas que los cannabinoideos podrían tener en un futuro cercano, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) aparece como una de las patologías más relevantes. Si bien es cierto que aún es pronto para poder hacer una estimación verosímil de esta utilidad, existen datos que invitan a profundizar en esta línea.

La EA es el proceso neurodegenerativo más común asociado a la edad y es, asimismo, la causa más común de demencia entre los ancianos de tal modo que, de un total estimado de 37 millones de personas con demencia en todo el planeta, se estima que la EA afecta a aproximadamente 18 millones, previéndose que alcance los 34 millones en el año 2025.

En la actualidad el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la EA sigue siendo muy limitado. Entre los fármacos más utilizados hoy día destacan los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezil, rivastigmina, tacrina), enzima responsable de la degradación del neurotransmisor acetilcolina (Lleó y cols., 2006). Su uso se justifica por la observación de que, en términos generales, el déficit colinérgico en el cerebro de pacientes con EA parece explicar algunas de las alteraciones cognitivas, funcionales y de comportamiento de estos enfermos.

Sin embargo, existen otras líneas de desarrollo terapéutico que abordan distintos aspectos de la enfermedad y en las que el uso de agentes capaces de modular el tono endocannabinoide podría ser relevante. Entre estas, cabe destacar el uso de agentes antiglutamatergicos, agentes antioxidantes y antiinflamatorios, así como el abordaje de algunos síntomas propios de la enfermedad, como la pérdida del apetito. Es importante destacar que, si

bien el uso de cannabinoides podría ser, a priori, contraproducente para el tratamiento de la EA, debido a sus efectos psicoactivos y sobre la memoria, existen otros aspectos de la sintomatología de la enfermedad sobre los que sí podrían ejercer efectos beneficiosos.

Tal es el caso de la agitación nocturna, sobre la que el THC y el dronabinol parecen ejercer un efecto beneficioso (Walther y cols., 2006). También sus efectos estimulantes del apetito y antiemético pueden ser de utilidad para el tratamiento de estos pacientes (Volicer y cols., 1997).

Como ya se ha mencionado, tanto cannabinoides exógenos como endógenos poseen propiedades neuroprotectoras en diferentes modelos de daño neuronal. Estudios in vivo e in vitro han venido a confirmar esta observación (Fernández-Ruiz y cols., 2005). Milton (2002) comprobó que la anandamida ejercía un potente efecto protector frente a la toxicidad inducida por A en una línea neuronal humana, y que dicho efecto era mediado por el receptor CB1 a través de la ruta de las MAP-quinasas. En fechas más recientes se ha comprobado que no solo la activación del receptor CB1 puede tener efectos beneficiosos in vitro. Así, los receptores CB2 microgliales parecen ser importantes moduladores de la reacción de estas células frente al A. Datos obtenidos por Ramírez y cols. (2005) demostraron que agonistas del tipo CB1 y también CB2, actuando exclusivamente sobre células de microglía, eran capaces de prevenir el daño neuronal así como la secreción de citoquinas inflamatorias tras exposición a A.

Potencial de los cannabinoides en el tratamiento de la esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad crónica inflamatoria desmielinizante más común del sistema nervioso central y la principal causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. Este hecho implica una sustancial pérdida de calidad de vida de estos pacientes durante gran parte de su vida, así como un importante desgaste social debido, no solo a la incapacidad de estas personas a contribuir al desarrollo de la sociedad, sino a la necesidad permanente de ayuda por parte de la misma.

Este tema ha suscitado gran interés en particular, en el año 2003 se publicaron los resultados del primer estudio a gran escala con pacientes de EM en el que se analizaron los efectos terapéuticos de los cannabinoides, concretamente la administración de THC durante 15 días. Este estudio, denominado CAMS (del inglés "Cannabinoids in Multiple Sclerosis Study"), reveló que a pesar de

no observarse una variación significativa de la gravedad de los síntomas, el efecto de los cannabinoides podría resultar terapéuticamente relevante en términos de nocicepción y de facilitación del inicio del caminar (Zajicek y cols., 2003). Asimismo, la prolongación del experimento durante 12 meses sí mostró cambios en la sintomatología motora.

Hay que resaltar, sin embargo, que uno de los principales inconvenientes planteados en este estudio hace referencia a la necesidad de realizar una evaluación de la relación riesgos/beneficios de esta terapia, ya que el uso prolongado de THC podría repercutir negativamente sobre la función cognitiva del paciente (Iversen, 2005). Otro ensayo clínico realizado durante seis semanas en el que se administró Sativex (THC:CBD) permitió valorar una cierta mejoría de la espasticidad de los pacientes de EM que habían recibido el cannabinoide (Collin y cols., 2007). Por otro lado, son varios los ensayos clínicos realizados en pacientes de EM en los que se analiza el efecto analgésico de los cannabinoides con resultados poco concluyentes, ya que en alguno de los casos se observó un claro efecto placebo (Hosking y Zajicek, 2008). Sin embargo, las variaciones en diferentes elementos del sistema cannabinoide endógeno que se han observado en estudios post mórtem de pacientes con EM y, en particular, asociados a los diferentes tipos de placas son indicativas de la importancia de este sistema modulador en dicha enfermedad (Benito y cols., 2007).

Potencial de los cannabinoides en el tratamiento de la lesión medular

Recientemente, se ha autorizado en varios países de nuestro entorno la prescripción de fármacos que contienen fitocannabinoides o cannabinoides sintéticos, como el Sativex, el Marinol y el Cesamet. Estos fármacos presentan propiedades analgésicas, estimulantes del apetito o inhibitorias de la náusea y el vómito. Utilizando alguno de estos, se están llevando a cabo estudios en el ámbito académico y ensayos clínicos multicéntricos dirigidos a evaluar el potencial terapéutico de los cannabinoides en patologías motoras (enfermedad de Parkinson y corea de Huntington), en dolor neuropático, en alteraciones del apetito (efectos orexigénicos y anorexigénicos), en glaucoma y en artritis reumatoide. Quizás una de las aplicaciones terapéuticas más prometedoras de los cannabinoides como medicamentos es su utilización en la esclerosis múltiple. En este sentido, se están empezando a publicar los resultados de los primeros ensayos clínicos con el uso de diversos preparados que contienen cannabinoides, de los que deducimos que estos compuestos demuestran ciertos efectos beneficiosos en el dolor neuropático, en la espasticidad, en la

ataxia, en la rigidez, en el temblor y en el control de la vejiga (Zajicek y cols., 2003, 2005; Rog y cols., 2005; Wade y cols., 2006; Wissel y cols., 2006).

Los síntomas que se acaban de mencionar tienen una elevada prevalencia en pacientes que han sufrido lesiones de la médula espinal, ya sean de origen traumático o consecuencia de una patología médica, y contribuyen de forma significativa a la pérdida de calidad de vida de estas personas.

Tras una lesión medular traumática se producen una serie de alteraciones que contribuyen a expandir el daño inicial. Al daño secundario contribuyen, entre otros, fenómenos de isquemia, hipoxia, inflamación y excitotoxicidad, los cuales, finalmente, comprometen la supervivencia de los diversos tipos celulares de la médula espinal. Por tanto, cualquier intervención terapéutica dirigida a frenar el daño secundario debe interferir con estos procesos. Aunque aún no se ha publicado ningún estudio científico en el que se demuestre que los endocannabinoides frenan el daño secundario en una lesión medular, sí se dispone de suficientes evidencias de que estos compuestos son efectivos en inhibir cada uno de los fenómenos patológicos citados. En este sentido, los cannabinoides podrían ser agentes terapéuticos en la isquemia-hipoxia neonatal.

Potencial antiemético de los cannabinoides

Las náuseas y los vómitos son síntomas de diversas enfermedades gastrointestinales, metabólicas y nerviosas, así como reacciones adversas de muchos fármacos. También son frecuentes durante la primera mitad de la gestación, en caso de mareo y tras una intervención quirúrgica. Cuando el riesgo es elevado, por ejemplo en caso de quimioterapia antineoplásica (QT), puede estar indicada la profilaxis con antieméticos (Hesketh, 2008).

El mecanismo antiemético exacto de los cannabinoides se desconoce. Se han propuesto diversos mecanismos, algunos por acción sobre los receptores cannabinoides y otros no. En estudios de experimentación animal se ha visto que algunos cannabinoides pueden inhibir el vómito mediante su unión a los receptores CB1 del núcleo del tracto solitario (Van Sickle y cols., 2001). Otros estudios muestran que los agonistas cannabinoides pueden inhibir la activación del receptor de serotonina (5-HT₃) en neuronas ganglionares de la rata (Fan, 1995).

Estos resultados sugieren que, aparte del mecanismo mediado por los receptores, la inhibición de la transmisión serotoninérgica contribuiría al efecto antiemético de los cannabinoides.

Potencial antitumoral de los cannabinoides

Los cannabinoides, componentes activos de la planta *Cannabis sativa* L. en su forma de marihuana, ejercen diversos efectos paliativos en pacientes de cáncer, como la atenuación de las náuseas y los vómitos provocados por la quimioterapia, la estimulación del apetito y la disminución del dolor. Además, los cannabinoides inhiben el crecimiento de células tumorales en animales de laboratorio mediante mecanismos como la inducción de la muerte celular por apoptosis y la inhibición de la vascularización tumoral (angiogénesis).

Es de destacar que los cannabinoides parecen ser agentes antineoplásicos selectivos, ya que pueden matar células tumorales sin afectar significativamente a la viabilidad de las células normales.

Entre las posibles aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides, se sabe desde principios de los años setenta que estos compuestos ejercen efectos sintomáticos en pacientes con cáncer (Guzmán, 2003; Hall y cols., 2005). El más conocido de estos es la inhibición de las náuseas y los vómitos provocados por la quimioterapia. Actualmente están aprobadas en varios países cápsulas de 9-THC (Marinol®) y de su análogo sintético nabilona (Cesamet®) para dicha indicación. Otros posibles efectos sintomáticos de los cannabinoides en oncología –respaldados por ensayos clínicos en fase III– incluyen la estimulación del apetito y la inhibición del dolor (Guzmán, 2003; Hall y cols., 2005; Pacher y cols., 2006). En este sentido cabe destacar que el extracto de *cannabis* Sativex®, un aerosol oro-mucosal que contiene principalmente 9-THC y cannabidiol, ha sido recientemente aprobado en Canadá para la atenuación del dolor oncológico en pacientes refractarios al tratamiento con opioides.

Anorexia-caquexia

En el tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia en pacientes con Sida o con ciertos cánceres en fase terminal, el dronabinol es usado para aumentar el apetito y mantener el peso, y también se usa la marihuana fumada.

También es utilizado el megestrol pero algunos estudios han demostrado que esta sustancia produce trombosis e impotencia.

Los pacientes con Sida y cáncer se podrían beneficiar de diversos efectos farmacológicos de los cannabinoides, como son el orexígeno, el analgésico, el antiemético y el sedante. Por otro lado, no queda claro si los efectos inmunosupresores del uso crónico de cannabinoides podrían limitar su uso en

este grupo de pacientes. Sin embargo, algunas investigaciones sugieren que la marihuana no tiene efectos significativos (buenos o malos) en el sistema inmunitario de las personas que viven con VIH (38, 39, 40).

En un ensayo clínico comparado con placebo en el cual se evaluó el efecto orexígeno de *cannabis* inhalado y dronabinol en pacientes con Sida tratados con inhibidores de la proteasa, no se observó alteración de la carga viral en el grupo tratado con cannabinoides. Por otra parte, los estudios del Multicenter AIDS Cohort Study que evalúan los resultados de 1.662 personas seropositivas usuarias de drogas psicoactivas (marihuana, cocaína, LDS, etc.) encontraron que ninguna de las drogas estaba vinculada a una mayor tasa de progreso de la enfermedad o de disminución en los recuentos de células TCD4.

Espasticidad muscular

La administración de THC ayuda a mejorar la movilidad en paciente con esclerosis múltiple.

Algunos estudios demuestran que el *cannabis* fumado y el extracto de *cannabis* por vía sublingual contribuyen a mejorar la sensación subjetiva de temblor, hiperreactividad de la vejiga urinaria o una sensación general de mejoría (26, 27).

Dolor oncológico

La eficacia analgésica de los cannabinoides en el tratamiento del dolor oncológico se basa en el resultado de cinco ensayos clínicos en un total de 235 pacientes. En 36 pacientes con dolor oncológico el THC administrado a dosis de 10-20 mg por vía oral mostró gran eficacia analgésica. La dosis de THC de 20 mg se acompañó de efectos indeseados neuropsiquiátricos limitantes de la dosis. Un análogo nitrogenado del THC, (NIB, 4 mg) administrado por vía oral mostró una eficacia analgésica superior a la de 50 mg de secobarbital en 15 pacientes oncológicos. En 37 pacientes con dolor oncológico la administración de 4 mg de benzopiranoperidina, un análogo sintético del THC, por vía oral mostró una eficacia analgésica en el tratamiento.

El Sativex administrado por vía sublingual añadido al tratamiento analgésico habitual mostró una eficacia superior a THC administrado por la misma vía. Un 40% de los pacientes incluidos en el grupo tratado con Sativex mostró una mejoría del dolor de más del 30%, según una escala analógica visual. Los efectos indeseados fueron leves y bien tolerados.

Dolor neuropático

Los cannabinoides disminuyen la reactividad al dolor, tanto en modelos animales de dolor agudo como de dolor crónico, neuropático e inflamatorio. El cannabinoide más estudiado ha sido el THC administrado por vía oral, intravenosa o directamente al cerebro y médula espinal en ratas. Otros cannabinoides más hidrosolubles que el THC, como el O-1057 y el ácido ajulémico o CT-3, algunos agonistas cannabinoides sintéticos y ciertos endocannabinoides, también han mostrado estos efectos.

La eficacia de diferentes cannabinoides administrados por vía oral o sublingual en pacientes con dolor neuropático secundario a esclerosis múltiple (EM), lesiones medulares, lesión del plexo braquial, ciática por cirugía espinal, neuralgia del trigémino y algias faciales, entre otros tipos de dolor neuropático, se ha demostrado por medio de múltiples estudios. Además, estos medicamentos mejoran la calidad del sueño en los pacientes (28, 37).

Dolor posoperatorio

Para controlar dolor posoperatorio se ha estudiado el Levonantradol (un cannabinoide sintético administrable por vía intramuscular) (41).

Por otro lado, actualmente está en curso en Reino Unido el ensayo clínico Canpop (Clinical Trial as Proof of Principle of Analgesic Effectiveness of Cannabinoids on Postoperative Pain) financiado por el Medical Research Council (MRC). Su objetivo es comparar la eficacia analgésica de 10 mg de THC, un extracto de *cannabis* y paracetamol en dosis única, administrados por vía oral una hora antes de la intervención, en 400 pacientes con dolor posoperatorio (amigdalectomizados y pacientes sometidos a cirugía abdominal). La duración prevista del estudio es de un año. Se evaluarán variables de intensidad de dolor, necesidad de opioides y efectos indeseados.

Futuro de los cannabinoides como medicamentos

Algunos estudios que se realizan en la actualidad están considerando la utilización de cannabinoides para el tratamiento de otros trastornos, como el glaucoma, el asma, alteraciones del movimiento como la epilepsia y como agentes antitumorales. Además, se está trabajando en el desarrollo de fármacos antagonistas a los receptores cannabinoides CB1 para el tratamiento de la obesidad (34, 35, 42, 43, 44, 45).

Resultados de algunos estudios sugieren que la aplicación tópica de un agonista cannabinoide sintético (Win-55212-2) puede constituir una contribución terapéutica relevante en el tratamiento del glaucoma en pacientes que no responden a otros tratamientos.

También se ha determinado que el uso de los cannabinoides puede contribuir a mejorar los tics del síndrome de Gilles de la Tourette.

Por otra parte, estudios realizados por la Universidad de São Paulo, Brasil, demuestran que los cannabinoides mejoran la cognición en pacientes con psicosis. Se tomaron pacientes con antecedentes de consumo de *cannabis* y otros sin antecedentes, y se comprobó que aquellos con antecedentes tenían menos anormalidades en el cerebro así como menos impedimentos cognitivos.

Actualmente se están desarrollando derivados cannabinoides más hidrosolubles para favorecer su administración en aerosol. Esta vía de administración evitaría los efectos perjudiciales del humo o los posibles efectos irritativos de los disolventes del THC (etanol) utilizados hasta ahora.

Actualmente hay en curso ensayos clínicos en los que se está explorando el papel de los extractos estandarizados de *cannabis* en el tratamiento sintomático de las enfermedades inflamatorias intestinales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Exposito Cl. "El Cannabis en la práctica clínica". *RFM (online)*. 2003, Vol. 26, No. 2 (citado 2013-05-02), pp. 127-130. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04692003000200010&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0798-0469.
2. Caudevilla, F. "Abordaje del uso recreativo del cannabis desde la consulta de atención primaria". Grupo de Intervención en Drogas (GID). Presentación del XXXIX Congreso de la FYC. Documento internet. Disponible en: <http://www.slideshare.net/fernandocaudevilla/uso-recreativo-del-cannabis>
3. Abel, E. L. (1980). "Marihuana, the first twelve thousand years". Plenum Press.

4. Russo, E. (2004). "History of cannabis as a medicine". En: Guy, G. W., Whittle, B. A. y Robson, P. J. editores (2004). "The medicinal uses of Cannabis and Cannabinoids", publicado por *Pharmaceutical Press*; London, UK.
5. Escotado Antonio. (1994). "La antigüedad remota". En: *Las drogas de los orígenes a la prohibición*. Alianza Editorial, Madrid, España, pp. 4-11.
6. Escotado, Antonio. (2009). "La antigüedad remota". En: *Historia elemental de las drogas*. Editorial Anagrama, Barcelona, España, cuarta edición, pp. 15-22, julio.
7. González de Pablo A., Martínez J. (1989). "Las drogas en los mundos cristiano y árabes medioevales". *Jano Med Hum*. 36(848):85-91.
8. Ramos, J. A., Fernández, J. J. (2000). "Uso de los cannabinoides a través de la historia". *Adicciones*, 12:19-30.
9. Gómez, Leonidas. (1991). "Las drogas naturales: marihuana". En: *Cártel: historia de la droga*. Grupo Editorial Investigación y Concepto Ltda., pp. 58-66.
10. Vienna, Dioscurides (en inglés). Unesco Memory of the World Programme (2 de diciembre de 2009).
11. Fernández, J., Lorenzo, P., Leza, J. C. (2009). "Cannabis". En: *Drogodependencias: farmacología, patología, psicología, legislación*. Editorial Médica Panamericana, 3ª edición, pp. 303-358.
12. Moreau, Jacques-Joseph (de Tours). "Du Hachisch: Historique". Documento internet. Disponible en: <http://www.psychanalyse-paris.com/Du-Hachisch-Historique.html>. Consultado 12/10/2013.
13. Salazar, Alonso. (1998). "La cola del lagarto". Bogotá. Proyecto Enlace. Ministerio de Comunicaciones. Pregón Ltda., p. 58. ISBN 958-96265-5-6.
14. "Fuerza laboral usada para la construcción del Canal de Panamá". Documento internet. Disponible en: <https://micanaldepanama.com/nosotros/historia-del-canal/fuerza-laboral/> . Consultado el 28/09/2013
15. Russo, E. B. J.(2001). *Cannabis Ther*,1, 21-92.
16. Mechoulam, R. (1986). "The pharmacology of Cannabis sativa". Ed. R. Mechoulam, CRC Plenum Press, Boca Ratón, FL, pp. 1-19.

17. Aldrich, M. R. (1997). "History of therapeutic cannabis". Ed. ML Mathre, McFarland, NC, pp. 35-55.
18. Frankhauser, M. (2002). "History of cannabis in Western medicine". Ed. F. Groterhem and EB Russo, Harworth Press, Binghamton, NY, pp. 37-51.
19. Merlin, M. D. (2003). "Psychoactive Plant Use in the Old World". En: *Economic Botany* 57(3) pp. 295-323, The New York Botanical Garden Press, Bronx, NY, USA.
20. Fernández, J., Lorenzo, P., Leza, J. C., Lizasoain, I. (2009). "Mecanismos de acción de los cannabinoides: el descubrimiento del sistema canabinoide endógeno". En: *Drogodependencias. Farmacología, patología, psicología, legislación*. Tercera edición. Editorial Médica Panamericana, pp. 315-326.
21. Gómez-Ruiz, M., Hernández, M., De Miguel, R., Ramos, J. A. (2007). "An overview on the biochemistry of the cannabinoid system". *Mol Neurobiol*, 36:3-14.
22. Martin, B. R., Mechoulam, R., Razdan, R. K. (1999). "Discovery and characterization of endogenous cannabinoids". *Life sciences*. 65 (6-7):573-595.
23. Tziraki, Sofía. (2012). "Trastornos mentales y afectación neuropsicológica relacionados con el uso crónico de cannabis". En: *Rev Neurol*; 54 (12): 750-760.
24. "Cannabis. Conference". Documento internet. Disponible en: <http://www.markbraunstein.org/articles/braunstein-cannabis-conference.pdf>. Consultado el 12/10/2013.
25. Disponible en: http://steephilllab.com/whitepaper/wp_stephill_tb7_bw.pdf/. Documento internet. Consultado el 25/10/2013.
26. Wade, D., Makela, P., Robson, P. (2004). "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* 10 (4), 434-41.
27. Wade, D., Makela, P., House, H., Bateman, C., Robson, P. (2006). "Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis". *MultScler* 12 (5), 639-45.

28. Wade, D., Robson, P., House, H., Makela, P., Aram, J. (2003). "A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extract can improve intractable neurogenic symptoms". *Clin Rehabil* 17 (1), 21-9.
29. Svendsen, K. B., Jensen, T. S., Back, F. W. (2004). "Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial". *British Medical Journal*, 329:253-261.
30. Beal, J. E., Olson, R., Laubenstein, L., Morales, J. O., Bellman, P., Yangco, B., Lefkowitz, L., Plasse, T. F., Shepard, K. V. (1995). "Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS". *Journal of Pain and Symptom Management*, 10:89-97.
31. Disponible en: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm/setid=10553514-8001-4281-8566-96d99ef6822a>. Documento internet.
32. Herman, T. S., Einhorn, L. H., Jones, S. E., Nagy, C., Chester, M. B., Dean, J., Becky Furnas, M. S., William, S. D., Leigh, S. A., Dorr, R. T. Moon, T. E. (1979). "Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy". *New England Journal of Medicine*, 300:1295-1297.
33. Sastre-Garriga, J., Vila, C., Clissold, S., Montalbán, X. (2011). THC and CBD oro mucosal spray (Sativex R) in the management of spasticity associated with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*; 11: 627-37.
34. Merritt, J. C., Crawford, W. J., Alexander, P. C. y col. (1980). "Effect of marihuana on intraocular and blood pressure in glaucoma". *Ophthalmology*, 81, 223-228.
35. Merritt, J. C., Olsen, J. L., Armstrong, J. R. y col. (1981). Topical delta-9-tetrahydrocannabinol in hypertension glaucoma. *J of Pharmacy and Pharmacology*, 33, 40-41.
36. Eshhar, N., Striem, S., Kohen, R., Tirosh, O., Biegon, A. (1995). "Neuroprotective and antioxidant activities of HU-211, a novel NMDA receptor antagonists". *Eur J Pharmacol*; 95 (14):8268-8273.
37. Hosking, R. D., Zajicek, J. P. (2008). "Therapeutic potential of cannabis in pain medicine". *British Journal of Anaesthesia* 101 (1): 59-68.

38. Struwe, M., Kaempfer, S. H., Geiger, C. J., Pavia, A. T., Plasse, T. F., Shepard, K. V., Ries, K., Evans, T. G. (1993). "Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection". *Annals of Pharmacotherapy*, 27:827-831.
39. Jatoi, A., Windschitl, H. E., Loprinzi, C. L., Sloan, J. A., Dakhil, S. R., Mailliard, J. A., Pundaleeka, S., Kardinal, C. G., Fitch, T. R., Krook, J. E., Novotny, P. J., Christensen, B. (2002). "Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North central cancer treatment group study". *Journal of Clinical Oncology*, 20:567-573.
40. Abrams, D. I., Hilton, J. F., Leiser, R. J., Shade, S. B., Elbeik, T. A., Aweeka, F. T., Benowitz, N. L., Bredt, B. M., Korel, B., Aberg, J. A., Deeks, S. G., Mitchell, T. F., Mulligan, K., Bacchetti, P., McCune, J. M., Schambelan, M. (2003). "Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection. A randomized, placebo-controlled clinical trial". *Annals of Internal Medicine*, 139: 258-266.
41. Hutcheon, A. W., Palmer, J. B. D., Soukop, M., Cunningham, D., McArdle, C., Welsh, J., Stuart, F., Sangster, G., Kaye, S., Charlton, D., Cash, H. (1983). "A randomized multicentre single blind comparison of a cannabinoid antiemetic (levonantradol) with chlorpromazine in patients receiving their first cytotoxic chemotherapy". *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 19:1087-1090.
42. Druker, René. (2005). "Regulación del apetito y control hormonal del peso corporal". En: *Fisiología Médica*. Editorial El Manual Moderno, México, D.F.
43. Pagotto, U., Marsicano, G., Lutz, B., Pasquali, R. (2006). The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine Rev*, 27:73-100.
44. Bellocchio, L., Cervino, C., Pasquali, R., Pagotto, U. (2008). The endocannabinoid system and energy metabolism. *J Neuroendocrinol*; 20: 850-857.
45. Regelson, W., Butler, J. R., Schulz, J., Kirk, T., Peek, L., Green, M. L., Zalis, M. O. (1976). "Delta -9-tetrahydrocannabinol as an effective antidepressant and appetite-stimulating agent in advanced cancer patients". In: *The Pharmacology of Marijuana*. Raven Press, New York, pp. 763-776.

USOS LEGALES DE CANNABIS Y SUS DERIVADOS EN AMÉRICA LATINA

Virginia Martins Carvalho
Alfonso Peña Martínez

Introducción

Los usos legales de *cannabis* y sus derivados todavía no es un tema consensado en América Latina. La presencia de estudios sobre los efectos terapéuticos y la tendencia de diversos grupos en utilizar de forma recreacional esta planta van movilizando a la sociedad latinoamericana a discutir las política sobre drogas, a interpretar, flexibilizar y utilizar dispositivos en las reglamentaciones actuales para adecuar las leyes a los intereses del bienestar social.

No hay un consenso en el mundo sobre la reglamentación del *cannabis* y el impacto en la sociedad. Por ejemplo, el $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol, una de las muchas sustancias activas del *cannabis*, puede originar o agravar trastornos psiquiátricos, el riesgo es directamente proporcional a la frecuencia de exposición y a la dosis, este es el concepto clásico de la toxicología. Pero la sociedad también se mostró preocupada con los resultados nocivos en la privación de la libertad, exclusión social, problemas de salud recurrentes, criminalización del consumidor habitual y no habitual, lo que generó cambios en muchos países.

Desde la antigüedad las propiedades terapéuticas del *cannabis* fueron descritas por la farmacopea china hasta la aprobación del Sativex® en Canadá en 2005, cuando la ciencia giró su atención al potencial terapéutico de esta

planta. Entre 1838 y 1840 muchas propiedades medicinales fueron estudiadas por sir W.B. O'Shaghnessy. A partir de 1900 muchos estudios se ocuparon por identificar las estructuras químicas de los compuestos cannabinoides. En 1990 fue clonado el receptor cannabinoide CB1, en 1992 fue identificado el primer compuesto endocannabinoide denominado anandamida y en 1993 fue clonado el receptor CB2; estos hallazgos abrieron un universo de posibilidades para el uso de la *cannabis* y sus derivados (1). También es en la década de los noventa cuando surgen diversos grupos que propenden por la legalización del uso recreacional de la marihuana, lo que ha venido tomando más fuerza en la actualidad y llevado a la sociedad a repensar la política de drogas adoptada en los diferentes países.

La legislación sobre drogas en los distintos países de América Latina sigue las convenciones internacionales, que fueron inicialmente elaboradas sin bases científicas, siendo los estupefacientes siempre tratados de la misma manera como todas las clases de sustancias farmacológicas, como si sus efectos y contextos culturales de uso fueran iguales (2). La política históricamente adoptada generó mucha ignorancia y desconocimiento, de modo que la discusión acerca del consumo de *cannabis* sigue siendo un tema muy controvertido, hasta para los actores de las ciencias naturales y sociales que son influenciados por cuestiones culturales, familiares y experiencias personales que comprometen la imparcialidad acerca de la reflexión.

El uso de la marihuana inicialmente estuvo marcado por características sociales, para lograr la alteración de los estados de conciencia y como una práctica marginal, que fueron derivando a políticas prohibitivas con las cuales la sociedad estuvo de acuerdo. Actualmente gran parte del mundo se moviliza para una transformación en las políticas de control del uso de drogas, en especial por el convencimiento de que una sociedad sin drogas es utópica (2).

El uso recreacional del *cannabis* está siendo despenalizado y descriminalizado en varios países y regiones del mundo, basado en el concepto filosófico de ser este un derecho fundamental de los individuos y en el supuesto bajo potencial ofensivo para la salud y la sociedad, comparado con otras sustancias como, por ejemplo el etanol, la cocaína, la heroína, etc. En contrapartida, el uso terapéutico que ya es una realidad en varios países como Canadá, Alemania, Holanda, República Checa, España y algunos estados de Estados Unidos; en tanto en América Latina no se tiene una legislación específica sobre potenciales usos terapéuticos de la marihuana, por lo que queda como única alternativa a este vacío lo establecido en la Convención Única de Estupefacientes de 1961, que

trata del uso de estupefacientes para fines médicos y científicos bajo el control del Estado, lo cual ha sido reafirmado en las legislaciones latinoamericanas sobre drogas.

Conceptualización

Una de las problemáticas principales de la legislación sobre drogas es que no hace distinción entre los diferentes tipos de drogas, sino que trata el tema como un problema único y uniforme, siempre desde el punto de vista del tráfico, visión esta que no está en concordancia con los conocimientos científicos sobre el tema. Por ejemplo, el mayor potencial de refuerzo en el proceso de adicción es observado en los fármacos cocaína, heroína, morfina y nicotina, seguido por anfetamina, etanol, solventes y barbitúricos; los benzodiazepínicos, la metacualona, la glutetimida tienen un potencial moderado y los cannabinoides, inclusive el Δ^9 -tetrahidrocannabinol hasta la concentración de 5%, presentan un bajo potencial de refuerzo. De otra parte, el LSD y la mescalina (alucinógenos) son repulsivos; o sea, después de experimentar sus efectos, el animal no mantiene la autoadministración (3).

En esta materia, la cultura del uso está vinculada a los efectos farmacológicos, que son muy distintos dependiendo del tipo de droga, la concentración de la sustancia activa que puede alterar los efectos. Anteriormente la sociedad no tenía la percepción de diferencia entre un usuario de marihuana y cocaína o LSD, pero con la introducción del bazuco el aumento de los problemas sociales y de salud relacionados con el alcohol y el tabaco, la sociedad empezó a discutir las diferencias entre los distintos tipos de droga y a entender que la cultura del uso y el resultado social son diferentes. Hoy parece que la movilización de la sociedad surge paralela a los estudios del uso potencial medicinal del *cannabis*, lo cual ha pesado en los planteamientos sobre reformas en la política de las drogas en el mundo.

Las convenciones de fiscalización de estupefacientes de la ONU (la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, enmendada por el Protocolo de 1972, el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971 y la Convención contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas de 1988) adoptan un modelo estrictamente prohibicionista que ha despertado incertidumbre en la sociedad sobre su eficacia en el control de la producción, el comercio y el tráfico de drogas. La postura actual sobre el tema de control de las actividades relacionadas con el uso de drogas es debido a la percepción de que, en materia de políticas nacionales, los enfoques no punitivos, pragmáticos y orientados a la salud que están en sintonía con las normas fundamentales de los derechos

humanos abordan mejor las complejidades que rodean el consumo de drogas ilícitas, que el enfoque que busca “tolerancia cero” que priorizan los actuales tratados internacionales, que fueran negociados y adoptados en una época en que tanto los conocimientos científicos de las drogas eran escasos como la realidad cultural y el comportamiento tenían poco que ver con la perspectiva actual (4).

La tendencia a tener una “posición más blanda” del régimen mundial de prohibición de las drogas se basa en la significación de los términos de regulación, descriminalización, despenalización y legalización:

- La regulación se define como un conjunto de leyes que determinan las circunstancias bajo las cuales un agente puede ejercer ciertas actuaciones y cuyo objetivo es la protección del público de agentes económicos inescrupulosos y de prácticas que atenten contra su bienestar económico. Para ello, existen instancias estatales que se encargan de vigilar que dicha normatividad se cumpla; sin embargo, existen situaciones en que las normas permiten la permanencia en el mercado de las drogas, y en muchos casos la retirada del mercado es la sanción más drástica para aquel que incumple.
- La descriminalización consiste en la no aplicación o el empleo menos severo de la ley, sin necesidad de que exista una modificación jurídica en el país.
- La despenalización implica una modificación legislativa, aunque el Derecho Penal continúe regulando ciertas conductas.
- Por último, la legalización implica la libertad total que incluye una modificación jurídica, además de que es necesario adicionar la regulación por parte de Estado de la producción, comercialización y distribución del bien en cuestión (5).

El marco legal en el mundo

En el plano mundial, el control de las drogas está regulado y normado por tratados, acuerdos y convenciones celebrados entre los países miembros de las Naciones Unidas.

En 1961 fue firmada la Convención Única sobre Estupefacientes, enmendada por el Protocolo de 1972. La Convención Única sobre Estupefacientes (CUE) está compuesta por 51 artículos que clasifican los estupefacientes según sus propiedades en cuatro listas y establece las medidas de control, fiscalización y la imposición a los Estados signatarios en mantener la postura prohibitiva

de la política de drogas. Esta convención fija la competencia de las Naciones Unidas en la fiscalización internacional de estupefacientes, trae disposiciones penales recomendando que todas las formas dolosas de tráfico, producción y porte, en desacuerdo con la misma, sean sancionadas adecuadamente, también recomienda el tratamiento médico a los adictos y que sean creadas las facilidades para su rehabilitación. El acuerdo más reciente que complementa la CUE es la Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas, que fue suscrita en 1988 y entró en vigor en 1990 (5).

Según la CUE, se tienen los siguientes conceptos relacionados con el *cannabis*:

- Por *cannabis* se entiende las plantas, floridas o con fruto, de la planta de la *cannabis* (a excepción de las semillas y las hojas no unidas a las plantas de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe).
- Por “planta de *cannabis*” se entiende toda planta del género *cannabis*.
- Por “resina de *cannabis*” se entiende la resina separada, en bruto o purificada, obtenida de la planta de *cannabis*.

La Convención Única de Estupefacientes establece lo siguiente frente al *cannabis*:

- El artículo 22 establece que las partes prohíban el cultivo de la adormidera, del arbusto de coca o de la planta de *cannabis* cuando este sea la medida más adecuada para proteger la salud pública y evitar el tráfico ilícito, y que sean responsables por las medidas apropiadas para secuestrar cualquier planta ilícitamente cultivada y destruirla, excepto pequeñas cantidades requeridas para propósitos científicos o de investigación.
- El artículo 28 trata específicamente de la fiscalización de la *cannabis* y determina que si un Estado permite el cultivo de la planta para producir *cannabis* o resina de *cannabis*, aplicará a ese cultivo el mismo sistema de fiscalización establecido en el artículo 23 para la fiscalización de la adormidera; o sea, el Estado deberá establecer y mantener uno o más organismos oficiales que designará las zonas y parcelas de terreno en que se permitirá el cultivo, expedirá licencia que será requisito obligatorio para los cultivadores, esta especificará la superficie en la que se autoriza el cultivo, todos los cultivadores estarán obligados a entregar la totalidad de

sus cosecha sal organismo oficial que comprará y tomará posesión material de dichas cosechas, lo antes posible, a más tardar cuatro meses después de terminada la recolección, el organismo tendrá el derecho exclusivo de importar, exportar, dedicarse al comercio al por mayor y mantener las existencias del material que no se hallen en poder de los fabricantes. Las funciones administrativas que trata el cultivo serán desempeñadas por un solo organismo público si la Constitución del Estado lo permite, pero adoptará las medidas necesarias para impedir el uso indebido o tráfico ilícito de las hojas de la planta de *cannabis*. El mismo artículo 28 trae que la Convención no se aplicará al cultivo de la planta *cannabis* destinado exclusivamente a fines industriales (fibras y semillas) u hortícolas (6).

El marco legal en América Latina

A pesar de que los países de Latinoamérica son signatarios de las convenciones internacionales mencionadas, no hay una legislación homogénea respecto a la posesión y consumo de marihuana y tampoco del uso terapéutico. Mientras algunos países mantienen leyes inflexibles, otros permiten el consumo medicinal y recreacional a través de una legislación más flexible.

En América Latina la mayoría de los países han adoptado una legislación que criminaliza el uso de estupefacientes y prohíbe la venta y distribución, cualquiera que sea su cantidad; sin embargo, en la actualidad algunos países han modificado la legislación de drogas y cambiado sus leyes.

Colombia. En 1979 hubo la iniciativa de legalización del uso recreacional de la marihuana, presentada por Ernesto Samper, presidente de la Asociación Nacional de Instituciones Financieras que fue prontamente rechazada por Estados Unidos, que condenaron toda iniciativa que estuviera encaminada a la liberalización del manejo de la droga en el continente. En esta época Colombia ya recibía de EE. UU. asistencia financiera y técnica para la lucha contra las drogas, y en el caso de la marihuana el foco fue la erradicación de cultivos de *cannabis* en la Sierra Nevada de Santa Marta y los Llanos Orientales (5). La Ley 30 de 1986, emitida por el Congreso de la República de Colombia, introdujo la norma sobre la dosis mínima de porte y consumo personal de algunas drogas ilegales, que fue denominada la "Dosis mínima personal de drogas".

Posteriormente, en 1994, en Colombia la Sentencia C-221, proferida por la Corte Constitucional (7), despenalizó el consumo de la dosis personal y ratificó lo concerniente con este aspecto lo plasmado en la Ley 30 de 1986 (8), que en el caso del *cannabis* se estableció la cantidad de 20 gramos de marihuana

y 5 gramos de hachís. Esta misma sentencia declaró la inexecutable de los artículos 51 y 87 de la Ley 30 de 1986. El primero de estos artículos hace referencia a las sanciones impuestas en caso de porte o consumo, y el segundo está relacionado con la imposición de tratamiento médico para personas que se encuentren afectadas por el consumo de drogas, aunque estas no hayan cometido ningún tipo de infracción. Así, la inexecutable de los artículos tuvo sustento en el principio del libre desarrollo de la personalidad, que está consagrado en la Constitución, y establece que el individuo tiene la capacidad para encaminar su vida siempre y cuando no interfiera con la autonomía y los derechos de otras personas. El segundo artículo fue basado en la limitación del Estado sobre la participación en la salud personal; la Corte señala que cada persona es libre en decidir si es el caso o no de recuperar su salud, por lo cual es improcedente imponer sanciones cuando una persona decide realizar alguna actividad que afecte su bienestar.

En el caso específico del artículo 87 de la Ley 30 de 1986, se declaró abiertamente violatorio al artículo 16 de la Constitución dedicado al libre desarrollo de la personalidad, ya que obligar a recibir un tratamiento médico va en contra de la voluntad del destinatario, pasando por alto la capacidad de decisión del individuo. Antes de la decisión de la Corte Constitucional hubo tentativas de traer a la luz la política de drogas con el proyecto de ley No. 084-01 Senado, de autoría de la exsenadora Viviane Morales, que planteaba una nueva política para la lucha contra las drogas por medio de la cual se regularía la producción, distribución y consumo de sustancias psicoactivas en Colombia, de forma que estas actividades no constituirían delito ni contravención. Sin embargo, estas iniciativas no han prosperado en las Cámaras legislativas, y ni siquiera han superado el primer debate (5).

Argentina. Un ejemplo de cómo los factores cotidianos han influenciado la necesidad de la reformulación de la política de drogas se presentó en Argentina recientemente, cuando la aplicación del artículo 5 de la ley argentina que trata del cultivo y la guarda de semillas, fue motivo de grande discusión al abrir un precedente para el ablandamiento de la ley después de la declaración de inconstitucionalidad por la Cámara Federal de La Plata del penúltimo párrafo de dicho artículo, que castiga a quien siembre o cultive plantas o guarde semillas utilizables para producir estupefacientes para consumo personal, por considerar que esa situación se encuadra en el artículo 19 de la Constitución Nacional que expresamente prohíbe la regulación jurídica respecto de las acciones privadas de los hombres, que de ningún modo ofendan al orden y a la moral pública, ni perjudiquen a un tercero (9). Sin embargo, todavía se mantiene la normatividad sobre el porte de pequeñas cantidades de marihuana como un acto criminal; el artículo 14 de la Ley 23.737 de 1989 dicta

prisión de uno a seis años y multa al que porte estupefacientes, y el párrafo segundo contempla que la pena será de un mes a 2 años de prisión cuando, por su escasa cantidad y demás circunstancias, surgiere inequívocamente que la tenencia es para uso personal (10), pero la decisión que declaró su inconstitucionalidad deja claro la despenalización del consumo recreacional. Este país también ha empezado a considerar el uso terapéutico, un ejemplo es el proyecto de ley expediente 0083-D-2012 que propone la incorporación del artículo 29 en la Ley No. 23.737 de 1989, sobre despenalización del consumo de la marihuana para uso terapéutico (11).

Teniendo en cuenta que la despenalización o la descriminalización es una tendencia en América Latina (tabla 1), los mismos países que no han despenalizado/descriminalizado el uso, consideran la diferenciación entre el consumo personal y el tráfico.

Bolivia. En Bolivia la ley de drogas establece que el dependiente y el consumidor no habitual de *cannabis* y sus derivados, en caso de ser sorprendido en posesión de sustancias controladas en cantidades mínimas equivalentes a 48 horas de consumo, determinadas por un especialista de un instituto de farmacodependencia público, será internado en instituto de farmacodependencia para tratamiento hasta que se tenga convicción de su rehabilitación (12).

Ecuador. Este país descriminalizó el consumo personal de drogas con el artículo 364 de la Nueva Constitución de 2008, que admite que las adicciones son un problema de salud pública y responsabiliza al Estado en relación con la prevención y tratamiento, y dice que en ningún caso se criminalizará la adicción (13).

El caso Uruguay. La Ley No. 17.016 de 1998 planteaba que “quedará exento de pena el que tuviere en su poder una cantidad razonable destinada exclusivamente a su consumo personal con arreglo a la convicción moral que se forme el juez al respecto, debiendo fundamentar en su fallo las razones que la han formado (14). Esta Ley de estupefacientes permitía el consumo pero no establecía el medio legal de obtención de la sustancia, ni las cantidades límite de droga aceptable para uso individual. Esta subjetividad generó muchas discusiones, y en 2012 se abrió el debate para la regulación controlada del mercado de marihuana en este país (15).

Como una medida para frenar el narcotráfico, el presidente José Mujica en 2012 presentó al Congreso de la República un proyecto de ley que permitiría el cultivo, consumo y comercio de *cannabis* bajo la regulación del Estado. Este

proyecto fue aprobado inicialmente por la Cámara de Diputados en agosto de 2013. Luego, el 11 de diciembre de 2013, el Senado aprobó en forma definitiva el proyecto de ley, el cual fue promulgado por la Presidencia de la República. La Junta Nacional de Drogas (JND) cuenta con 120 días, desde el visto bueno del Parlamento, para regular su aplicación y se prevé que la ley entre en vigor en el segundo semestre del 2014.

La nueva regulación permitirá a los ciudadanos el uso de *cannabis* con hasta un 5% de $\Delta 9$ -tetrahidrocanabinol (THC), el cultivo de hasta seis plantas, la posesión de hasta 480 gramos de marihuana por persona y la compra en farmacias de hasta 40 gramos al mes a un precio público de un dólar el gramo, siempre y cuando estén inscritos en un registro de la administración pública. Adicionalmente, se autorizarán clubes de membresía que podrán oscilar entre 15 y 45 socios. Estas asociaciones podrán plantar hasta 99 plantas de uso psicoactivo y obtener como producto de la recolección de estas un máximo anual proporcional al número de socios (480 gramos por persona, por año). Para el uso medicinal del *cannabis*, se necesitará una receta médica. Los conductores de vehículos tendrán un tope de THC en su organismo; de incurrir en infracción, las penas pueden ir hasta la inhabilitación para conducir por un año.

Brasil. El gobierno de Luiz Inácio Lula da Silva cambió el nombre de la Secretaría Nacional Antidrogas por Secretaría Nacional de Políticas sobre Drogas en 2003. El cambio en el nombre trata de sugerir la idea de que no es posible una sociedad sin drogas. El gran cambio de la política fue centrar la discusión en la salud pública, que antes estaba enfocada especialmente en la seguridad pública, y además busca vincular a esta política a la comunidad científica y segmentos de la sociedad civil (16). El cambio de la política resultó en la aprobación de la Ley No. 11.343 en 2006, que se conoce como la Ley de descriminalización del uso de drogas, que rompe con el modelo estrictamente punitivo y establece nuevas reglas para los usuarios con penas encaminadas a la educación y tratamiento médico del individuo (2). A pesar de que en este país se han desarrollado diversas investigaciones, que incluyen ensayos clínicos acerca del potencial terapéutico del *cannabis* en grandes universidades (Universidad Federal de São Paulo, Universidad de São Paulo y Universidad Federal do Rio de Janeiro) con la aprobación de la Comisión de Ética Institucional y registro en la Comisión Nacional de Ética en Investigación (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24), no existe todavía una reglamentación o proyecto de ley sobre el tema.

Cuba. En este país se mantiene una política rígida y conservadora de drogas, ya que su legislación se opone a la despenalización/descriminalización del

cannabis. El Código Penal de Cuba contempla privación de la libertad de hasta 2 años por la tenencia simple de marihuana, y prevé hasta 10 años de prisión a quien cultive el *cannabis* o posea sus semillas. Tampoco se considera en la política y en la legislación el uso terapéutico del *cannabis*.

En la siguiente tabla se resume la normatividad de diferentes países latinoamericanos acerca de la tenencia, producción, consumo y porte de drogas.

Tabla 1. Reglamentación vigente de *cannabis* y otras drogas en América Latina

País	Uso personal	Cultivo	Normatividad
Argentina	Descriminalizado	Ilegal	Proyecto de Ley No. 0083-D-2012 para reglamentación del uso terapéutico de <i>cannabis</i> [11]
Belice	Ilegal	Ilegal	Ley sobre el Uso Indebido de Drogas de 1990 establece que la posesión de menos de 60 gramos de <i>cannabis</i> es considerada para uso personal [41]
Bolivia	Ilegal	Ilegal	Ley No. 1008 de 1988 – Ley del régimen de la coca y sustancias controladas [12]
Brasil	Despenalizado	Ilegal	Ley No. 11.343 de 2006 – Instituyó el Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas (Sisnad); prescribe medidas para la prevención del uso indebido, atención e reinserción social de consumidores y adictos de drogas; establece normas para la represión de la producción no autorizada y al tráfico ilícito de estupefacientes [28]
Chile	Ilegal	Ilegal	Ley No. 20.000 de 2005 – Sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias psicotrópicas [25]
Colombia	Despenalizado	Ilegal	Ley No. 30 de 1986 – Estatuto Nacional de Estupefacientes y se dictan otras disposiciones [8] Corte Constitucional, Sentencia C-221 de 1994 (establece el derecho de uso personal; uso personal: 20 gramos de marihuana) [7]
Costa Rica	Ilegal	Ilegal	Ley No. 8204 de 2001 – Ley sobre estupefacientes, sustancias psicotrópicas, drogas de uso no autorizado y actividades conexas. El consumo de drogas no está tipificado en la normativa costarricense como delito [36]

Cuba	Ilegal	Ilegal	Código Penal Cubano – Ley 62 – Producción, venta, demanda, tráfico, distribución y tenencia ilícitos de drogas, estupefacientes, sustancias psicotrópicas y otras de efectos similares, artículo 190.1, (c) trata del cultivo de la <i>cannabis</i> , artículo 191 (b) trata de la tenencia de <i>cannabis</i> [43]
Ecuador	Descriminalizado	Ilegal	Uso personal descriminalizado por el artículo 364 de la Constitución Federal de 2008 [13]
El Salvador	Ilegal	Ilegal	Decreto No. 153 de 1991 – Ley Reguladora de las Actividades Relativas a las Drogas, enmendada por el Decreto No. 215 de 2003 que establece prisión de 1 a 3 años para posesión y tenencia de drogas ilícitas en cantidades menores de 2 gramos [39]
Guatemala	Ilegal	Ilegal	Decreto No. 48 de 1992 - Ley contra la Narcoactividad – prisión de 4 meses hasta 2 años y multa en caso de posesión para consumo propio [40]
Guyana	Ilegal	Ilegal	Ley de Control de Sustancias Psicotrópicas y Drogas Narcóticas de 1988. Establece medidas alternativas (multa y prestación de servicio comunitario) para las penas por posesión ilícita de <i>cannabis</i> bajo de los 5 gramos [33]
Haití	Ilegal	Ilegal	Ley Relativa al Control y Represión del Tráfico Ilícito de Drogas y otras Infracciones Graves de 2001 (Loi Relative au Contrôle et à la Repression du Trafic Illicite de la Drogue, 2001) [44]
Honduras	Ilegal	Ilegal	Decreto No. 136-89 de 1989 – Ley sobre Uso Indebido y Tráfico Ilícito de Drogas y Sustancias Psicotrópicas - El consumo de dosis personal (cantidad determinada por médico legista) es punida por multa e internamiento hasta 30 días por la primera vez, y por la segunda vez internamiento de 30 a 90 días y multa [38]
México	Despenalizado	Ilegal	Ley de “Narcomenudeo” de 2009 – Decreto que reforma las leyes anteriores sobre drogas y establece la dosis máxima de consumo personal e inmediato para drogas; para <i>Cannabis sativa</i> , indica o marihuana la dosis es de 5 gramos
Nicaragua	Despenalizado	Ilegal	Ley No. 177 de 1994 – Ley de estupefacientes, psicotrópicos y otras sustancias controladas, establece la dosis mínima de 10 gramos de marihuana que una persona porta o conserva para su propio consumo por razones médicas [37]

Panamá	Ilegal	Ilegal	Código Penal de la República de Panamá, adoptado por la Ley 14 de 2007 modificado en 2008, 2009 y 2010 [35] Capítulo V, artículo 313, párrafo 3: la sanción será de 1 a 3 años de prisión, multa o medidas curativas cuando, por su escasa cantidad, se determine inequívocamente que la droga es para consumo personal; artículo 314: el cultivo, la siembra o la guarda de semillas es sancionada con pena de 10 a 15 años de prisión; artículo 320: trata de la sanción de multa o arresto de fines de semana o trabajo comunitario en caso de dosis personal determinada por el Instituto de Medicina legal y Ciencias Forenses
Paraguay	Despenalizado	Ilegal	Ley No. 1.340 de 1988. Establece medidas de prevención y recuperación de farmacodependientes (uso personal: 10 gramos de marihuana) [27]
Perú	Despenalizado	Ilegal	Decreto Legislativo No. 982 de 2007. Uso personal: 8 gramos de marihuana o 2 gramos de sus derivados. Decreto Legislativo No. 122, artículo 56 – No es reprimible el que, sin contar autorización médica, posea droga en dosis personal para su propio e inmediato consumo. La exención de pena requiere peritaje médico legal que acredite la dependencia [32]
Puerto Rico	Ilegal	Ilegal	Ley No. 4 de 1971 enmendada en 2002 – Ley de Sustancias Controladas de Puerto Rico [47]
República Dominicana	Ilegal	Ilegal	Ley No. 17-95 de 1995 – Incluye el uso personal de cocaína (1 gramo), pero no de la marihuana [46] Ley No. 288-96 de 1996 – Incluye el uso de drogas para fines de investigación científica, entre otras [46]
Surinam	Ilegal	Ilegal	Ley sobre Estupefacientes de 1998, Legislación sobre Productos Psicotrópicos de 1998 y Legislación sobre Productos Farmacéuticos de 1973 [34]
Uruguay	Despenalizado	Ilegal	Proyecto de Ley de 2012: Regulación controlada del mercado de marihuana [15] Ley sobre Control y Regulación de la Marihuana y sus Derivados, diciembre de 2013
Venezuela	Despenalizado	Ilegal	Ley Orgánica sobre Sustancias Estupefacientes y Psicotrópicas de 1993 publicada en la <i>Gaceta Oficial</i> de la República Bolivariana de Venezuela No. 5.789. Uso personal: 20 gramos de marihuana [29]

Consideraciones finales

Diferentes teóricos del Derecho se han referido a los aspectos filosóficos y prácticos de las legislaciones. Se considera que la ley tiene un abordaje general, y cuando se criminaliza determina una conducta que es necesario verificar, si realmente merece la tutela penal y evaluar el reflejo de la ley en el ordenamiento jurídico para que se tenga una ley democrática y no solamente recurrente de la regla de la mayoría. De esta forma para la criminología el crimen debe ser visto como un problema social, y para configurar un factor colectivamente como crimen, es necesario que presente cuatro elementos que son: incidencia masiva, incidencia aflictiva, persistencia espacio-temporal e inequívoco consenso (48).

De acuerdo con la anterior consideración, el *cannabis* presenta incidencia masiva y persistencia espacio-temporal en relación con el uso de la marihuana en todas las naciones (49), pero la incidencia aflictiva y el inequívoco consenso con respecto al potencial ofensivo y a las técnicas de intervención más eficaces para el combate del uso están lejos de constituir una realidad. Considerando el potencial terapéutico del *cannabis*, ciertamente no es un inequívoco consenso la necesidad de combatir el uso.

Más allá de la caracterización de la conducta según los elementos de la criminología, para la criminalización de la conducta es necesario contestar si es adecuado que el factor reciba la tutela penal y, para eso, en un Estado Democrático de Derecho, debe existir un bien jurídico relevante, o sea, “bienes considerados esenciales a la existencia del individuo en sociedad”, y la conducta a ser criminalizada debe constituir una lesión o peligro concreto de daño a este bien jurídico, así no se deben criminalizar conductas que reflejan concepciones de índole ideológica o moral. La lesión o peligro concreto de lesión a los bienes jurídicos es referente a la vida y a la paz social (50) y en este contexto el uso medicinal y recreacional de bajas dosis (contenido de hasta 5% de THC) de *cannabis* no configura el peligro, pudiendo generar la atipicidad de la conducta.

La tutela penal es filial, o sea, solamente es necesaria cuando no existen otros medios de control social. Cuando un factor social puede ser controlado por medidas preventivas o de recuperación, estas deben ser preferidas, ya que el Derecho Penal debe ser utilizado solamente como *ultima ratio*. Además, para que la tutela penal sea viable, esta debe ser adecuada, presentando proporcionalidad entre fines y medios, así el endurecimiento de las leyes de drogas deberían disminuir el consumo y el tráfico, pero las estadísticas de uso y comercio de drogas muestran esa paradoja (50).

La reglamentación del comercio de marihuana representa el rompimiento de la postura prohibicionista de las políticas de drogas en Latinoamérica, y eso es una cuestión muy problemática tanto por los conceptos profundamente arraigados en la sociedad en general, que tiene la percepción que droga, sea cual sea, es un mal pernicioso de la sociedad y que debe ser combatido en todas las circunstancias, como por la posición estrictamente prohibicionista de las convenciones internacionales que terminan por comprometer la libertad de pensamiento e imparcialidad para tratar de esta cuestión.

Es claro que la política menos conservadora tiene que tener en consideración que el consumo del *cannabis* por menores de edad o el aumento del uso por la población en general puede crear problemas de salud pública semejantes o peores que el abuso de alcohol, y por eso la prevención es un mecanismo de control imprescindible. Pero la base de la descriminalización/despenalización es proteger a los consumidores de posibles enfermedades psiquiátricas y exclusión social que puedan ser consecuencia de la reclusión y estigmatización. La política rígida de *tolerancia cero* compromete distintas esferas, como la búsqueda de tratamiento por parte de aquellos que tengan disturbios de salud por el uso y que pueden tener miedo de la cárcel y la persecución social.

En América Latina las reformas legislativas con relación a las drogas, y específicamente a la marihuana, son recientes y tienden a establecer una normatividad menos restrictiva y más liberal para el cultivo, la tenencia y el consumo de *cannabis*. El caso de mayor relevancia en este aspecto es el sucedido en Uruguay con la aprobación de la Ley en 2013 que permite el cultivo, tenencia y consumo de *cannabis* en forma legal y regulada por el Estado.

En general, la reglamentación sigue la tendencia de la legalización del consumo, pero no de la venta y eso claramente no tiene sentido porque si un individuo tiene el derecho de consumir, la comercialización es inherente a este evento. Considerando que en la sociedad moderna el consumo de cualquier cosa es regido por el dinero (compra y venta) presupone que una persona para consumir la marihuana tenga que comprar la yerba o la semilla para sembrar para uso personal, y en el caso de uso de *cannabis* como medicina, las droguerías tendrían que empezar la comercialización.

Es probable que el potencial terapéutico del *cannabis* y sus derivados obligue a los países de América Latina a iniciar una regulación específica del uso medicinal y para fines de investigación, porque de otra manera esta región representará el retroceso de pagar las patentes a otros países no latinoamericanos para usar las formas farmacéuticas que contiene principios activos del *cannabis* que

pueden ser fácilmente obtenidos en nuestra región dada la favorabilidad del clima para el cultivo de la planta.

En resumen, los avances en los estudios sobre las potenciales propiedades terapéuticas del *cannabis*, así como los problemas de seguridad y el narcotráfico asociados con las políticas restrictivas y prohibicionistas, están estimulando a los países de América Latina a discutir las políticas de drogas y posibles modificaciones en la reglamentación será un cambio que se puede predecir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Di Marzo, V. (2006). "A brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by the work of British Scientists". *Trends Pharmacol. Sci.* 27 (3) 134-140.
2. Carvalho, V. M. (2008). Drogas: descriminalização? In Sá, A. A., Shecaira, S. S. coordinadores. *Criminologia e os Problemas da Atualidade*. São Paulo: Atlas, pp.123-139.
3. Moreau, R. L. M. (2008). "Fármacos e Drogas que Causam Dependência". In: Oga, S., Camargo, M. M. A., Batistuzzo, J. A. O. *Fundamentos de Toxicologia*. 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu, pp. 325-336.
4. Taylor, D.B. (2012). Hacia una revisión de las convenciones de drogas de la ONU. La lógica y los dilemas de los grupos afines. Transnational Institute. Serie reforma legislativa en materia de drogas, No. 19, 16 p.
5. Ballen, A.V., Percipiano, Y. L., Correa, A. P. (2003). Posibles implicaciones de la legalización del consumo, producción y comercialización de las drogas en Colombia. *Archivos de Economía, Doc.* 234, 81 p.
6. Naciones Unidas. Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, enmendada por el Protocolo de 1972.
7. Sentencia C-221 de 1994 – Corte Constitucional – Despenalización del consumo de la dosis personal – Secretaría General de la Alcaldía Mayor de Bogotá, D.C. Disponible en: <http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=6960>, acceso: 7 de junio de 2013.

8. Ley 30 de 1986 – Estatuto Nacional de Estupefacientes – Secretaría General de la Alcaldía Mayor de Bogotá, D.C. Disponible en: <http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=2774>, acceso: 2 de junio de 2013.
9. Decisión del Poder Judicial de la Nación de 21 de noviembre de 2012. Centro de Información Judicial. Agencia de Noticias del Poder Judicial, Argentina, 2012.
10. Ley No. 23.737 de 1989 – Tenencia y tráfico de estupefacientes. Disponible en: <http://www.mseg.gba.gov.ar/Investigaciones/DrogasIllicitas/ley%2023737.htm>, acceso: 2 de junio de 2013.
11. Proyecto de Ley No. Expediente 0083-D-2012, trámite parlamentario 001 (01/03/2012). Despenalización del consumo de marihuana para uso terapéutico. Cámara de Diputados de la Nación. Argentina, 2012. Disponible en: <http://www1.hcdn.gov.ar/proyxml/expediente.asp?fundamentos=si&numexp=0083-D-2012>, acceso: 2 de junio de 2013.
12. Ley No. 1008 de 1988. Ley del régimen de la coca y sustancias controladas. Congreso Nacional de Bolivia, 1988. Disponible en: http://www.aipe.org.bo/public/lst_politicas_publicas_nac/LST_POLITICAS_PUBLICAS_NAC_ley_1008_es.pdf, acceso: 7 de junio de 2013.
13. Constitución de la República del Ecuador. Asamblea Constituyente, 2008.
14. Ley No. 17.016, Normas referentes a estupefacientes y sustancias que determinen dependencia física o psíquica. República Oriental del Uruguay, Poder Legislativo, 1998. Disponible en: <http://www.parlamento.gub.uy/leyes/ AccesoTextoLey.asp?Ley=17016&Anchor=>, acceso: 7 de junio de 2013.
15. Regulación controlada del mercado de marihuana. Junta Nacional de Drogas, Presidencia de la República de Uruguay, 2013. Disponible en: http://www.infodrogas.gub.uy/index.php?option=com_content&view=article&id=389&catid=35, acceso: 7 de junio de 2013.
16. García, M. L. T., Leal, F. X., Abreu, A. C. (2008). A política antidrogas brasileira: velhos dilemas. *Psicologia e Sociedade*, Vol. 20, No. 2, pp. 267-276.

17. Zuardi, A., Crippa, J. A., Garrido, G. E., Wichter-Ana, L., Guarnieri, R., Ferrari, L., Marques, P. M., Hallak, J. E. C., McGuire, P. K., Busato, G. F. (2003). P.3.006 Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *European Neuropsychopharmacology*, Vol. 13, S.4, pp. S356.
18. Guimarães, V.M.C., Zuardi, A.W., Del Bel, E.A. Guimarães, F.S. (2004). Cannabidiol increases Fos expression in the nucleus accumbens but not in the dorsal striatum. *Life Sciences*, Vol.75, I.5,18, pp.633-638.
19. Moreira, F. A., Aguiar, D. C., Guimarães, F. S. (2006). Anxiolytic-like effect of cannabidiol in the rat Vogel conflict test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Volume 30, 8 December pp. 1466-1471.
20. Crippa, J. A., Zuardi, A. W. (2007). Anxiolytic effects of cannabidiol. *European Psychiatry*, Vol. 22, S.1, p. S21.
21. Zuardi, A. W., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., Pinto, J. P., Chagas, M. H. N., Rodrigues, G. G. R., Dursun, S. M., Tumas, V. (2008). P.3.c.023 Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease, Vol. 18, S.4, pp. S417-S418.
22. Bhattacharyya, S., Crippa, I.A., Martin-Santos, R., Allen, P., Borgwardt, S., Fusar-Poli, P., Seal, M., Zuardi, A.W., Atakan, Z., McGuire, P. (2012). The effects of delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on brain function in man. *Schizophrenia Research*, Vol. 136, S. 1 p. S26.
23. Schier, A.R.M., Ribeiro, N. P. O., Silva, A. C. O. S., Hallak, J. E. C., Crippa, J. A. S., Nardi, A. E., Zuardi, A. W. (2012). Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. Original Research Article. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, Volume 34, Supplement 1, June, pp. S104-S117.
24. Almeida, V., Levin, R., Peres, F.F., Niigaki, S.T., Calzavara, M. B., Zuardi, A. W., Hallak, J. E., Crippa, J. A., Abílio, V. C. (2013). Cannabidiol exhibits anxiolytic but not antipsychotic properties evaluated in the social interaction test. Original Research Article. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Volume 41, 5 March, pp. 30-35.

25. Ley No. 20.000 de 2005 – Sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias psicotrópicas. Ministerio del Exterior, Chile, 2005. Disponible en: <http://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=235507>, acceso: 7 de junio de 2013.
26. Ley No. 14.294, Estupefacientes – Se regula su comercialización y uso y se establecen las medidas contra el comercio ilícito de las drogas. República Oriental del Uruguay, Poder Legislativo, 1974. Disponible en: <http://www.parlamento.gub.uy/leyes/ AccesoTextoLey.asp?Ley=14294&Anchor=>, acceso: 7 de junio de 2013.
27. Ley No. 1.340 de 1988 – Modifica y actualiza la Ley No. 357/72 que reprime el tráfico ilícito de estupefacientes y drogas peligrosas y otros delitos afines, y establece medidas de prevención y recuperación de farmacodependientes. Poder Legislativo, Paraguay, 1988. Disponible en: http://www.cicad.oas.org/fortalecimiento_institucional/legislations/PDF/PY/ley_1340.pdf, acceso: 7 de junio de 2013.
28. Ley No. 11.343 de 2006 – Instituir el Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas – SISNAD; prescribe medidas para la prevención del uso indebido, atención e reinserción social de consumidores y adictos de drogas; establece normas para la represión de la producción no autorizada y al tráfico ilícito de estupefacientes. Disponible en: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/lei/l11343.htm, acceso: 7 de junio de 2013.
29. Ley Orgánica sobre sustancias estupefacientes y psicotrópicas de 1993, publicada en la *Gaceta Oficial* de la República Bolivariana de Venezuela No. 5.789 Extraordinario. Disponible en: http://www.oas.org/juridico/mla/sp/ven/sp_ven-mla-law-substance.pdf, acceso: 8 de junio de 2013.
30. Ley 108 de 1990 – Ley sobre sustancias estupefacientes y psicotrópicas, Registro Oficial No. 523, Quito, Ecuador, 1990.
31. Decreto Ley No. 22095 de 1978 – Ley de represión del tráfico ilícito de drogas. Perú, 1978. Disponible en: <http://www.cedro.org.pe/leyes/ley22095.pdf>, acceso: 8 de junio de 2013.
32. Decreto Legislativo No. 122, artículo 56. Perú. Disponible en: <http://www.cedro.org.pe/leyes/dl00122.pdf>, acceso: 8 de junio de 2013.

33. (OEA) Guyana. (2010). Evaluación del progreso de control de drogas, 2007-2009. Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD). Organización de los Estados Americanos, 26 p.
34. (OEA) Surinam. (2010). Evaluación del progreso de control de drogas, 2007-2009. Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD). Organización de los Estados Americanos, 30 p.
35. Código Penal de la República de Panamá. Disponible en: http://www.oas.org/juridico/mla/sp/pan/sp_pan-int-text-cp.pdf, acceso: 8 de junio de 2013.
36. Ley No. 8204 de 2001 – Ley sobre estupefacientes, sustancias psicotrópicas, drogas de uso no autorizado, actividades conexas, legitimación de capitales y financiamiento al terrorismo, el consumo de drogas no está tipificado en la normativa costarricense como delito. Costa Rica, La Gaceta.
37. Ley No. 177 de 1994 – Ley de estupefacientes, psicotrópicos y otras sustancias controladas. Nicaragua, 1994. Disponible en: [http://legislacion.asamblea.gob.ni/Normaweb.nsf/\(\\$All\)/8AE27E6BFB80AE990625711D005D6C2B?OpenDocument](http://legislacion.asamblea.gob.ni/Normaweb.nsf/($All)/8AE27E6BFB80AE990625711D005D6C2B?OpenDocument), acceso: 3 de junio de 2013.
38. Decreto No. 136-89 de 1989 – Ley sobre uso indebido y tráfico ilícito de drogas y sustancias psicotrópicas. Corte Suprema de la Justicia. Poder Judicial de Honduras. Centro Electrónico de Documentación e Información Judicial, 1989. Disponible en: <http://www.iberius.org/es/AisManager?Action=ViewDoc&Location=getdocs:///DocMapCSDOCS.dPortal/2871>, acceso: 3 de junio de 2013.
39. Decreto No. 153 de 1991 – Ley reguladora de las actividades relativas a las drogas. Asamblea Legislativa de El Salvador, 1991.
40. Decreto No. 48 de 1992 - Ley contra la narcoactividad. República de Guatemala, 1992.
41. (OEA) Belize. (2010). Evaluación del progreso de control de drogas, 2007-2009. Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD). Organización de los Estados Americanos, 25 p.

42. Ley General de Salud de 1984. DOF 07-06-2012. México, 2012. Disponible en: <http://mexico.justia.com/federales/codigos/codigo-penal-federal/gdoc/>, acceso: 3 de junio de 2013.
43. Código Penal Cubano – Ley 62. Cuba, 1987. Disponible en: <http://www.cepal.org/oig/doc/cub1987codigopenalley62.pdf>, acceso: 3 de junio de 2013.
44. Ley relativa al control y represión del tráfico ilícito de drogas y otras infracciones graves de 2001 (*Loi Relative au Contrôle et à la Répression du Trafic Illicite de la Drogue*, 2001). Journal Officiel de la République D’Haiti. Disponible en: http://www.oas.org/juridico/mla/fr/hti/fr_hti-mla-law-drogue2001.pdf, acceso: 3 de junio de 2013.
45. Ley No. 50-80 de 1988 sobre drogas y sustancias controladas. República Dominicana, 1988. Disponible en: <http://pdba.georgetown.edu/Security/citizenssecurity/domrep/leyes/ley50.pdf>, acceso: 3 de junio de 2013.
46. Ley No. 17-95 de 1995 y Ley No. 288-96 de 1996. República Dominicana, 1995 y 1996. Disponible en: <http://www.oas.org/juridico/mla/pt/dom/>, acceso: 3 de junio de 2013.
47. Ley No. 4 de 1971 – Ley de sustancias controladas de Puerto Rico. Disponible en: <http://www.lexjuris.com/lexlex/lexotras/lexdroga.htm>, acceso: 3 de junio de 2013.
48. Shecaira, S. S. (2004). Criminologia. São Paulo: *Revista dos Tribunais*.
49. United Nations. (2012). Office on Drug on Crime. World Drug Report. Whashington: *United Nations Publications*, 112 p.
50. Bianchini, A. (2002). Pressupostos materiais mínimos da tutela penal. São Paulo: *Revista dos Tribunais* (Série As Ciências Criminais no Século XXI, Vol. 7).

Ministerio de Justicia y del Derecho

Calle 53 No. 13 - 27 - Bogotá D.C., Colombia

PBX (+57)(1) 444 31 00

Twitter: @MinjusticiaCo

Facebook: /Min-Justicia-Co

www.minjusticia.gov.co

TOXIDROGAS UN

Centro de Información Toxicológica en Drogas de Abuso

NUESTROS SERVICIOS: **INFORMACIÓN SOBRE DROGAS DE ABUSO**

RESPUESTAS ESPECIALIZADAS A INQUIETUDES, PREGUNTAS O DUDAS

BOLETINES INFORMATIVOS SOBRE DROGAS DE ABUSO

Contacto



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA
SEDE BOGOTÁ

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE TOXICOLOGÍA

GRUPO DE INVESTIGACIÓN SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

Twitter: @toxidrogasun

Facebook: /toxidrogas.un

gintoxspa_fmbog@unal.edu.co

www.toxicologia.unal.edu.co/toxidrogasun

Universidad Nacional de Colombia

Edif. 471 - Of. 203

Bogotá D.C., Colombia

(+57 1) 316 5000 ext 15120



MINJUSTICIA



OBSERVATORIO DE DROGAS
DE COLOMBIA



**TODOS POR UN
NUEVO PAÍS**

PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN