



Marihuana como droga de abuso: Acciones toxicológicas de los fitocannabinoides

Helena Mathius
Médica Toxicóloga
19 de octubre de 2021

Tema Marihuana...

USO
RECREACIONAL:
Sustancia ilícita más
ampliamente
abusada en el
mundo
Deterioro
psiquiátrico, físico y
social



USO MEDICINAL:
reportado desde
la era precristiana.

Avance en el
conocimiento del
Sistema
Cannabinoide
Endógeno (SCE)

DIFICULTADES EN SEPARAR LOS EFECTOS PSICOTROPICOS DE LOS
TERAPEUTICOS

Generalidades: Cannabis

- Tercera sustancia de abuso más utilizada en todo el mundo, ocupando el primer lugar dentro de las sustancias ilícitas.
- Según la OMS se informan aumento de su consumo en las dos últimas décadas.
- Convención de la Naciones Unidas (1961) sobre sustancias narcóticas la clasifica como *severamente peligrosa, potencialmente adictiva, sin utilidad terapéutica.*

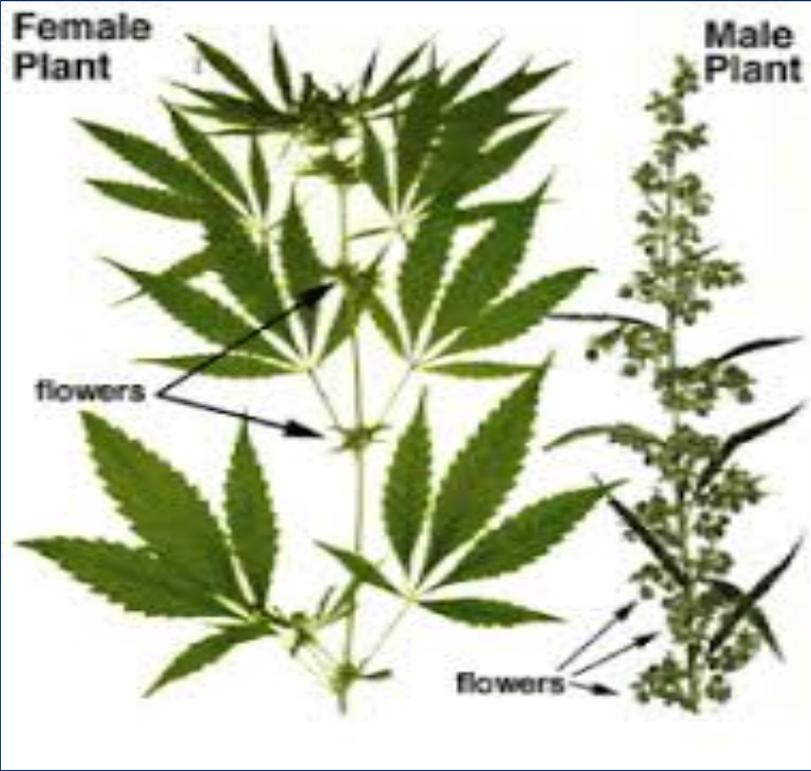
Reseña histórica

- Considerada originaria de Asia Central.
- Inicios de su utilización por el hombre son difíciles de rastrear, ya que se cultiva y se consume mucho antes de la aparición de la escritura.
- Se ha utilizado con fines recreacionales, medicinales, religiosos, y en la industria textil (contenido de fibras vegetales).

Aspectos biológicos: la planta

Cannabis sp

- El género *Cannabis* comprende principalmente las especies *sativa* e *indica*.
- Palabra de origen indoeuropeo (cáñamo).
- Arbusto verde de hojas perennes, lobuladas, serradas y llamativas, sin apenas exigencias del suelo para su cultivo.
- Hasta 6 metros de altura.
- Dioica: macho y hembra.
- Hembra: florecimiento con mayor fuerza (en forma de cogollos). Polinización rica en aceites esenciales y resinosos.



COGOLLO

Componentes químicos

- Se describen al menos 500 componentes químicos:
 - ✓ 60 de ellos presentan estructura cannabinoide (grupo de C₂₁ terpenofenólico): fitocannabinoides.
 - ✓ Componentes no-cannabinoides: probable acción sinérgica.

Fitocannabinoides

SUBTIPO	PROPIEDADES
Δ^9 TETRAHIDROCANNABINOL (Δ^9 - THC)	<ul style="list-style-type: none">-Mayor potencia psicoactiva-Cannabinoides más abundante-Agonista parcial de RC CB1 y CB2-Efectos anti-inflamatorios, antieméticos, relajante muscular, analgésico y psicogénico.
CANNABIDIOL (CBD)	<ul style="list-style-type: none">-Actúa a través de una variedad de mecanismos.-No posee propiedades psicoactivas-Acción anti-inflamatoria y neuromoduladora, antipsicótica y antiepiléptica.
Δ^8 TETRAHIDROCANNABINOL (Δ^8 - THC)	<ul style="list-style-type: none">-Propiedades similares al Δ^9- THC-Menor potencia (Δ^8-THC: Δ^9-THC: 2:3) y concentración-Presente solamente en algunas variedades de la planta
CANNABINOL (CBN)	<ul style="list-style-type: none">-Proporción de potencia CBN: Δ^9-THC: 1:10-Mayor afinidad sobre Rc CB2 (rol inmunomodulador)

Diferencias toxicocinéticas según forma de administración

Mode of administration

← Rapid short Onset of action Duration of action → Slow long

	Inhalation	Orumucosal	Oral	
	Cannabis	Nabiximols	Cannabis	Dronabinol
		Sativex		Marinol
Approved	✓	✓	✓	✓
Available	✓	✓	✓	X
Constitution and source	<i>Cannabis sativa</i>	THC + CBD; botanical extract from <i>Cannabis sativa</i>	<i>Cannabis sativa</i>	Synthetic Δ^9 -THC
Onset of action	5 min	15%–40%	4–6 hours	30–60 min
Bioavailability	2%–56%	35%	10%–20%	6%–15%
	25%–27%		4%–22%	
Duration of action	2–4 h	2–4 h	Longer than smoking	4–6 h
				Nabilone
				Cesamet
				✓
				✓
				Synthetic Δ^9 -THC analog
				60–90 min
				20%
				8–12 h

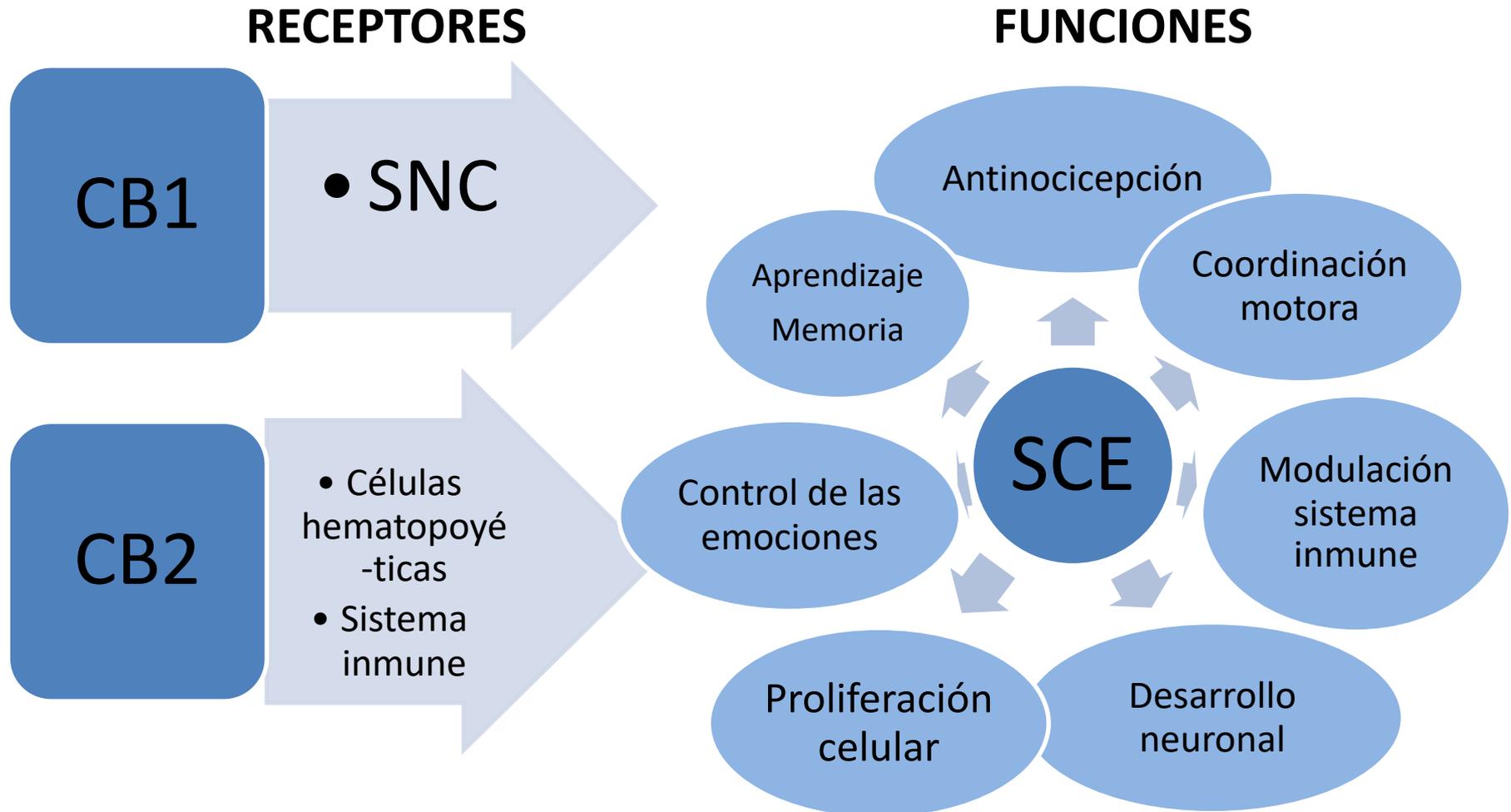
Cannabinoides: consideraciones toxicocinéticas

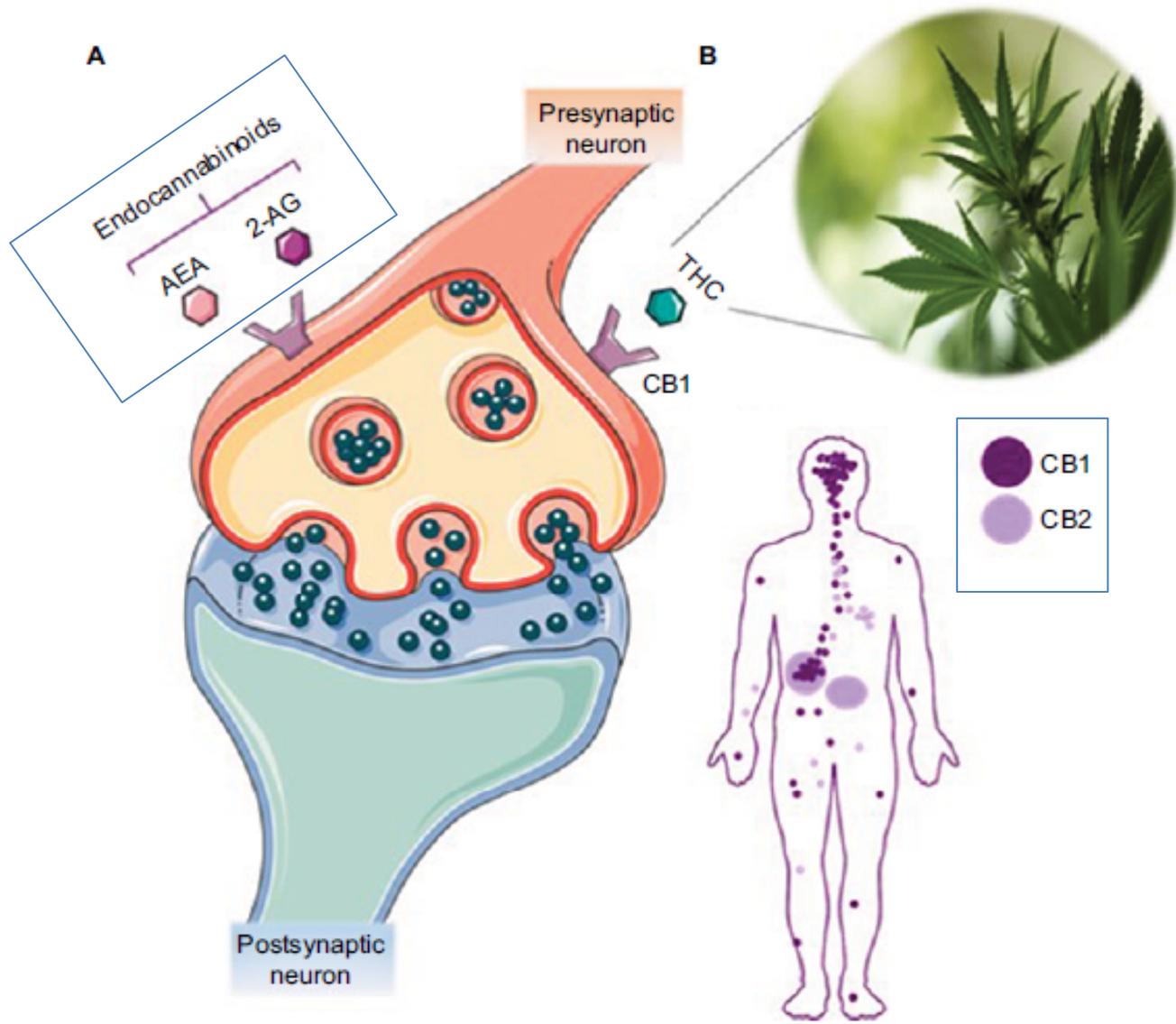
- ✓ Biodisponibilidad VO: reducida por efecto de la acidez gástrica, metabolismo de 1° paso hepático y por su acceso a la circulación enterohepática
- ✓ Alta unión a proteínas plasmáticas
- ✓ Distribución multicompartimental (pulmón, hígado, riñón, corazón, glándula mamaria, placenta, etc)
- ✓ Depósito en tejido graso
- ✓ Semivida de eliminación prolongada

Metabolismo y eliminación

- Metabolismo principalmente hepático.
- 1° enzima involucrada: citocromo P-450 que oxida el Δ^9 - THC a **11-OH THC (mayor potencia)**
- Metabolitos de los cannabinoides son eliminados en forma de ácidos libres o conjugados con ácido glucurónico.
- Eliminación fecal y en menor proporción en orina.
- Pasaje placentario: 10 % de los niveles plasmáticos maternos se alcanzan en el feto.

Sistema cannabinoide endógeno





Ligandos endógenos: anandamida y 2-araquidonilglicerol

- Compuestos derivados de ácidos grasos poliinsaturados (ácido araquidónico)
- No relacionados estructuralmente a los fitocannabinoides
- Sin actividad psicotrópica
- Sintetizados en respuesta a estímulos específicos a partir de un precursor fosfolipídico de la membrana celular
- Anandamida: endocannabinoide más estudiado
 - mayor afinidad por receptores CB1
 - acción a nivel de receptores no cannabinoides

Uso recreativo de la marihuana

- Aspectos epidemiológicos
- Efectos agudos
- Efectos crónicos
 - ❖ Riesgo carcinogénico
 - ❖ Cannabis y salud mental
- Desarrollo de dependencia

Efectos agudos del consumo recreativo

- Dependerán de múltiples factores: dosis, concentración de THC, forma de administración, personalidad y expectativas del usuario, experiencias previas, etc
- Alucinógeno leve, sensación de euforia y relajación, desinhibición semejante al alcohol
- Sequedad en boca y garganta, inyección conjuntival. Aumento del apetito

Estudio nacional en población de 12 a 65 años sobre consumo de sustancias psicoactivas Argentina-2017

- Es la droga ilícita de mayor consumo en el país. El 7,8% de la población declaró su uso en el último año; el 10,7% de los varones y el 5,2% de las mujeres.
- Entre 2010 y 2017, **el consumo creció en todos los grupos de edad, tanto en varones como en mujeres.**
- Son los varones y los jóvenes comprendidos entre los 18 y 24 años los que presentan las mayores tasas de consumo.
- En tanto el 2,7% de los adolescentes de 12 a 17 años consumió marihuana en el último mes.

Adverse Health Effects of Marijuana Use

2014

Nora D. Volkow, M.D., Ruben D. Baler, Ph.D., Wilson M. Compton, M.D., and Susan R.B. Weiss, Ph.D.

Efectos del uso a corto plazo

Alteración de la memoria a corto plazo (aprendizaje y retención de información)

Alteración de la coordinación motora (habilidad para la conducción vehicular)

Alteración del juicio (riesgo de conductas sexuales de riesgo)

En dosis altas: paranoia y psicosis

Efectos del uso a largo plazo (mayores si se inicia en la adolescencia)

Dependencia : 9% usuarios en general; 17% inicio en adolescencia; 25-50% consumo diario

Alteraciones en el desarrollo del SNC

Menor rendimiento escolar

Alteraciones cognitivas (menor CI)

Riesgo aumentado de desórdenes psiquiátricos

Posible rol como “puerta de entrada” al consumo de otras sustancias

Efectos agudos

- EA frecuente: trastorno de ansiedad generalizada (ataque de pánico)
- Psicosis tóxica inducida
 - ❖ Consumo de altas dosis y contenido de THC
 - ❖ Episodio agudo, de inicio durante la intoxicación y remisión en menos de un mes
 - ❖ Presencia de alucinaciones visuales y auditivas

Cannabis y salud mental

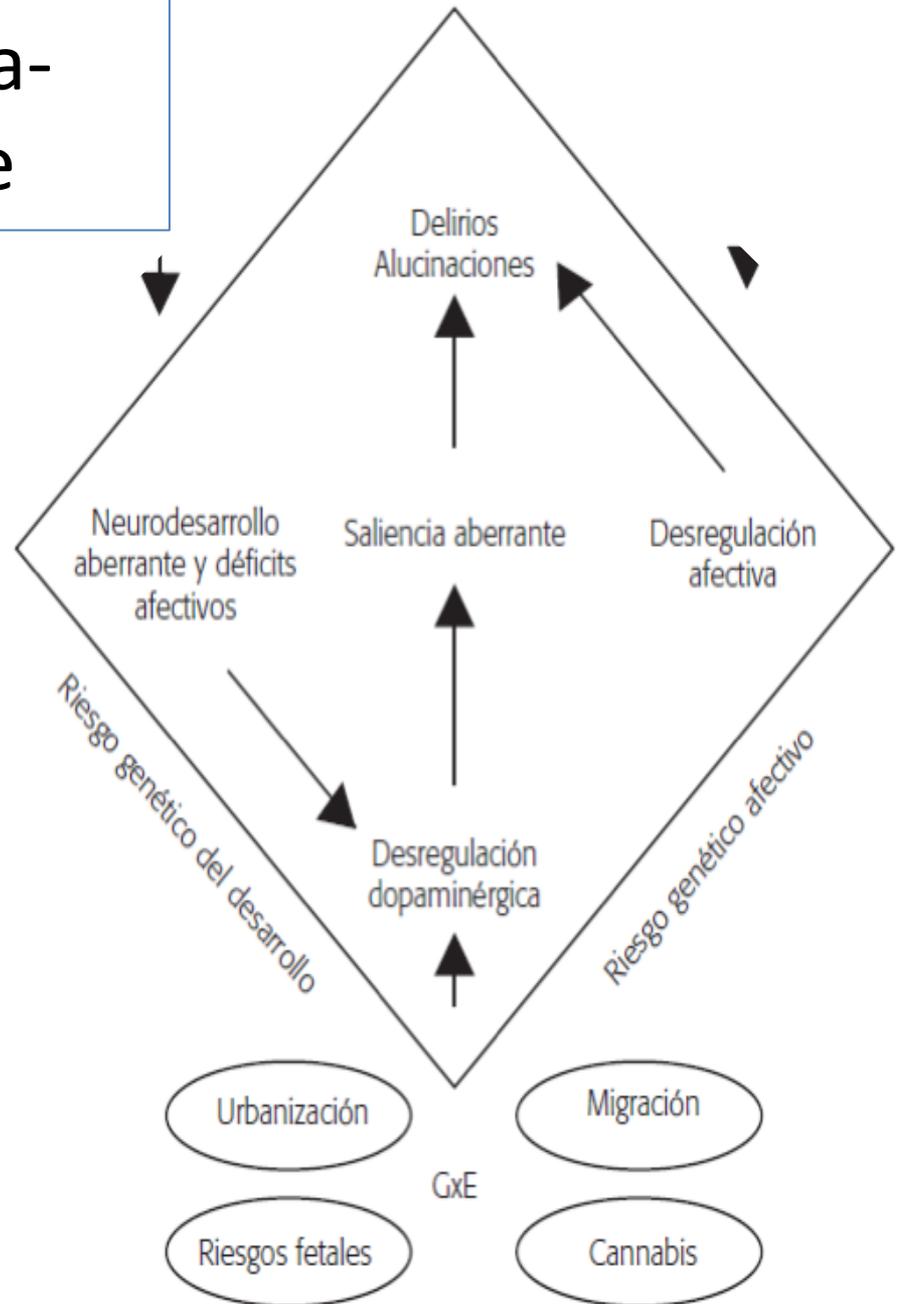
- No se ha hallado una relación de causalidad entre consumo y alteraciones a largo plazo aunque sí parece existir un riesgo para aquellos consumidores habituales con cierta **vulnerabilidad o predisposición**, en quienes el consumo incrementa significativamente los riesgos de presentar trastornos mentales, particularmente psicóticos.

A menor edad de inicio y mayor cantidad y frecuencia de consumo, mayor es la probabilidad de presentar daños

Interacción sustancia-individuo-ambiente

Un modelo de esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados.
Extraída de J Van Os, S Kapur (2009).

VERTEX Rev. Arg. de Psiquiat. 2016,
Vol. XXVII: 452-456



Controversias sobre el síndrome amotivacional

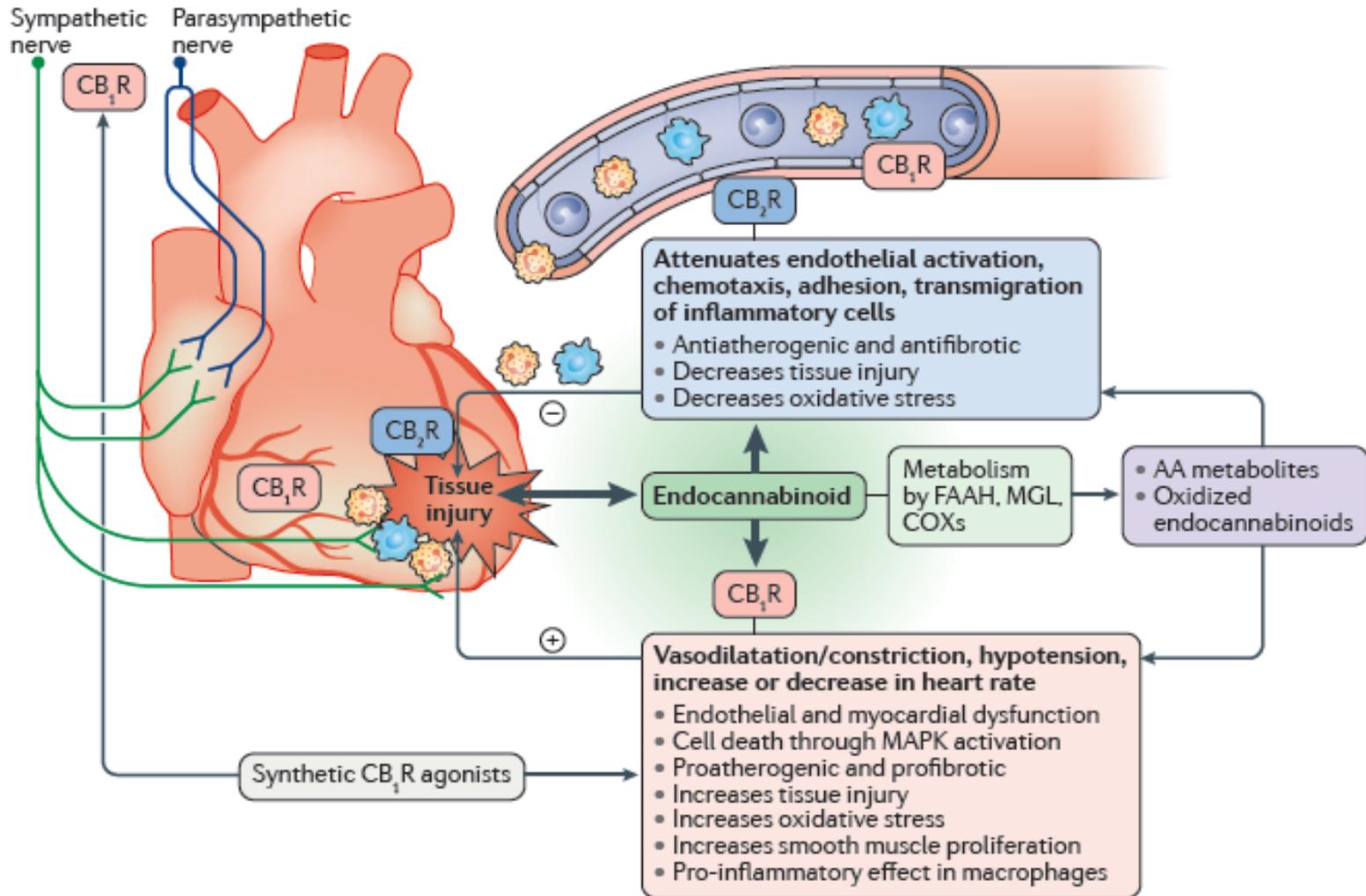
- Uno de las consecuencias más clásicamente asociadas al consumo de cannabis es el síndrome amotivacional (desinterés, la apatía y la indiferencia afectiva a los problemas de concentración, la fatiga y la intolerancia a la frustración).
- La OMS no reconoce la existencia clínica del mismo y tampoco existe consenso sobre su carácter como entidad clínica ni como síntoma derivado del consumo.
- Sugerido como un posible síntoma subclínico de anhedonia derivado del consumo de cannabis, un subproducto de la presencia de un trastorno depresivo, consecuencia de las alteraciones propias de la intoxicación cannábica, o bien estar relacionado con factores de personalidad.
- Por tanto, no existen aún conclusiones claras acerca de este síndrome, pero parece que en su desarrollo podrían mediar múltiples factores socioculturales, alteraciones psicológicas o incluso factores de personalidad.

Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly

Pal Pacher¹, Sabine Steffens², György Haskó³, Thomas H. Schindler⁴ and George Kunos⁵

- ✓ Activación de los receptores CB1 como potenciadores de la enfermedad cardiometabólica
- ✓ Aumento de la FC y TA
- ✓ Hincapié en los efectos opuestos de la actividad a nivel de receptores CB1 y CB2

Efectos fisiopatológicos del sistema endocannabinoide a nivel cardiovascular





Luis Ribeiro¹, Philip W. Ind²

2018



¹Imperial College London Institute of Clinical Sciences, National Heart and Lung Institute, London, UK.

²Respiratory Medicine, Hammersmith Hospital, London, UK.

Marijuana and the lung: hysteria or cause for concern?

- Irritante de la vía aérea con síntomas similares al tabaco (tos, secreciones, falta de aire, etc).
- Mejoría sintomática con el cese del consumo de cannabis, sin aumento del riesgo de bronquitis crónica.
- Reducción de la respuesta inmunitaria pulmonar.

Cannabis y cáncer pulmonar

- Aunque el humo presenta sustancias cancerígenas, no hay evidencia concluyente que demuestre asociación directa.
- Algunos estudios señalan asociación, sin embargo la misma desaparece luego del ajuste con potenciales confundidores tales como tabaquismo.
- Datos epidemiológicos mixtos con evidencia actual limitada.

Cannabis y embarazo

Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis

J K L Gunn,¹ C B Rosales,² K E Center,³ A Nuñez,⁴ S J Gibson,⁵ C Christ,⁶
J E Ehirí⁵

- Mayor riesgo de anemia en el embarazo
- Frecuente uso concomitante de otras sustancias de abuso
- Como riesgo neonatal se evidenció:
 - Bajo peso al nacer
 - Mayor requerimiento de ingreso a Unidades de Cuidados Intensivos

Puntos clave

- Impacto del consumo en poblaciones vulnerables
- Inicio del consumo en etapas críticas del neurodesarrollo
- Percepción de riesgo por parte de la población
- Evidencia científica del rol del cannabis en la aparición o agravamiento de determinadas patologías
- Rol de los profesionales de la salud en informar en base al conocimiento científico

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCION

helenamathius@gmail.com