

CANNABIS, EFECTOS ADVERSOS Y TERAPÉUTICOS

Cannabis, adverse and therapeutic effects

Andrea Meléndez Cruz

DIRECTOR: Francisco Javier Ayesta Ayesta

TRABAJO DE FIN DE GRADO DE ENFERMERÍA

Escuela Universitaria de Enfermería "Casa de Salud Valdecilla"

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Octubre de 2016

ÍNDICE

Resumen	1
<i>Abstract</i>	2
Metodología	3
1. Introducción	5
1.1 Prevalencia del consumo de cannabis	6
1.2 Vías de consumo de cannabis	7
1.3 Farmacología del cannabis	8
1.4 Síntomas agudos derivados de su consumo	10
1.5 Dependencia del cannabis	10
2. Efectos adversos del consumo de cannabis	12
2.1 Psiquiátricos y del Sistema Nervioso Central	12
2.1.1 Ansiedad	13
2.1.2 Depresión	13
2.1.3 Psicosis y esquizofrenia	13
2.1.4 Otras acciones centrales	15
2.2 Otros efectos orgánicos	16
2.2.1 Sistema cardiovascular	16
2.2.2 Sistema respiratorio	16
2.2.3 Efectos oculares	17
2.2.4 Aparato digestivo	17
2.2.5 Embarazo y lactancia	17
2.3 Salud pública y seguridad	18
3. Utilidad terapéutica	19
3.1 Acciones terapéuticas	19
3.1.1 Náuseas y vómitos	19
3.1.2 Esclerosis múltiple	20
3.1.3 Dolor	20
3.2 Potenciales acciones terapéuticas	21
3.2.1 Epilepsia	21
3.2.2 Trastornos alimentarios	21
3.2.3 Glaucoma	21
3.2.4 Neurodegeneración/neuroprotección	22
3.2.5 Cáncer	22
3.2.6 Estrés y ansiedad	23
3.2.7 Somnífero	24
4. Papel de la enfermería	25
5. Conclusión	26
6. Bibliografía	27
7. Anexos	30

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Δ^9 -THC	Δ^9 -Tetrahidrocannabinol
2-AG	2-Araquidonilglicerol
AEA	N-Araquidónico etanolamina
AINES	Antiinflamatorio no esteroideo
CBD	Cannabidiol
CBN	Cannabinol
CBR	Receptores de los cannabinoides
CB ₁ R	Receptores de los cannabinoides de tipo 1
CB ₂ R	Receptores de los cannabinoides de tipo 2
FAAH	Ácido graso amida hidrolasa
MAGL	Monoacilglicerol lipasa
MGL	Metionina gamma-liasa
TRPV1	Receptor vaniloide

RESUMEN

El cannabis es una planta que, aunque en nuestro medio se utiliza con finalidades propiamente recreativas, podría tener aplicaciones terapéuticas. Su principal principio activo es el Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC).

Aunque se da en todas las edades, el consumo en población juvenil es más elevado. El consumo recreativo de cannabis se realiza en mayor medida por vía intrapulmonar (fumada) y, por su alta absorción, es el que más efectos psicotrópicos y adversos produce.

No es una sustancia muy tóxica, pero el consumo regular de cannabis se asocia a un número considerable de efectos adversos, siendo los de tipo psiquiátrico los que más preocupación causan.

Por otro lado, los cannabinoides tienen una gran cantidad de potenciales efectos terapéuticos: Algunos derivados están comercializados para su uso; en otras ocasiones existen mejores productos disponibles; dada la ubicuidad del sistema cannabinoide endógeno y sus múltiples funciones, en la actualidad se está investigando el uso de derivados cannábicos en bastantes otras indicaciones.

ABSTRACT

Even though in our society, the Cannabis plant is mainly used as a recreational substance, it may have also therapeutic properties. The main active principle of the plant is Δ^9 -THC (Δ^9 -Tetrahydrocannabinol).

Cannabis consumption is mainly done through the intrapulmonary route (smoked). Due to its high absorption, this route is the one which produces more psychotropic and adverse effects. Even though all kind of people consume cannabis, adolescents and young person tend to consume it most.

It is not a highly toxic substance. Nevertheless, it may induce a high number of adverse effects when consumed regularly. Those which belong to the psychiatric sphere are most worrisome.

On the other hand, cannabinoids may have a huge amount of potential therapeutic utilities. Some products are already commercialized for their clinical use; in some other cases, better pharmaceutical drugs are available; given the ubiquity and multiplicity of the endogenous cannabinoid system, their use is being investigated for quite different clinical indications.

METODOLOGÍA

La metodología que se ha seguido para realizar este trabajo de investigación ha comenzado por una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos. Para ello, se siguieron una serie de pasos necesarios en cualquier búsqueda de información.

En primer lugar, se eligió el tema sobre el que se iba a desarrollar el trabajo. El tema del cannabis y los beneficios y riesgos asociados a su consumo fue elegido debido, principalmente, a la especialidad del tutor de este trabajo, y en segundo lugar, por interés propio, debido al gran número de personas, sobre todo adolescentes, que consumen cannabis de forma habitual en la actualidad.

El objetivo principal de este trabajo ha sido:

- Analizar los potenciales efectos terapéuticos de los diversos derivados cannábicos y los efectos adversos asociados a su consumo.

Para analizar mejor el objetivo principal se han desarrollado otros objetivos secundarios:

- Definir la influencia de la vía de consumo.
- Definir los principales preparados, terapéuticos o no, existentes.
- Analizar sus efectos en el sistema cannabinoide endógeno y en el resto del organismo.
- Ver cuáles de estos efectos son, o pueden ser, útiles terapéuticamente.
- Ver cuáles de estos efectos son o pueden ser perjudiciales.

En segundo lugar se procedió a la búsqueda de palabras clave mediante los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). Las palabras clave escogidas en este caso, fueron tanto en español como en inglés, utilizando los *Medical Subject Headings* (MeSH) debido a la intención de realizar la búsqueda de artículos en inglés.

Las palabras clave elegidas fueron:

<u>Español</u>	<u>Inglés</u>
Cannabis	Cannabis
Cannabidiol	Cannabidiol
Impactos en la salud	Impacts on health
Uso terapéutico	Therapeutic use
Toxicidad	Toxicity

En tercer lugar, se realizó la búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos, en nuestro caso fueron PubMed, Cuiden y Cochrane, interrelacionando las palabras clave mediante el operador booleano “AND” (Intersección) para afinar más la búsqueda. Además se delimito la búsqueda a artículos que no tuviesen más de 10 años de antigüedad, publicados

tanto en español como en inglés y a aquellos a los que tiene acceso la Universidad de Cantabria y el Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla”.

Una vez recopilada la bibliografía, se procedió a la lectura crítica de los diferentes artículos y al desarrollo del trabajo, que se encuentra dividido en tres capítulos:

El primer capítulo titulado “Introducción”, hace referencia a la prevalencia del consumo de cannabis en la actualidad, las vías de consumo, la farmacología y los síntomas agudos derivados y la dependencia que provoca su consumo.

El segundo capítulo está enfocado a los efectos adversos que tiene el consumo de dicha sustancia. Se han dividido estos efectos en efectos psiquiátricos y efectos médicos u orgánicos.

En el tercer, y último capítulo, se hablará sobre la evidencia científica acerca de la utilidad terapéutica de los derivados cannábicos.

Por último, se presenta la bibliografía siguiendo las normas de Vancouver y utilizando para mayor comodidad el gestor bibliográfico *Refwords*.

1. INTRODUCCIÓN

Los derivados cannábicos que se utilizan para uso recreativo o uso terapéutico provienen de la planta del cáñamo. Existen tres especies o subespecies de esta planta que pueden tener interés terapéutico: *cannabis s. sativa*, *cannabis s. indica* y *cannabis s. ruderalis*¹.

La primera de ellas, puede llegar a medir hasta 5 metros de altura. Su nombre proviene del latín “cultivada”. Estas plantas son altas y con gran cantidad de ramas. Es la más utilizada en todos los ámbitos². Además, contiene una mayor cantidad de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) que de cannabidiol (CBD) por lo que provoca al individuo que la consume una mayor estimulación y efectos psicotrópicos³.

La *cannabis s. indica* puede llegar a medir hasta 2 metros de altura. Es más pequeña que la anterior, aunque más frondosa. Se utiliza habitualmente para producir hachís². En su caso, contiene una mayor cantidad de CBD que de Δ^9 -THC por lo que sus efectos son de tipo sedante³. Al tener una diferencia tan importante entre la cantidad de Δ^9 -THC y CBD, es una especie con gran utilidad para el uso terapéutico de este último cannabinoide, con menor presencia del Δ^9 -THC⁴.

La última subespecie tiene su altura máxima por debajo del metro. Además de ser la más pequeña, es la menos frondosa de las tres. La característica principal que presenta es que al tener bajos niveles de Δ^9 -THC es utilizada para realizar hibridaciones con las anteriores y para conseguir productos aromáticos².



Figura 1. *Cannabis sativa*²

La planta del cannabis es una planta dioica; esto quiere decir que se compone de machos y hembras. La planta que sufre la floración y cogolla; la hembra es la que presenta mayor contenido de Δ^9 -THC y la que más se consume recreativamente¹.

Desde la perspectiva sanitaria, en la actualidad, el uso más frecuente de los derivados cannábicos es el recreativo y en ocasiones el médico². Normalmente, el uso recreativo del cannabis se realiza mediante el consumo de hachís o marihuana.

El hachís es una resina obtenida de la planta, se presenta en forma de placa y para su consumo se debe mezclar con tabaco rubio, calentándolo antes para deshacerlo. La marihuana es un preparado a base de cogollos y hojas secas y trituradas que se fuma directamente o mezclado con tabaco rubio. El hachís contiene habitualmente una concentración mayor de cannabinoídes que la marihuana⁵.

La planta del cannabis tiene otros usos, aparte del recreativo y el médico, como son la fabricación de telas y cuerdas a partir de las fibras vegetales que se encuentran en el estrato externo de la misma. Además, gracias al contenido de 30% en aceites y 25% en proteínas, su semilla es utilizada para la producción de alimentos y cosméticos².

La situación legal del consumo recreativo del cannabis en el mundo está en constante cambio. Solo un país, Uruguay, y cuatro estados de Estados Unidos, junto el Distrito de Columbia, tienen legalizado el consumo recreativo en determinadas circunstancias. En el resto de países, hay algunos que tienen despenalizado el consumo, al menos en ciertos casos, dependiendo de la ley de cada uno de ellos. Adicionalmente, algunos países o estados permiten la prescripción médica de marihuana². Ningún país pone problemas legales al consumo terapéutico de los derivados cannábicos por vía no inhalada, siempre que esté apoyado por la evidencia científica.

1.1 PREVALENCIA DEL CONSUMO DEL CANNABIS

El cannabis es la droga ilegal que más se consume tanto en el panorama nacional como internacional⁶. Aproximadamente, 180 millones de personas en el mundo afirman haberla consumido alguna vez en su vida y 25 millones de personas en Estados Unidos afirman haberla consumido en el último mes⁶.

En el caso de España, el 30,4% de la población de entre 15 y 64 años, afirma haber consumido cannabis alguna vez en la vida, un 9,2% en el último año y un 6,6% en el último mes; en el caso de la población más joven (de 15 a 34 años) los porcentajes son algo más altos (40,2%, 17,0% y 12,2%, respectivamente). El consumo es mayor en los hombres que en las mujeres (12,9% frente a 5,4%), al igual que ocurre con el resto de sustancias ilegales⁷.

El consumo problemático de cannabis se define como aquel en el que un individuo puntúa 4 o más de 4 en el test CAST (ver anexo 1). En España, un 2,2% de la población adulta presenta un consumo problemático de cannabis, siendo de 3,9% en la población de 14 a 18 años. El consumo problemático disminuye con la edad⁷.

En España, el cannabis es la droga ilegal que antes se empieza a consumir¹. El consumo en adolescentes ha disminuido en los últimos años, aunque los individuos que lo utilizan lo hacen de manera más crónica que en el pasado. En España quienes hacen uso del cannabis, principalmente lo consumen mezclado con tabaco (86,5%) y la mayoría prefiere el consumo de marihuana (65,6%) que de hachís (9,0%), mientras que un 25,4% refiere no tiene preferencias⁸.

La media de porros consumidos al día por un consumidor crónico es de 3,2 porros. En el caso de un consumo problemático de cannabis, la media está en 5,2 porros al día por cada individuo. La percepción por parte de los adolescentes españoles de peligrosidad del consumo regular de cannabis es menor que la del tabaco⁸.

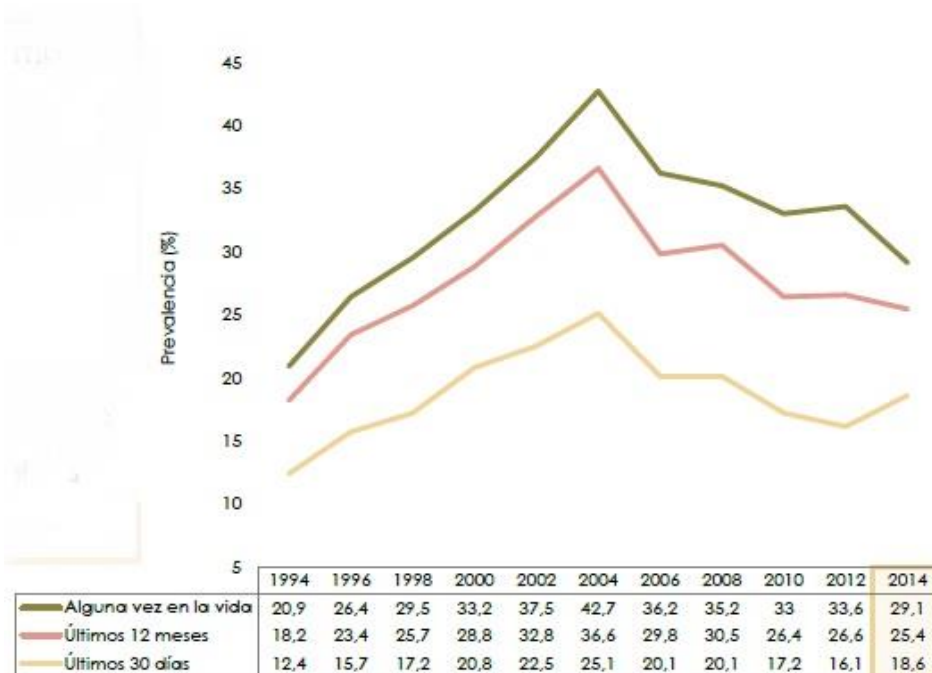


Figura 2. Consumo de cannabis en adolescentes españoles de entre 14 y 18 años⁸.

1.2 VÍAS DE CONSUMO DE CANNABIS

La vía de consumo influye en la cantidad de Δ^9 -THC que se absorbe y en la velocidad en que lo hace. La forma más habitual de consumo de cannabis es vía intrapulmonar (fumada). Esta vía es tan rápida como la intravenosa y el Δ^9 -THC se detecta en sangre solo pocos segundos después de la primera calada. El Δ^9 -THC se absorbe también en la mucosa oral y sublingual y por lo tanto esto puede ayudar a incrementar la cantidad absorbida.¹

Una vez inhalado el humo, los efectos son inmediatos, su máximo es a los 20-30 minutos tras haberlo consumido y el efecto del cannabis puede durar hasta 2-3 horas, por estas razones es la vía de consumo más potente.⁵

Por vía oral su absorción es menor, debido a la destrucción que sufre por medio del jugo gástrico y a la metabolización hepática de primer paso. Además los efectos son más diferidos, aunque más prolongados: el inicio de los efectos sería entre media hora y dos horas tras el consumo y puede durar hasta 6 horas. Además, el efecto que produce es más errático, menos predecible¹.

La vía intravenosa sólo ha sido utilizada para estudios clínicos de investigación. Al no sufrir fenómenos de combustión o de primer paso, los efectos se consiguen con menores dosis. Su farmacocinética es muy similar a la vía intrapulmonar¹.

La administración de THC rectal o mediante parches por vía transdérmica se podría considerar una vía adecuada si se pretende evitar la metabolización hepática de primer paso¹.

El contenido en cannabinoides de cada planta dependen de variaciones en la luz, temperatura, humedad, el tipo de tierra en la cultivación y factores genéticos de la propia planta⁶. Además, el método de administración y la manera en la que se consume la sustancia pueden modificar la biodisponibilidad y la respuesta del organismo a su consumo⁹. Consecuentemente, los efectos varían grandemente según los preparados y el modo de administración.

1.3 FARMACOLOGÍA DEL CANNABIS

La planta del cannabis está formada, al menos, por 545 componentes químicos, de los cuales alrededor de 104 son cannabinoides². Con los avances científicos en el último siglo, se consiguió aislar y sintetizar los principales⁴:

- El Δ^9 -THC, que es la principal sustancia psicoactiva², fue aislado en 1964 y sintetizado en 1971². El Δ^9 -THC es un agonista parcial de los receptores de los cannabinoides tipo 1 (CB_1R) del sistema nervioso central, en los que provoca efectos psicotrópicos, cognitivos y de conducta, y de los receptores de los cannabinoides tipo 2 (CB_2R) del sistema inmune.

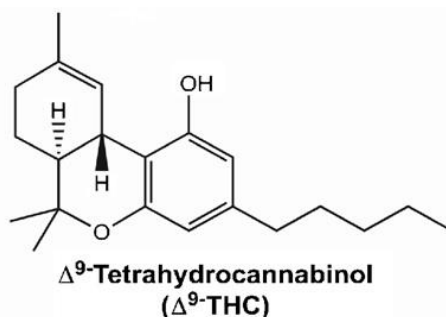


Figura 3. Molécula del Δ^9 -THC⁴

- El CBD es un componente no psicoactivo, que tiene un mayor potencial terapéutico; afecta directamente a los CB_1R y a los CB_2R ², aunque con una menor afinidad que el Δ^9 -THC⁴. Fue aislado en 1940 y sintetizado en 1963². Este cannabinoide tiene una estructura similar al Δ^9 -THC pero la farmacología y las funciones de cada uno de ellos son diferentes. Ejerce un control sobre el calcio intracelular¹⁰ y parece limitar la inflamación y el estrés oxidativo¹¹.

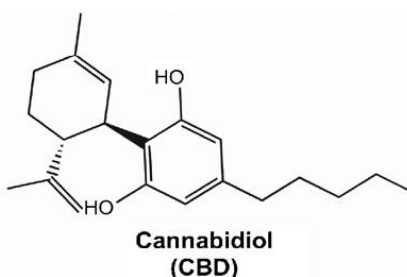


Figura 4. Molécula de cannabidiol⁴

- El cannabinol fue el primer cannabinoide aislado en 1899; tiene funciones psicoactivas muy leves².

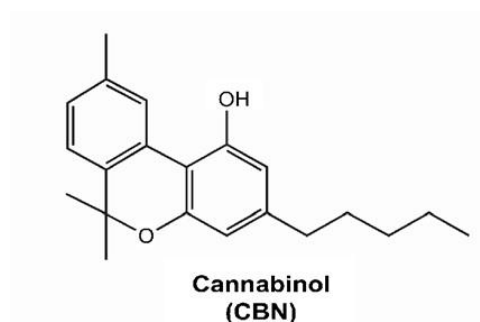


Figura 5. Molécula de cannabinol⁴

El Δ^9 -THC tiene una gran afinidad por los CB₁R¹² que -como puede observarse en la figura 6- se encuentran en áreas de alta densidad de terminales neuronales de diferentes estructuras cerebrales, encargadas de la actividad motora, la coordinación, la memoria a corto plazo, funciones de ejecución, el apetito y la sedación, principalmente en los terminales axónicos del neocórtex, hipocampo, amígdala, ganglios basales, tálamo, hipotálamo, núcleo accumbens, sustancia negra, cerebelo y bulbo raquídeo¹³.

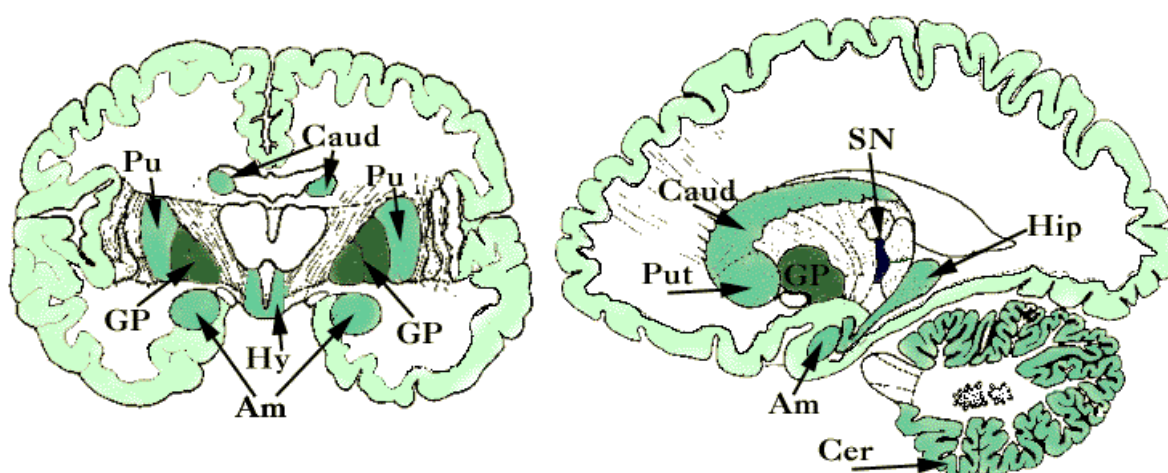


Figura 6. Localización cerebral del receptor CB₁ (Am: amígdala, Cau: Caudado, Cer: cerebelo; GP: globus pallidus, Hip: hipocampo, Hy: hipotálamo, Pu: Putamen, SN: sustancia negra)

El sistema endocannabinoide también contiene CB₂R que se encuentran fundamental, aunque no exclusivamente, en células inmunológicas; hay evidencias de que la actividad de los cannabinoides endógenos y exógenos que afectan a los receptores CB₂R producen cambios en el sistema inmune¹⁴.

La eliminación de los cannabinoides por parte del organismo es muy lenta. Esto se debe a su naturaleza liposoluble que hace que se acumulen en tejido adiposo y no puedan ser metabolizados. Su lenta eliminación hace que puedan ser detectados, en sangre y en orina, semanas después del consumo. El marcador que se utiliza para su reconocimiento en orina es el metabolito 9-carboxi-THC⁵.

1.4 SINTOMAS AGUDOS DERIVADOS DE SU CONSUMO

El principal efecto del cannabis a nivel del sistema nervioso central es una acción depresora, en gran parte, similar a la del alcohol; no obstante, sus efectos dependen del ambiente en el que se produzca su consumo: si su consumo se realiza en un lugar tranquilo, los efectos que produce son apatía y somnolencia; por el contrario si su consumo se realiza en un lugar animado, el efecto, más eufórico, se manifiesta en forma de verborrea, gregarismo y felicidad⁵.

La intoxicación cannábica comienza con un estado de estimulación que se transforma a medida que avanzan los síntomas hacia un estado de relajación. Los efectos más comunes de la intoxicación cannábica son un estado de felicidad que se acompaña de risa fácil y logorrea¹.

Tras su consumo pueden aparecer alucinaciones auditivas, visuales o táctiles, siempre siendo conocedor de la verdadera realidad (son propiamente pseudoalucinaciones). Estos efectos sobre la percepción dejan de percibirse a medida que avanza ésta y disminuyen los niveles cerebrales de cannabinoides y en las últimas fases de la intoxicación se aprecia sedación y la somnolencia profunda y prolongada, bastante similar a la que se observa en la intoxicación alcohólica⁵.

Durante la intoxicación pueden apreciarse también alteración en la coordinación motora, aumento del apetito, taquicardia e inyección conjuntival. En ocasiones, se pueden llegar a dar otros efectos menos comunes como son la blefarosis (descenso del párpado superior), sequedad de boca y descenso, incluso inhibición, de la sudoración⁵.



*Figura 7. Facies característica y ptosis palpebral tras intoxicación por THC
(<http://es.ilovegrowingmarijuana.com/>)*

1.5 DEPENDENCIA DEL CANNABIS

“Un trastorno adictivo, una dependencia, se caracteriza por una disminución en el control sobre el consumo de una sustancia, el cannabis en este caso. Los esfuerzos que se realizan por reducir o eliminar el consumo de esa sustancia fracasan reiteradamente, por lo que en circunstancias precisas se percibe como una necesidad o compulsión hacia su consumo, lo cual origina conductas de búsqueda”⁵.

Por definición, no todo consumidor regular de una sustancia adictiva presenta un trastorno de dependencia, algo que se aprecia con todas las sustancias adictivas, aunque es más relevante en el caso del alcohol y el cannabis. De hecho, con estas dos sustancias la mayor parte de los

consumidores regulares no presentan un trastorno adictivo. Esto no quiere decir que el cannabis no provoque adicción (creencia bastante generalizada)¹⁶, sino que muchos consumidores no son adictos. La evidencia clínica muestra que un pequeño porcentaje de consumidores regulares de cannabis (en torno al 10% dependiendo el patrón de consumo) desarrollan un trastorno adictivo, pudiendo requerir ayuda profesional. En la actualidad las solicitudes de tratamiento por dependencia de cannabis suponen el 10-15% de todas las demandas de sustancias ilegales en España y el 75-80% de las solicitudes en menores de 18 años⁵.

El Δ^9 -THC libera dopamina mesolímbica, fenómeno que es provocado por todas las sustancias que producen una adicción¹⁷. Cara a la presencia de trastornos adictivos debe tenerse en cuenta la asociación existente entre consumo de cannabis y consumo de otras sustancias, ya sean legales, como el alcohol y el tabaco, u otras drogas ilegales¹.

Al igual que ocurre con la administración crónica de muchas otras sustancias, el tratamiento prolongado con Δ^9 -THC o agonistas del CB₁R sintéticos da lugar a tolerancia a la mayor parte de los efectos cardiovasculares y psicológicos de los cannabinoides; ésta es parcialmente cruzada con el alcohol y con otros depresores centrales, pero no con LSD.^{5,15} En los consumidores recreativos las expectativas de tipo cognitivo contribuyen notablemente a los efectos subjetivos; por ello un consumidor experimentado puede percibir efectos con pequeñas dosis, siendo capaz, además, de ejercer un cierto control de la intoxicación⁵.

El cese de consumo de cannabis, no tiene un síndrome de abstinencia como tal; además la mayoría de los pacientes no tienen más síntoma que las propias ganas de consumir de nuevo la sustancia. Sólo aparece alguna sintomatología en grandes consumidores y suele ser poco intensa y relativamente inespecífica: irritabilidad, dificultad para conciliar el sueño y alteraciones del mismo y temblor, remedando en cierta forma a la abstinencia benzodiazepínica⁵. Quienes, desconociendo propiamente lo que es un trastorno adictivo, hipervaloran la presencia de sintomatología de abstinencia, se esfuerzan en encontrar sintomatología de privación, pero ésta realmente suele ser habitualmente inexistente.⁵

2. EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO DE CANNABIS

El índice terapéutico de las preparaciones de cannabis es muy alto; de hecho, no se han descrito muertes atribuibles inequívocamente a sobredosis⁵. Sin embargo, especialmente su consumo crónico, sí que puede originar problemas de salud severos.

2.1 PSIQUIÁTRICOS Y DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El consumo de cannabis se asocia con una mayor presencia de trastornos por consumo de otras sustancias adictivas¹⁸, así como con una mayor prevalencia de sintomatología y patología psiquiátrica¹⁹. Dentro de las reacciones adversas producidas por el consumo regular del derivados cannábicos la sintomatología psiquiátrica asociada al mismo es el mayor campo de preocupación.

Entre los síntomas que aparecen tras el consumo agudo (se ven más en consumidores inexpertos o a altas dosis) están la ansiedad, irritabilidad, inquietud, tristeza, síntomas paranoides y ataques de pánico; todos ellos desaparecen de manera espontánea cuando finaliza la intoxicación. En un modo más extremo, pueden aparecer episodios psicóticos agudos, acompañados de ideas delirantes, alucinaciones, confusión, amnesia, ansiedad y agitación¹.

Los trastornos crónicos relacionados con el consumo de cannabis se recogen en la figura 8 (tomada de una publicación sobre el Cannabis del Plan Nacional sobre Drogas): De ellos sólo se comentarán los de la parte superior, ya que los de la parte inferior son más infrecuentes (*flashbacks*, *trastornos de personalidad*), de dudosa existencia (*síndrome amotivacional*) o son el objeto del consumo (intoxicación). El *delirium* se analiza junto con la psicosis inducida y la esquizofrenia.

Trastornos asociados al consumo de <i>Cannabis</i> • Trastornos de ansiedad • Trastornos depresivos • Psicosis inducida y esquizofrenia
Otros cuadros clínicos relacionados con el consumo de <i>Cannabis</i> • Intoxicación • Delirium • Flashback • "Síndrome amotivacional" o Intoxicación crónica • Trastornos de personalidad

Figura 8. Trastornos psiquiátricos que han sido asociados al consumo de cannabis¹

2.1.1 ANSIEDAD

El consumo de cannabis puede desencadenar, aun en ausencia de psicopatología previa, ataques de pánico. El 20-25% de los usuarios regulares refieren presentar sintomatología ansiosa. Este tipo de reacciones son más frecuentes cuando se consume por vía oral, en la que es más difícil dosificar, y en consumidores no experimentados⁵.

Los consumidores tienen una alta prevalencia de ansiedad y, por otro lado, los individuos que padecen ansiedad tienen altas tasas de consumo de cannabis¹⁹. Un metanálisis²⁰ en el que se analizan 31 estudios de diez países en los que habían participado unas 112.000 personas ambulatorias, ha encontrado una ligera asociación entre consumo actual de cannabis y presencia de trastornos de ansiedad (OR = 1,24; 95%CI: 1,06-1,45), asociación que se mantenía tras eliminar todos los potenciales factores de confusión habituales. Si bien, esto podría interpretarse en parte como que las personas con trastornos de ansiedad pueden usar el cannabis como una forma de automedicación, el hecho de que el consumo basal de cannabis también se asociara con una mayor probabilidad de desarrollar posteriormente trastornos de ansiedad (OR = 1,28; 95%CI: 1,06-1,54), sugiere que esto no es lo más relevante. La edad de inicio en el consumo de cannabis es uno de los factores que más se asocia con la aparición de patología ansiosa (y otras patologías psiquiátricas)¹⁹.

Se ha descrito que el Δ^9 -THC a dosis muy bajas puede producir efectos ansiolíticos y que a dosis altas producen síntomas de ansiedad. A su vez, hay evidencia de que el CBD puede mitigar el efecto del Δ^9 -THC en la ansiedad⁶.

2.1.2 DEPRESIÓN

El consumo actual de cannabis está asociado con la presencia de ansiedad-depresión (OR = 1,68; 95%CI: 1,23-2,31)²⁰. La asociación del consumo de cannabis con depresión se ha observado también en una revisión que analiza 14 estudios con más de 76.000 pacientes en el que se observa que los grandes consumidores de cannabis presentaban una mayor probabilidad de desarrollar patología depresiva (OR: 1,62; 95%CI: 1,21-2,16); el incremento en el resto de los fumadores de cannabis era mucho menor, aunque significativo (OR: 1,17; 95%CI: 1,05-1,30)²¹.

Se han propuesto dos potenciales mecanismos que podrían explicar esta asociación. Podría ser que, actuando a través de los CB₁R, el cannabis regulara la experiencia emocional o podría ser que el consumo de cannabis se relacione con efectos adversos significativos en la vida de estas personas y así aumentar la probabilidad de adquirir la patología. Aparte de esto, el consumo del cannabis podría empeorar la severidad y duración de síntomas maníacos en quienes tienen un diagnóstico bipolar subyacente, quizá a través de cambios en las respuestas dopaminérgicas²².

2.1.3 PSICOSIS Y ESQUIZOFRENIA

Aunque no es frecuente, un solo consumo de cannabis, en ocasiones el primero, puede inducir una psicosis aguda tóxica transitoria, caracterizada por la presencia de alucinaciones paranoides con juicio de realidad intacto⁵. La literatura corrobora que una exposición aguda al cannabis puede inducir psicosis temporal⁶.

Más discutido ha sido en el pasado si parte de estos trastornos acaban haciéndose permanentes. Ya a principios de siglo, Arseneault y cols. concluyeron que el consumo de cannabis podría aumentar al doble el riesgo de padecer esquizofrenia y en cuatro veces el riesgo de sufrir psicosis²³. En la actualidad está fuera de toda duda que el consumo de cannabis se asocia con un mayor riesgo de desarrollar psicosis posteriormente y de que ese riesgo es dosis-dependiente²⁴.

El consumo crónico de cannabis aumenta las posibilidades y puede llegar a desencadenar esquizofrenia en personas predisuestas genéticamente a padecerla. El consumo de cannabis se asocia con una más temprana aparición (2,5-3,0 años antes respecto a los no consumidores) del inicio de la psicosis¹⁴. Es decir, que quienes están expuestos al consumo de cannabis en la adolescencia tienen mayor probabilidad de desarrollar antes la psicosis²⁴.

Esta aceleración en el comienzo del desarrollo de la esquizofrenia se da característicamente en pacientes con un uso continuado, de larga duración, a grandes dosis de cannabis y de comienzo temprano⁶, aunque está también descrito que en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia, los individuos que habían tenido solo consumo de cannabis habían tenido un debut más temprano de la enfermedad²⁵.

La evidencia muestra que cuanto más temprana sea la exposición más temprano será el comienzo de la patología²⁶ y que la relación trastorno psicótico / consumo de cannabis es bidireccional: por un lado, los síntomas psicoactivos tempranos predicen el consumo de cannabis y quienes consumen cannabis tienen mayores tasas de psicosis en sus historias familiares, especialmente si los síntomas psicóticos venían precedidos por el consumo de cannabis²⁷; por otro lado, el temprano consumo de cannabis predice los tempranos síntomas psicoactivos²⁸ y quienes tienen historia familiar de esquizofrenia ven incrementados estos riesgos cuando se consume cannabis²⁹.

Además del consumo de cannabis, otros factores, tanto genéticos como sociales, tienen un gran peso en el desarrollo de la enfermedad y junto con el consumo del cannabis se produce un debut más temprano de la enfermedad^{27, 29}. Entre ellos se encuentran el maltrato infantil, ya que aquellos niños que sufren abuso, ya sea sexual, físico y/o emocional, e incluso aquellos menores que son abandonados tienen tanto más probabilidades de consumir cannabis como, por otro lado, más probabilidades de desarrollar esquizofrenia²⁸. Por ello, las personas con una historia familiar de trastornos psicóticos o una historia de trauma infantil pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar trastornos psicóticos en asociación con los cannabinoides, al igual que lo están quienes presentan determinados polimorfismos en los genes COMT y AKT1²⁴.

Las personas que desarrollan esquizofrenia tras la exposición al cannabis tienden a tener síntomas psicóticos positivos²⁹, menor número de síntomas psicóticos negativos²⁷, bajo déficit cognitivo, un mejor debut de la enfermedad, un comienzo de la enfermedad sin pródromos, una menor duración del tiempo de psicosis no tratada, y menos signos de disfunción neurológica, que los individuos que desarrollan esquizofrenia sin consumo previo de cannabis²⁸.

La relación entre consumo de cannabis y esquizofrenia cumple muchos de los criterios establecidos de causalidad (asociación temporal, dosis-dependencia, plausibilidad biológica, evidencia experimental, consistencia, coherencia), pero no todos. En la actualidad, la evidencia indica que el consumo de cannabis puede ser un componente causal en la aparición de psicosis, algo que exige una consideración seria desde el punto de vista de salud pública²⁴.

2.1.4 OTRAS ACCIONES CENTRALES

El consumo de cannabis origina un aumento del apetito, que da lugar tanto a un mayor número de ingestas posteriores a su consumo como a un aumento de la cantidad ingerida; con el consumo crónico este efecto va disminuyendo. Produce también (ver 3.1) relajación muscular central y acciones antieméticas, reduciendo así las náuseas y vómitos¹.

El consumo de cannabis afecta a la memoria reciente y a la concentración, dando lugar a una disminución de la atención. A nivel cognitivo, se produce un enlentecimiento en la velocidad de reacción, la memoria a corto plazo se ve alterada, hay una incoordinación motora general, problemas de concentración y mayor dificultad para atender a varias cosas a la vez¹.

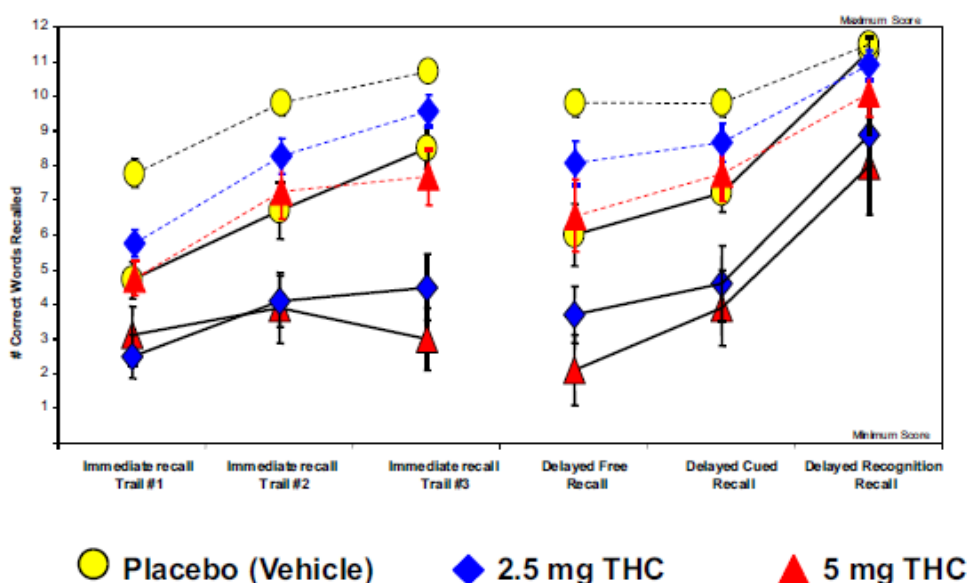


Figura 9. Efecto del THC en la memoria verbal inmediata y diferida (free recall, delayed free recall, delayed cued, recognition recall) en voluntarios sanos (líneas discontinuas) y en pacientes esquizofrénicos (líneas continuas)²⁴.

Aunque se ha postulado que los daños cognitivos tras el consumo diario prolongado de derivados cannábicos podrían ser irreversibles, la evidencia sugiere que estas alteraciones se pueden corregir en un periodo de tiempo breve tras el cese del consumo de la sustancia¹.

Otro efecto común del cannabis es el cansancio y la somnolencia. El hecho de que el consumo de cannabis comience habitualmente en la adolescencia puede afectar al futuro académico de los jóvenes que lo consumen. De hecho, el consumo de cannabis se asocia -aunque esto no implica relación causal- con una mayor probabilidad de tener un fracaso escolar, absentismo, empeoramiento de las calificaciones académicas, y por ende, una mayor dificultad para acceder a estudios universitarios y su posterior abandono¹⁷.

2.2 OTROS EFECTOS ORGÁNICOS

2.2.1 SISTEMA CARDIOVASCULAR

El consumo de cannabis da lugar a taquicardia y, en ocasiones a hipotensión ortostática³⁰. Los efectos cardiovasculares no son fuente de problemas serios de salud en la mayor parte de los consumidores jóvenes y sanos, aunque en ocasiones se han referido efectos cardiovasculares adversos, como infarto de miocardio o accidente cerebro-vascular³¹.

En personas con problemas cardíacos, la exposición al cannabis puede producir un aumento del gasto cardíaco, una disminución de la tolerancia del individuo al esfuerzo y, consecuentemente, un empeoramiento de la salud y un mayor riesgo de eventos adversos serios³¹. Además del incremento del gasto cardíaco, a esto contribuye el aumento de catecolaminas circulantes, unos mayores niveles de carboxihemoglobina y la hipotensión postural³⁰.

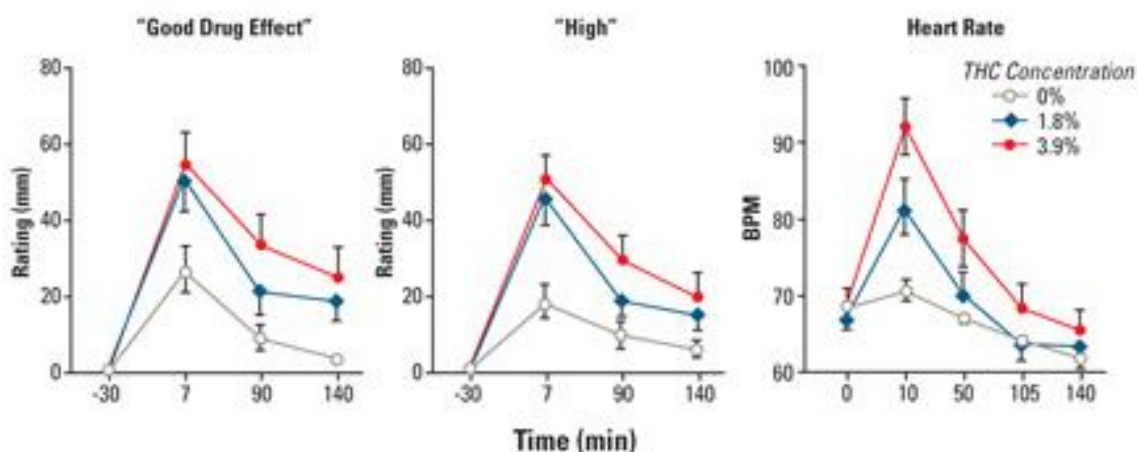


Figura 10. Efecto del THC sobre la frecuencia cardíaca (derecha) y su comparación con los efectos subjetivos (izquierda y centro) (Hart y cols., *Neuropsychopharmacology* 2001; 25:757).

2.2.2. SISTEMA RESPIRATORIO

La forma más habitual de consumir cannabis es por vía intrapulmonar; por ello el sistema respiratorio es uno de los que más se ve afectado⁶. Dado que el consumo de derivados cannábicos va asociado en la mayoría de los casos al consumo de tabaco, los consumidores se exponen al monóxido de carbono que se produce en la combustión y las sustancias cancerígenas que componen el tabaco, por lo que la toxicidad respiratoria de ambas sustancias se suma o se potencia.

El consumo agudo de cannabis por vía intrapulmonar produce un incremento de la inflamación de las grandes vías respiratorias, incrementando la resistencia de éstas al aire y destruyendo tejido pulmonar. Además, un consumo crónico de cannabis deriva en bronquitis crónica, aumento del riesgo de enfisema, inflamación respiratoria crónica y daño en la función respiratoria. Así mismo, el consumo crónico de cannabis también produce un incremento en el riesgo de padecer cáncer de pulmón⁶.

Estos efectos respiratorios son relativamente similares a los que ocasiona el tabaco. El hecho de el consumo de cannabis sea habitualmente menor que el de tabaco (3 porros frente a 20 cigarrillos de media) contribuye a que los efectos sean de menor intensidad; sin embargo, el hecho de que las inspiraciones sean más prolongadas y profundas y de que la marihuana se suele consumir sin filtro da lugar a unos mayores niveles de carboxihemoglobina incrementando más su toxicidad.

2.2.3 EFECTOS OCULARES

El efecto más común, que la población más conoce, son los ojos rojos. Esto se debe a que se produce inyección conjuntival (enrojecimiento de la conjuntiva). También se genera una reducción en la producción de lágrimas y ptosis palpebral (descenso del párpado superior)¹.



Figura 11. Inyección conjuntival tras consumo de cannabis
(<https://www.medicaljane.com/2015/01/06/cannabis-for-the-treatment-of-glaucoma/>).

2.2.4 APARATO DIGESTIVO

El consumo de cannabis produce una disminución en la segregación de fluidos general en el organismo; a nivel digestivo da lugar a una reducción de la producción salivar, que conlleva la sequedad bucal propia del consumo de cannabis, reduce el peristaltismo intestinal y enlentece el vaciado gástrico¹.

2.2.5 EMBARAZO Y LACTANCIA

Al igual que ocurre en el caso del tabaco, el consumo de cannabis da lugar a una disminución del peso del niño al nacer, disminución que se cree que está relacionada más con la inhalación de monóxido de carbono, que dificulta la llegada de suficiente oxígeno al feto, que por el propio hecho de consumir cannabis³².

Algunos estudios epidemiológicos han descrito que la exposición intraútero del bebé al cannabis, que se produce en las madres fumadoras, pueda originar alteraciones neurobiológicas que se manifiesten como alteraciones neuropsiquiátricas durante la adolescencia y edad adulta³³.

Por otra parte, al ser una sustancia liposoluble, el Δ^9 -THC tiene alta afinidad por las grasas. Esto hace que se acumule en la leche materna, ya que es rica en grasas. Por ello, se desaconseja especialmente su consumo durante la lactancia.

2.3 SALUD PÚBLICA Y SEGURIDAD

La combinación de consumo de cannabis y conducción de vehículos de motor da lugar a una serie de eventos adversos con repercusión pública. Hay una alta tasa de accidentes de tráfico producidos por individuos bajo los efectos de esta sustancia: quienes conducen bajo la influencia del cannabis tienen de 2 a 7 veces más probabilidades de estar envueltos en un accidente de coche o moto⁶. El riesgo de accidentabilidad es mayor cuando su consumo se asocia al de otros depresores centrales, como el alcohol, lo cual no es infrecuente.

Otro problema de salud pública asociado a su consumo es la adicción y/o dependencia que su consumo origina. Según se ha apuntado con anterioridad, aproximadamente el 10% de las personas que inician el consumo de cannabis, acabarán desarrollando un trastorno adictivo⁹; este porcentaje es mayor cuando el comienzo es en la adolescencia y en individuos que consumen la sustancia diariamente²⁴. Además, se ha postulado que la exposición temprana a los cannabinoides (y a otras sustancias como la nicotina y el alcohol) podría alterar la reactividad de los circuitos cerebrales de recompensa, produciendo a la larga un incremento de la vulnerabilidad y del abuso a otras sustancias⁶.

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que el consumo frecuente de cannabis suele estar fuertemente asociado a otros determinantes de salud, como son los bajos ingresos económicos, mayores necesidades para la asistencia socioeconómica, el desempleo y la baja satisfacción en la vida, lo cual también aumenta el riesgo de determinadas patologías⁶.

3. UTILIDAD TERAPEUTICA

El cannabis es una sustancia que ha sido utilizada durante miles de años tanto para uso médico como para uso recreativo. En 1854, el *Dispensatory* de Estados Unidos (equivalente a nuestro actual *Vademecum*) refería los beneficios del cannabis en el tratamiento de la neuralgia, la depresión, el dolor, los espasmos musculares, el insomnio y otras enfermedades⁴. Adicionalmente, históricamente ha sido valorado como analgésico, antiinflamatorio, estimulador del apetito, ansiolítico, beneficioso en tratamiento para la epilepsia, el cáncer, patologías por hongos e infecciones bacterianas³⁴.

La planta del cannabis contiene una compleja mezcla de Δ^9 -THC y CBD y, a su vez, de terpenos; todos derivados de un precursor común, el pirofosfato de geranilo. El CBD potencia algunos de los efectos potencialmente beneficiosos del Δ^9 -THC en asociación con este y reduce los efectos psicoactivos³⁵.

3.1 ACCIONES TERAPEÚTICAS

3.1.1 NAUSEAS Y VOMITOS

En estudios experimentales con animales se pudo comprobar la eficacia como antiemético del CP55940, un cannabinoide sintético que imita los efectos del Δ^9 -THC natural, y se vio que su acción es más potente que la del Δ^9 -THC y, por otra parte, también se comprobó que el rimonabant es capaz de revertir tanto los efectos del Δ^9 -THC como los del CP55940. La inhibición del ácido graso amida hidrolasa (FAAH) y del monoacilglicerol lipasa (MAGL, degradación de la enzima 2-AG) produce efectos similares a la activación directa de los receptores de los cannabinoides en el efecto antiemético³⁵.

En la actualidad, su uso para el tratamiento de náuseas y vómitos es la única indicación terapéutica de los cannabinoides y para la que están comercializados en la mayor parte de los países. Análogos sintéticos del Δ^9 -THC son utilizados para reducir las náuseas y vómitos que produce la quimioterapia en pacientes con cáncer.

No suelen utilizarse de manera aislada ni como primera elección, ya que existen mejores compuestos al respecto. Sin embargo, los cannabinoides se usan en los cócteles antieméticos que es necesario emplear para intentar controlar las náuseas y vómitos que se producen en determinados tratamientos de quimioterapia³⁶.

Entre los preparados disponibles se encuentran el **dronabinol** (forma sintética del Δ^9 -THC), la **nabilona** (análogo de los cannabinoides) y el **sativex**, que es un extracto de *Cannabis sativa* que contiene Δ^9 -THC y CBD: el Δ^9 -THC activa los CB₁R y CB₂R, mientras que el CBD puede potenciar los efectos de Δ^9 -THC y modular el receptor TRPV1 (receptor vaniloide); el sativex se emplea como spray sublingual y orofaríngeo^{5,37}.

3.1.2 ESCLEROSIS MULTIPLE

Los estudios en animales muestran que los cannabinoides son capaces de controlar la espasticidad (aumento del tono muscular que entorpece o impide el movimiento de los músculos a los que afecta, debido a alteraciones del sistema nervioso central producidos normalmente por una enfermedad de base). De hecho, en algunos países se han comercializado combinaciones de cannabinoides, THC y cannabidiol en mayor medida, para el tratamiento de la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple³⁵.

En la actualidad, la evidencia apoya el uso de baclofeno, tizanidina y gabapentina como opciones de primera línea. Diazepam o dantrolene se podrían considerar si no hay mejora clínica con los anteriores. Los cannabinoides tienen un efecto positivo cuando se añaden a alguno de los fármacos anteriores cuando hay una pobre respuesta o una mala tolerancia a los fármacos de primera línea.

Sativex®, spray oral que se usa para el tratamiento de la espasticidad, normalmente cuando otros tratamientos orales han fallado, puede contribuir a la mejora de la función motora⁹. Quienes refieren alivio en su dolencia, pueden usarlo durante largos periodos de tiempo sin presentar tolerancia, intoxicación, efectos adversos serios, o disminución del alivio de los síntomas, aunque sí se ha disminuido la cognitiva⁶.

Administrar cannabinoides con un mejor perfil farmacocinético podría producir también estos efectos. Así, en un informe de la Asociación Médica Americana se recoge que fumar cannabis, además de mejorar el dolor neuropático y aumentar el apetito, podría aliviar la espasticidad y el dolor en pacientes con esta dolencia⁶. Del mismo modo, extractos orales de cannabis se han asociado con reducción de la rigidez muscular, alivio del dolor y mejora de la calidad del sueño⁹.

3.1.3 DOLOR

Tanto los endocannabinoides naturales como los sintéticos son capaces de aliviar el dolor en casos de inflamación y dolor neuropático. Este alivio se ha comprobado tanto en dolores agudos como crónicos³⁸.

Aunque este efecto analgésico proviene en su mayor parte de la interacción con el CB₁R, el CB₂R también contribuye en la reducción del dolor³⁵. Los efectos de los cannabinoides exógenos pueden ser amplificados a través del uso de inhibidores del FAAH o metionina gamma-liasa (MGL)³⁵; al bloquear el enzima que metaboliza, aumenta la concentración de cannabinoides y ello amplifica el efecto.

El uso de analgésicos que provienen del cannabis podría contribuir a limitar la toxicidad derivada del uso de los fármacos utilizados para el dolor crónico, los opioides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Sin embargo, actualmente el balance coste-beneficio en antinocicepción no compensa el uso de derivados cannábicos, en parte por sus efectos psicoactivos².

3.2 POTENCIALES ACCIONES TERAPEÚTICAS

3.2.1 EPILEPSIA

Un área en la que el uso de cannabinoides podría tener utilidad terapéutica es en la epilepsia. Ya hacia 1850 se recomendaba el cannabis para la epilepsia, además de para otros usos. En la actualidad no se emplea con este uso, aunque en algún estado de Estados Unidos sí está aprobado su uso como terapia antiepiléptica.

Los metanálisis muestran que existe una baja calidad en los ensayos clínicos que se han realizado. Es posible que el CBD pueda tener algún efecto positivo en la epilepsia; sí que parece que no ocasiona especiales efectos adversos³⁵.

La ausencia de medicaciones eficaces en las epilepsias refractarias (al menos un 20% del total) permite especular sobre la potencial utilidad de los derivados cannábicos, especialmente del CBD, en el tratamiento de los diversos tipos de epilepsia para los que en la actualidad no hay tratamiento útil³⁵.

Numerosos estudios en animales de experimentación señalan que los cannabinoides son eficaces previniendo los ataques epilépticos y reduciendo la mortalidad en estos animales. El CBD es mejor anticonvulsivante que el Δ^9 -THC. Se ha descrito en ratas que la retirada del tratamiento crónico con Δ^9 -THC producía, además de un alto nivel de ansiedad, el restablecimiento de convulsiones⁴.

Son necesarios ensayos clínicos bien diseñados para determinar la posible utilidad de los diversos preparados cannábicos en los distintos trastornos convulsivos y epilépticos.

3.2.2 TRASTORNOS ALIMENTARIOS

La estimulación del apetito es uno de los efectos adversos más comunes del consumo de cannabis. La administración de cualquier anandamida (neurotransmisores que imitan los efectos de los cannabinoides) o de 2-araquidonilglicerol (2-AG, ligando de los CB₁R y CB₂R) también provoca una estimulación del apetito. Al contrario que en el caso anterior, el antagonista rimonabant inhibe el apetito de comida con sacarosa³⁵.

El uso como medicamento del rimonabant fue aprobado en Europa en 2006 como tratamiento principal de la obesidad por síndrome metabólico. Así, se pudo comprobar, bajo controles estrictos en clínicas, que quien consumía esta sustancia presentaba una pérdida tanto de peso como de talla. A pesar de su eficacia se retiró del mercado en 2008 debido a que se asoció su consumo con un aumento de la incidencia de depresión e ideación de suicidio³⁵. Se teme que este efecto adverso sea compartido por otros antagonistas cannabinoides, aunque no hay evidencia inequívoca al respecto.

3.2.3 GLAUCOMA

El glaucoma es una patología que cursa con una elevación de la presión intraocular y que puede producir un daño en la retina, derivando a la larga en ceguera, que es la principal

complicación de esta lesión. La administración de WIN55212-2 tópico en pacientes con patología de glaucoma refractario da lugar a una rápida reducción de la presión intraocular, aun cuando se les haya suprimido previamente cualquier otra medicación³⁹. La misma acción la producen el Δ^9 -THC y resto de cannabinoides.

Debido a la gran variedad de fármacos alternativos disponibles y a los efectos cardiovasculares y centrales de los derivados cannábicos, el uso de cannabinoides para el tratamiento del glaucoma no es actualmente la primera elección³⁵. Así, el mercado de las medicinas procedentes del cannabis para el tratamiento del glaucoma es limitado, debido en gran parte a la naturaleza pasajera de la efectividad de estos medicamentos.

3.2.4 NEURODEGENERACIÓN/NEUROPROTECCIÓN

Hay indicios que sugieren que la explotación del CB₁R Y CB₂R puede ser beneficiosa para una gran variedad de enfermedades neurodegenerativas³⁵.

Así, en pacientes que sufren la enfermedad de Huntington se puede observar una reducción de la expresión del CB₁R en las regiones del cerebro que están destinadas a la función locomotora, mientras que los CB₂R de las células microgliales se reconocen como neuroprotectores para esta enfermedad⁴⁰.

Del mismo modo, en el caso del Parkinson, los pacientes presentan una pérdida de CB₁R en las áreas cerebrales locomotoras aunque está claro que, el hecho de que en el Parkinson se produzca una destrucción general de las células dopaminérgicas quiere decir que se destruye todo lo que las compone, también los CB₁R³⁵.

Los acciones de los CB₁R en los pacientes con patología de Alzheimer son contradictorios: hay quien sugiere que se produce un incremento de CB₁R al comienzo de la enfermedad, en pacientes aún asintomáticos; sin embargo, en otros se afirma que hay una pérdida generalizada de CB₁R alrededor de las placas⁴¹.

Se ha visto que los agonistas cannabinoides son eficaces en algunos modelos de isquemia y derrame cerebral; de hecho, los CB₁R son inducidos tras el derrame cerebral³⁵.

La razón principal de todas estas indicaciones reside en la escasez de sustancias disponibles para tratar estas enfermedades. Por esta razón, cualquier signo de mejora con el cannabis -o con otros productos- no se puede comparar con nada existente.

3.2.5 CANCER

En diversos modelos preclínicos los cannabinoides presentan acción antitumoral. Hay estudios que demuestran que el Δ^9 -THC induce la apoptosis celular (vía de destrucción celular) en células neuronales en transformación, mientras el WIN 55212-2 produce una regresión en los gliomas malignos en roedores, actuando tanto a través del CB₁R como del CB₂R³⁵.

La expresión de los CBR está aumentada en determinados tipos de tumores. Por ejemplo, en casos de existencia de tumores agresivos, los niveles de endocannabinoides y sus receptores se incrementan. Así, el sistema endocanabinoide podría jugar un papel protumoral en algunos o en bastantes casos⁴².

Determinadas funciones de los cannabinoides podrían ser positivas en el tratamiento de algunos tipos de cáncer, ya que, pueden tener un papel de supresión tumoral. Así, una inactivación genética de CB₁R en el caso de carcinoma hereditario de colon incrementa el crecimiento del tumor. De manera similar, en el caso de muchos tumores, sobre todo en estadios de migración e invasión, la MAGL comienza a ser altamente expresada⁴².

Diversos estudios sugieren que la estimulación farmacológica de los CBR es un factor antitumoral para ciertos tipos de cáncer. Se ha descrito que el tratamiento anticancerígeno con cannabinoides para estimular los CBR produce la apoptosis de células cancerígenas, no permite que se produzca una angiogénesis tumoral y bloquea la invasión de la metástasis. El mecanismo que produce para asegurar la muerte de células cancerígenas es la estimulación de la autofagocitosis⁴².

Uno de los factores que podría contribuir al efecto anticancerígeno de los cannabinoides es su capacidad de inhibir la estimulación del factor de crecimiento vascular endotelial, y así privar de vasculación al tumor⁴².

Por último, se ha descrito también la capacidad de los cannabinoides para producir la reducción de la formación de masas tumorales y la de reducir la capacidad de migrar, adherirse e invadir otros tipos de células, por lo que podrían tener también una cierta acción antimetastásica⁴³.

Todos estos efectos están aún en una fase muy preliminar de examen. Es posible que dentro de varios años la alteración de las vías cannabinoides endógenas acabe siendo de utilidad en algunos procesos tumorales. Más discutible es la utilización de agonistas a este respecto.

3.2.6 ESTRÉS Y ANSIEDAD

Hay una frecuente asociación entre el consumo de cannabis y la ansiedad.

El estrés que posteriormente induce ansiedad se asocia con una reducción de los niveles de N-araquidónico etanolamina (AEA) en el sistema nervioso central. Aumentar los cannabinoides endógenos mediante la administración de un inhibidor de la FAAH en un individuo con estrés hace que se produzcan menos efectos ansiogénicos³⁵.

En relación con el estrés postraumático (trastorno mental padecido por quienes han sido expuestos a situaciones de gran estrés, de naturaleza traumática y que puede involucrar daños físicos) hay datos que sugieren que las personas que padecen estrés postraumático pueden ver aliviados sus síntomas -como la calidad del sueño, una disminución en la frecuencia de pesadillas y menor incidencia de insomnio- con el uso de derivados cannábicos, como Δ^9 -THC, aun cuando se compara con una intervención control⁴⁴.

Existen datos que apoyan el CBD tiene efecto positivo en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. En relación con el efecto ansiolítico del CBD se ha descrito que éste se observa a dosis bajas (10 mg/kg), pero no a dosis altas (100 mg/kg). Parte de los efectos podrían ser meramente sintomáticos, ya que el CBD puede reducir el incremento del ritmo del corazón y de la presión sanguínea⁴⁵.

3.2.7 SOMNIFERO

Sedación y somnolencia son dos efectos comunes tras consumir cannabis de manera aguda, algo que parte de los consumidores recreativos refieren buscar. El consumo de cannabis incrementa el tiempo de sueño total en personas que padecen alguna dificultad para mantener el sueño, incluyendo a pacientes con cáncer que sufren de dolor crónico, a las personas que padecen estrés postraumático y a aquellos que padecen de insomnio. Pese a este aumento en el tiempo de sueño total, se puede dar una disminución en la calidad de este⁶.

4. Papel de la enfermería

Podría decirse que las funciones más importantes de la enfermería en este ámbito son la función asistencial y la función docente o preventiva.

La función asistencial es la prestación directa de cuidados y puede ser, tanto de forma autónoma como en colaboración con otros profesionales⁴⁶.

La perspectiva asistencial puede implicar que la enfermera puede ser una herramienta en la deshabituación cannábica de un paciente, en el caso de encontrar a individuos con dependencia hacia la sustancia⁴⁷, o bien puede implicar tratar al paciente con los derivados cannábicos correspondientes a la mejora de su patología⁴⁶.

Desde el punto de vista de la deshabituación cannábica, la enfermera tiene una importante función, ya que es una profesional del equipo multidisciplinar que llevará a cabo la intervención⁴⁷.

Los procedimientos diagnósticos más comunes que realiza la enfermera en el ámbito de la deshabituación cannábica son: la obtención de muestras (orina, sangre, esputos y aire expirado (alcoholimetría)), el registro de constantes vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno), registro de medidas antropométricas (peso, talla, IMC) y la prueba de la tuberculina⁴⁷.

Los procedimientos terapéuticos que lleva a cabo son, entre otros, la administración de fármacos, en el caso de que el paciente precise, ya que en el caso del cannabis no se ha demostrado un tratamiento farmacológico eficaz para el cese del consumo. La intervención de enfermería en este caso debe ser individualizada con el paciente, centrándose en el manejo clínico de los posibles, aunque de extraña aparición, síntomas, con una educación para la salud, una adherencia al tratamiento y prevención de posibles recaídas⁴⁷.

La función docente o preventiva consiste en educar a los consumidores, potenciales consumidores, pacientes, otros profesionales y futuros profesionales. Puede realizarse mediante intervenciones puntuales o sistemáticas, cuya intensidad y contenido variarán según la población diana. El objetivo sería conseguir transmitir una adecuada percepción del riesgo del consumo y de sus consecuencias.

Salvo el caso de algunas especialidades, no es competencia de la mayor parte de los médicos la prescripción de derivados cannábicos con indicaciones terapéuticas. Cuando el personal de enfermería esté autorizado a prescribir medicamentos, su situación pasará a ser similar a la que ocurre en el colectivo médico: la mayor parte no tendrá por qué prescribirlos, aunque sí que entrará dentro de la especialidad de algunas.

5. CONCLUSIÓN

El cannabis es la sustancia ilegal más consumida en nuestro medio, especialmente por la población juvenil y adulto-juvenil.

Aunque el consumo de cannabis presenta una cierta aura de inocuidad, que se debe en parte a la inexistencia de muertes por sobredosis, la evidencia muestra que su consumo no está exento de reacciones adversas graves, especialmente psiquiátricas y sobre todo en las personas más jóvenes.

Sería conveniente, por ello, fomentar intervenciones de educación y de apoyo en el cese del consumo, dirigidas a esta población desde el ámbito de la salud comunitaria. De esta manera, se podría realizar un acercamiento y seguimiento a este grupo y tratar de descender el número de consumidores o, por lo menos, tratar de inculcarles un consumo más responsable a quienes presentan un consumo problemático.

El uso de los cannabinoides con fines terapéuticos es un tema en auge en la actualidad. Frente a usos clínicamente establecidos (como antieméticos o antiespásticos) existen en la actualidad una gran cantidad de líneas de investigación, especialmente en trastornos que en la actualidad no tiene cura o esta es deficiente.

Por último, cabe destacar la importancia que tiene esta planta, aunque sea un arma de doble filo, ya que debemos tener en cuenta tanto su lado beneficioso como perjudicial para la salud.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Plan Nacional sobre Drogas. Cannabis II: Informe de la Comisión Clínica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Madrid, 2009
2. Gould J. The cannabis crop. *Nature*. 2015 Sep 24;525(7570):S2-3.
3. Watson SJ, Benson JA Jr, Joy JE. Marijuana and medicine: assessing the science base: a summary of the 1999 Institute of Medicine report. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Jun;57(6):547-52.
4. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct;12(4):747-68.
5. Ayesta FJ, Rodríguez M, Santamaría J. Trastornos adictivos - Farmacodependencias. En J Flórez (ed), *Farmacología Humana*, 6ª ed, Masson, Barcelona, 2014 , pp: 547-567
6. Sachs J, McGlade E, Yurgelun-Todd D. Safety and Toxicology of Cannabinoids. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct;12(4):735-46.
7. Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES) 2013. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Madrid, 2015.
8. Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES) 2014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Madrid, 2016
9. Benbadis SR, Sanchez-Ramos J, Bozorg A, Giarratano M, Kalidas K, Katzin L, Robertson D, Vu T, Smith A, Zesiewicz T. Medical marijuana in neurology. *Expert Rev Neurother*. 2014 Dec;14(12):1453-65.
10. Drysdale AJ, Ryan D, Pertwee RG, Platt B. Cannabidiol-induced intracellular Ca²⁺ elevations in hippocampal cells. *Neuropharmacology*. 2006 Apr;50(5):621-31.
11. Booz GW. Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2011 Sep 1;51(5):1054-61.
12. McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V, Pertwee RG. Are cannabidiol and $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol*. 2015 Feb;172(3):737-53.
13. Katona I, Freund TF. Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat Med*. 2008 Sep;14(9):923-30.
14. Suárez-Pinilla P, López-Gil J, Crespo-Facorro B. Immune system: a possible nexus between cannabinoids and psychosis. *Brain Behav Immun*. 2014 Aug;40:269-82.
15. Deshpande LS, Blair RE, DeLorenzo RJ. Prolonged cannabinoid exposure alters GABA(A) receptor mediated synaptic function in cultured hippocampal neurons. *Exp Neurol*. 2011 Jun;229(2):264-73.
16. MacDonald K, Pappas K. WHY NOT POT?: A Review of the Brain-based Risks of Cannabis. *Innov Clin Neurosci*. 2016 Apr 1;13(3-4):13-22.

17. Fergusson DM, Boden JM. Cannabis use and later life outcomes. *Addiction*. 2008 Jun;103(6):969-76; discussion 977-8.
18. Blanco C, Hasin DS, Wall MM, Flórez-Salamanca L, Hoertel N, Wang S, Kerridge BT, Olfson M. Cannabis Use and Risk of Psychiatric Disorders: Prospective Evidence From a US National Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry*. 2016 Apr;73(4):388-95.
19. Hanna RC, Perez JM, Ghose S. Cannabis and development of dual diagnoses: A literature review. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2016 Sep 9:1-14. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27612527.
20. Kedzior KK, Laeber LT. A positive association between anxiety disorders and cannabis use or cannabis use disorders in the general population--a meta-analysis of 31 studies. *BMC Psychiatry*. 2014 May 10;14:136.
21. Lev-Ran S, Roerecke M, Le Foll B, George TP, McKenzie K, Rehm J. The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Med*. 2014 Mar;44(4):797-810.
22. Zhang MW, Ho RC. The Cannabis Dilemma: A Review of Its Associated Risks and Clinical Efficacy. *J Addict*. 2015;2015:707596.
23. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*. 2004 Feb;184:110-7.
24. Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. Gone to Pot - A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. *Front Psychiatry*. 2014 May 22;5:54.
25. Schimmelmann BG, Conus P, Cotton SM, Kupferschmid S, Karow A, Schultze-Lutter F, McGorry PD, Lambert M. Cannabis use disorder and age at onset of psychosis--a study in first-episode patients. *Schizophr Res*. 2011 Jun;129(1):52-6.
26. Stefanis NC, Dragovic M, Power BD, Jablensky A, Castle D, Morgan VA. Age at initiation of cannabis use predicts age at onset of psychosis: the 7- to 8-year trend. *Schizophr Bull*. 2013 Mar;39(2):251-4.
27. Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis GD, Pancheri P. Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2002 Apr;252(2):86-92.
28. Manseau MW, Goff DC. Cannabinoids and Schizophrenia: Risks and Therapeutic Potential. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct;12(4):816-24.
29. Arendt M, Mortensen PB, Rosenberg R, Pedersen CB, Waltoft BL. Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Nov;65(11):1269-74.
30. Jones RT. Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol*. 2002 Nov;42(11 Suppl):58S-63S.
31. Schempf AH, Strobino DM. Illicit drug use and adverse birth outcomes: is it drugs or context? *J Urban Health*. 2008 Nov;85(6):858-73.
32. Trezza V, Cuomo V, Vanderschuren LJ. Cannabis and the developing brain: insights from behavior. *Eur J Pharmacol*. 2008 May 13;585(2-3):441-52.
33. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. 2011 Aug;163(7):1344-64.

34. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses*. 2006;66(2):234-46
35. Alexander SP. Therapeutic potential of cannabis-related drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Jan 4;64:157-66.
36. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 12;(11):CD009464.
37. May MB, Glode AE. Dronabinol for chemotherapy-induced nausea and vomiting unresponsive to antiemetics. *Cancer Manag Res*. 2016 May 12;8:49-55.
38. Burston JJ, Woodhams SG. Endocannabinoid system and pain: an introduction. *Proc Nutr Soc*. 2014 Feb;73(1):106-17.
39. Porcella A, Maxia C, Gessa GL, Pani L. The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. *Eur J Neurosci*. 2001 Jan;13(2):409-12.
40. Palazuelos J, Aguado T, Pazos MR, Julien B, Carrasco C, Resel E, Sagredo O, Benito C, Romero J, Azcoitia I, Fernández-Ruiz J, Guzmán M, Galve-Roperh I. Microglial CB2 cannabinoid receptors are neuroprotective in Huntington's disease excitotoxicity. *Brain*. 2009 Nov;132(Pt 11):3152-64.
41. Ramírez BG, Blázquez C, Gómez del Pulgar T, Guzmán M, de Ceballos ML. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J Neurosci*. 2005 Feb 23;25(8):1904-13.
42. Velasco G, Hernández-Tiedra S, Dávila D, Lorente M. The use of cannabinoids as anticancer agents. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Jan 4;64:259-66.
43. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer*. 2012 May 4;12(6):436-44.
44. Johnson MJ, Pierce JD, Mavandadi S, Klaus J, Defelice D, Ingram E, Oslin DW. Mental health symptom severity in cannabis using and non-using Veterans with probable PTSD. *J Affect Disord*. 2016 Jan 15;190:439-42.
45. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct;12(4):825-36.
46. Martín D - Cannabis: Posibilidades Terapéuticas en el Ámbito Enfermero. *Rev. enferm. CyL* Vol 7 - Nº 1, Castilla y León, 2015
47. Servicio de asistencia. Protocolo de intervención de enfermería en los Centros de Atención a las Drogodependencias. Instituto de Adicciones de la Ciudad de Madrid, Madrid, 2015

7. ANEXOS

ANEXO 1. Escala CAST.

CAST

¿Con qué frecuencia te ha ocurrido algo de lo que se describe a continuación en los últimos 12 meses?

Pon una "X" en un cuadrado de cada fila. En total has de poner 6 "X", porque hay 6 filas de cuadrillos.

	Nunca	Raramente	De vez en cuando	Bastante a menudo	Muy a menudo
1. ¿Has fumado <u>Cannabis</u> <u>antes</u> del mediodía?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
2. ¿Has fumado <u>Cannabis</u> estando solo/a?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
3. ¿Has tenido <u>problemas de memoria</u> al fumar <u>Cannabis</u> ?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
4. ¿Te han dicho <u>los amigos o miembros de tu familia</u> que deberías reducir el consumo de <u>Cannabis</u> ?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
5. ¿Has intentado reducir o dejar de consumir <u>Cannabis</u> <u>sin conseguirlo</u> ?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
6. ¿Has tenido problemas <u>debido a tu consumo</u> de <u>Cannabis</u> (disputa, pelea, accidente, mal resultado escolar, etc.)? ¿Cuáles?: //	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐

