



CONSIDERACIONES CLÍNICAS DEL CONSUMO DE CANNABINOIDES

CLINICAL CONSIDERATIONS ON CANNABINOID CONSUMPTION



Roberto Chavarría Bolaños*
Alejandra López Porras*

REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA

Resumen

La droga de abuso se define como aquella que provoca una búsqueda compulsiva, pérdida de control y consecuencias negativas severas al no conseguirla. El cannabis, una de las drogas psicoactivas más comunes en Estados Unidos, tiene una incidencia de consumo del 3.4% en adolescentes y 1.5% en adultos. El DSM-5 añade criterios clínicos para la intoxicación, abstinencia y dependencia del cannabis. La intoxicación puede causar complicaciones vasomotoras, respiratorias y neurológicas. Los síntomas de abstinencia incluyen irritabilidad, ansiedad e insomnio.

El consumo de cannabis también puede estar motivado por el alivio de síntomas de insomnio, dolor y ansiedad, además de condiciones como la depresión y trastornos de ansiedad. El sistema endocannabinoide regula procesos fisiológicos importantes y su alteración puede llevar a deterioro cognitivo, riesgo de esquizofrenia y adicción a otras drogas. Los efectos negativos se atribuyen principalmente al THC, mientras que el CBD tiene algunas propiedades neuroprotectoras.

Palabras claves: Abstinencia, Cannabis, Clínica, Dependencia, Marihuana.

* Médico Especialista en Psiquiatría. Coordinador Postgrado Especialidad Médica de Psiquiatría UCR-CCSS. Email: drchavarriapsiquiatria@gmail.com

* Médico Especialista en Psiquiatría. Coordinadora Servicio de Psiquiatría Hospital CIMA. Email: a.lopezporras@gmail.com



Se define como droga de abuso a aquella que provoque un estado persistente caracterizado por búsqueda compulsiva de la droga, pérdida de control a la hora de limitar su consumo; así como consecuencias severas negativas cuando no se consigue la droga, lo que provoca estados emocionales negativos como ansiedad, depresión e irritabilidad. (Serrano, 2011)(Sidphura, 2011)

En este momento según estadísticas de los Estados Unidos el cannabis se ha convertido en la droga psicoactiva de uso ilícito más común; en aquellos estados donde no esté legalizado su consumo. Por lo general, se registra una incidencia de consumo a 12 meses de un 3.4% en población de menores entre los 12 a 17 años, y 1.5% en mayores de 18 años. De la población adolescente y adulta, el porcentaje de Hispanos con problemas de consumo estriba en 4.1% y 1.2% respectivamente. (American Psychiatric Association, 2013)

Si bien es cierto el consumo de cannabis siempre se ha caracterizado por considerarse como de “una droga de abuso”; fue hasta la descripción del DSM 5 cuando se agregaron los criterios clínicos de intoxicación, abstinencia y dependencia de Cannabis. Además, se han descrito también síndromes agregados al uso de cannabis como el síndrome amotivacional, donde la persona pierde el interés de realizar tareas dirigidas a una meta, lo que ocasiona marcada disfunción en la vida diaria. (American Psychiatric Association, 2013)

Reconocimiento de Intoxicación y Abstinencia al Cannabis

La intoxicación puede reconocerse mediante el análisis de los parámetros biométricos desde el punto de vista vasomotor. En orden de frecuencia, en los servicios de emergencia se atienden más complicaciones producto de la alteración del estado mental (57.7%), seguidos de síntomas sobre el sistema nervioso central y periférico (15.8%), complicaciones de la función respiratoria (15.8%) y función cardíaca (9.5%) (Jouanjus, 2011).

Ante el estado de intoxicación es común reconocer aumento del tono simpático, que se vería reflejado en aumentos subsecuentes de la presión arterial y frecuencia cardíaca. (Bui, 2015). Otras complicaciones que pueden sospecharse son los síntomas respiratorios por broncoconstricción o bronquitis Crónica, alteraciones mentales superiores que podrían manifestarse en cuadros ansiosos o psicosis, alteraciones Neurológicas con crisis convulsivas y eventos cerebrovasculares o anormalidades hidroelectrolíticas (Hipokalemia, Hiperkalemia, Hiponatremia) (Jouanjus, 2011).

Consumidores crónicos de cannabis pueden experimentar efectos residuales y de retirada, abstinencia o inclusive insidia de consumo luego de interrumpir la administración de la droga. Según estadísticas de los Estados Unidos, consumidores asiduos de cannabis que reportan nunca haber abusado de otras



sustancias presentan por lo general más de 3 síntomas distintos en de abstinencia al interrumpir el consumo. Asimismo, 65-70% de los fumadores de Cannabis reportan alivio de sus síntomas de abstinencia una vez se vuelven a exponer a una nueva administración del cannabis (Lee, 2004).

Durante los primeros 28 días de abstinencia, pueden observarse patrones definidos para reconocer los síntomas asociados. En primera etapa se habla de un pico en la severidad de la abstinencia de modo creciente hasta el cuarto día posconsumo. Síntomas comunes relacionados a la fase de abstinencia del cannabis son irritabilidad, agresión, ira, ansiedad, ánimo depresivo, insomnio, inquietud, disminución en el apetito o pérdida de peso. (American Psychiatric Association, 2013) (Lee, 2004)

Motivaciones sobre el consumo de Cannabinoides

El insomnio, el dolor y la ansiedad; son condiciones bien conocidas donde cannabis ejerce su efecto. Esto se conoce desde mediados del siglo XVIII, cuando se hicieron las descripciones originales de analgesia, soporífero e hipnótico en la *Cannabis sativa* por Carlos Linneo. (Russo, 2007)

Cuando se valora al paciente en consumo de cannabis, siempre es bueno considerar que más que un patrón recreacional o adictivo; el consumo mismo responda a la “automedicación” de una patología que podría no estar diagnosticada. Por lo

general un consumidor de cannabis puede tener comorbilidad de un episodio depresivo mayor (11%), trastorno de ansiedad (24%), trastorno bipolar tipo I (13%); trastornos de personalidad como el antisocial (30%), el obsesivo compulsivo (19%) o el paranoide (18%). En los adolescentes; 33% de los que consumen cannabis enmascaran conflictos internos como ansiedad, depresión o estrés postraumático y 60% conflictos externos manifestados mediante trastorno de conducta o déficit atencional e hiperactividad. (American Psychiatric Association, 2013)

Se observa que, a dosis baja, el D9-Tetrahidrocanabinol (THC) puede funcionar como mediador de los efectos analgésicos, antioxidantes, antieméticos y antiinflamatorios sobre el organismo (Savage, 2016). Estas propiedades le han conferido a los compuestos cannabinoides un lugar en el arsenal terapéutico de pacientes con patologías donde el dolor neuropático y la espasticidad son refractarios a la analgesia; como lo son la Esclerosis Múltiple, la Artritis Reumatoide, el SIDA, la Neuropatía secundaria a procesos como la Diabetes o el Cáncer (Russo, 2007)(Borgelt, 2013)(Savage, 2016). Se ha relacionado el efecto analgésico a diversos mecanismos relacionados a áreas nociceptivas con concentraciones elevadas de cannabis, como lo son el área rostral ventromedial de la medula espinal, fibras descendientes de dolor medular, así como



las neuronas relacionadas a la secreción de análogos de prostaglandinas (Borgelt, 2013).

El paciente consumidor de cannabis puede buscar con avidez dicho efecto considerando que tanto la *C. sativa* como su variable sintética Sativex[®] (Nabiximol) tienen inicios de acción y analgesia en periodos de 15 a 40 min (Russo, 2007). Estos efectos parecen ser dependientes de dosis pues concentraciones más altas provocan los ya mencionados efectos ansiógenos, sedativos y de taquicardia sobre los mismos pacientes (Russo, 2007).

Cabe recordar que las alteraciones en el ciclo del sueño también pueden explicar la decisión de algunos pacientes de consumir cannabis como un medio de conciliar el sueño mismo. Específicamente; el estímulo de receptores CB1 con agonistas del THC y el canabidiol (CBD), han provocado disminución en el umbral de inicio Ciclo del Sueño. (García, 2015)

Existen dos mecanismos propuestos que explican la inducción hipnótica facilitadora de cannabis. En primer lugar, los análogos cannabinoides es bien conocido que elevan los niveles de Adenosina en el sistema nervioso central (SNC), por lo que el sueño se estimula. Como segundo mecanismo, se teoriza que la alta concentración de receptores CB1 en hipotálamo lateral provocan una inhibición de este centro de la vigilia, dando por consiguiente estimulación de la parte onírica. Estos mecanismos

explican porque 69.6% de los Adolescentes consumidores reportan mejoría subjetiva en sus patrones de sueño (Babson, 2014).

Vale recalcar que aunque los consumidores de cannabis puedan tener menores dificultades para conciliar el sueño por el inductor hipnótico, dichos consumidores comparten un problema de calidad del sueño muy similar al observado en los pacientes consumidores de Benzodiazepinas. En este caso, estudios de Electroencefalografía (EEG), muestran como la inducción del sueño viene acompañada de disminución de la duración del ciclo del sueño así como de los periodos del sueño REM (movimientos oculares rápidos), lo que ocasiona que el sueño se vuelva menos reparador, la memoria falle en su consolidación onírica y por ende aunque tengan más horas de sueño, el consumidor de THC suele tener periodos de “resaca” al día siguiente, provistos de irritabilidad, hipersomnia y fatigabilidad. (García, 2015)

Con el paso del tiempo, inclusive el paciente va desarrollando tolerancia al efecto onírico del cannabis, lo que provoca que el consumidor necesite de dosis más altas para alcanzar los mismos estados de sueño. El mecanismo de tolerancia explica también las altas recaídas del consumidor de cannabis, considerando que 76% de los pacientes en abstinencia desarrollan insomnio, pesadillas, así como mala consolidación del estado onírico hasta un mes luego de suspender el mismo. No



es de extrañar que 65% de los pacientes que recaen en el consumo refieran que el insomnio de rebote fue el responsable de sus recaídas. (Babson, 2014) (García, 2015)

Neurobiología del Sistema Cannabinoide

El sistema endocannabinoide se compone de una familia de lípidos que funcionan como métodos de señalización; descritos en el SNC desde inicios de la década de 1990. Los principales compuestos endógenos la Anandamida y 2-arachidonoglycerol, los cuales actúan en el encéfalo sobre los receptores CB1 y CB2. (Serrano, 2011)(Sidphura, 2011) Las propiedades de los cannabinoides son complejas, modulando a nivel fisiológico procesos como el dolor y la inflamación, la respuesta inmune, la ingesta alimentaria, la transmisión sináptica, la cognición, la recompensa y la actividad motora (Olière, 2013).

El principal componente psicoactivo del cannabis es el THC, presente en concentraciones variables según la vía de administración y el compuesto cannabinoide sintetizado para el consumo (Olière, 2013) (Battistella, 2014). Inicialmente, se le acuñaban cuatro efectos principales al uso de THC; hipoactividad, catalepsia (pérdida momentánea del tono muscular), hipotermia y analgesia. Se observa que estos efectos eran mediados por la acción sobre el receptor cannabinoide CB1, acción que podía revertirse mediante el uso de su respectivo antagonista. (Serrano, 2011)

De un modo general, una de las preocupaciones del profesional en salud pública es la elevación en concentraciones de THC en las drogas recreativas utilizadas en nuestros días en comparación con los compuestos usados en años anteriores (American Psychiatric Association, 2013). El otro cannabinoide presente en la forma sintética es el CBD, agente conocido modulador de la expresión del THC. (Olière, 2013)

Dentro de la familia de receptores cannabinoides, los dos más importantes y mejor reconocidos son el CB1 y CB2. Los CB1 son los más abundantes y ampliamente distribuidos en el SNC, mediados por proteínas G. La presencia de dichos receptores en el núcleo accumbens, área tegmental ventral, cuerpo estriado y corteza piriforme sugieren que dichos receptores tienen alta importancia en los mecanismos de recompensa como también en los modelos de adicción (Serrano, 2011)(Sidphura, 2011). Otras funciones reguladas por los receptores CB1 son la memoria y motivación relacionadas con las estructuras de amígdala, hipocampo y corteza cerebral, el movimiento relacionado al cerebelo y ganglios basales, así como áreas moduladoras del dolor presentes en la espina dorsal y sustancia gris periacueductal. (Olière, 2013)

Los receptores CB2 se encuentran principalmente en el sistema inmune. Este elemento es de particular importancia en



el SNC pues la microglia es una zona con alta concentración de dichos receptores. Por este motivo, se ha propuesto mediación de los Cannabinoides en la actividad neuro inflamatoria y secreción de citoquinas. (Serano, 2011) (Olière, 2013)

Efectos del Cannabis sobre el Cerebro Humano

La exposición aguda y crónica de cannabis se ha visto relacionada a la aparición del deterioro cognitivo, un riesgo mayor de esquizofrenia y abuso de otras drogas (D'Souza, 2008). Por lo general, pueden encontrarse secuelas macroscópicas como microscópicas en los cerebros y mecanismos neurofisiológicos de pacientes que han sido expuestos a cannabis en fase aguda como también en la crónica.

A nivel macroestructural, se reconoce que el THC actúa principalmente sobre las áreas anatómicas ricas en receptores CB1, al haber estimulación repetida sobre estos receptores se da un proceso de toxicidad dependiente de dosis que puede llegar a afectar a dichas regiones anatómicas (Battistella, 2014) (Crane, 2013). Dentro de la terapéutica en adicciones, se propone que el uso de antagonistas del receptor CB1 pueden funcionar en tanto las respuestas a sustancias de abuso se vean desensibilizadas y por ende las drogas de abuso pierdan el efecto estimulador sobre los receptores. (Olière, 2013)

Dentro de los postulados teóricos, se presupone que la afectación de cada área anatómica específica puede correlacionarse a un síntoma presente en los consumidores habituales de cannabis. Por ejemplo, se ha postulado que la afectación de áreas como la Ínsula y áreas dentro del Lóbulo Frontal, específicamente Corteza Ventromedial y Orbitofrontal pueden generar en el paciente los síntomas de apatía, disfunción ejecutiva y pérdida de iniciativa que se observan en los pacientes consumidores habituales (Battistella, 2014) (Jacobus, 2012). Un elemento importante a considerar es que la degeneración de estas estructuras es más pronunciada en aquellos casos donde la droga comenzó a utilizarse en la adolescencia. (Jacobus, 2012)

Por otra parte, los pacientes consumidores de THC por lo general tienen un 44% de reducción del número de sinapsis presentes en el disminuido volumen hipocampal. (Crane, 2013) El hipocampo se constituye como una de las áreas relacionadas a las tareas de aprendizaje auditivo y verbal como también a la consolidación de la memoria, lo que puede explicar los déficit a nivel mnémicos vistos en poblaciones de consumo crónico de cannabis. Es importante recalcar que las sinapsis no se regeneran hasta luego de 7 meses después de haber dejado el consumo activo de cannabinoides. Se ha demostrado que ante consumo crónico



y sostenido de cannabis se produce deterioro cognitivo demostrable mediante la alteración en escalas de evaluación cognitiva. (Theunissen, 2012)

En cuanto a la reducción de la sustancia gris (masa encefálica); es importante reconocer que existe un proceso de “poda cerebral” fisiológico que ocurre en la adolescencia de todas las personas. En este proceso, se postula que existe una pérdida de sinapsis cerebrales, así como de tejido neuronal en aras de que prevalezcan aquellas conexiones mejor adaptadas y utilizadas por el cerebro adolescente. Por tanto; al igual que como ocurre en la esquizofrenia, se ha postulado que el consumo de cannabinoides en la adolescencia puede acrecentar la pérdida neural provocando un deterioro temprano e irreversible de la función cognitiva (Battistella, 2014).

Otro de los mecanismos microscópicos relacionado al deterioro cognitivo postula que existe interferencia de los compuestos cannabinoides en la síntesis de Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF). El BDNF es una neurotrofina que se relaciona con procesos de génesis, diferenciación, supervivencia y reparación de neuronas en el SNC (D’Souza, 2008). Se ha hipotetizado que los compuestos cannabinoides alteran tanto la expresión genética del BDNF, como su acción a nivel neuronal. La expresión se dice está

afectada por la alteración de la señal extracelular de kinasas reguladoras de la expresión (ERK), y la acción se interrumpe mediante la desactivación de los receptores de Tropomiosin Kinasa B (Trk B), activados por el BDNF (D’Souza, 2004). Estudios de D’Souza lograron demostrar menores concentraciones de BDNF en pacientes consumidores crónicos de cannabis tanto a nivel basal como en periodos inmediatos (menores a 120 minutos) luego del consumo de Cannabis mismo. (D’Souza, 2004)

Los agentes cannabinoides son bien conocidos por su acción sobre el circuito de recompensa. Sobre los receptores CB1, puede observarse que tanto los agentes endógenos como los exógenos pueden dar un estímulo similar a otras drogas de abuso. Tanto en modelos de ratas como en su contraparte humano, se ha podido demostrar que agentes cannabinoides exógenos tienen la propiedad de estimular la secreción dopaminérgica a nivel del núcleo accumbens, estructura bien relacionada al modelo tradicional de adicciones (Serrano, 2011). La estimulación crónica de agentes cannabinoides promueve cambios en núcleo accumbens, corteza prefrontal, y otras estructuras límbicas que permiten las respuestas de dependencia y abstinencia de drogas. (Serrano, 2011)(Sidphura, 2011)

Se ha propuesto la teoría de “la puerta de adicción”, la cual plantea que secundario al consumo de cannabis el paciente es más



vulnerable a adquirir adicción por otros agentes. Esta teoría se ha sustentado en la evidencia de que el consumo crónico de THC induce cambios a nivel epigenético que permiten mayor expresión de los genes que promocionan la síntesis del opioide endógena encefalina. Este elemento toma crucial importancia al considerar que pacientes con niveles más altos de encefalina son más proclives a necesitar de opioides externos para evadir los mecanismos de dolor crónico. No solo esto; también el consumo provoca que el individuo eleve los niveles de cocaína, alcohol u otros opioides exógenos cuando son consumidos de modo concomitante. (Serrano, 2011) (Olière, 2013)

Es curioso reconocer que los principales efectos negativos se han acuñado al THC, por su parte cuando se revisa la función del CBD, se observan funciones un tanto contrarias. Por ejemplo; se le han atribuido al CBD actividades tanto neuro protectoras como favorecedoras en los procesos de noxa cerebral, también se le ha relacionado con efectos ansiolíticos, antipsicóticos como promotores de memoria en la corteza cerebral; por lo que algunos autores buscar maneras en que los agentes cannabinoides tengan mejor expresión de dicho agente (Olière, 2013). Aunque lo anterior pueda ser probable; es necesario aclarar que la administración del CBD también comparte algunos de los cambios degenerativos de la

función cognitiva que se le conocen al THC. (Crane, 2013)

Referencias Bibliográficas

1. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: 509-519.
2. Babson, KA; Bonn-Miller, MO; *Sleep Disturbances: Implications for Cannabis Use, Cannabis Use Cessation, and Cannabis Use Treatment*. Current Addiction Rep (2014); 1: 109-114.
3. Batistella, G; Fornari, E; *Long-Term Effects of Cannabis on Brain Structure*. Neuropsychopharmacology (2014) 39: 2041-2048. Bui, QM; Simpson, S; *Psychiatric and Medical Management of Marijuana Intoxication in the Emergency Department*. Western Journal of Emergency Medicine; 2015. 16(3): 414-417.
4. Borgelt, LM; Franson, KL; *The Pharmacologic and Clinical Effects of Medical Cannabis*. Pharmacotherapy, 2013; 33(2); 195-209.
5. Crane, NA; *Effects of Cannabis on Neurocognitive Functioning: Recent Advances, Neurodevelopmental Influences, and Sex Differences*. Neuropsychol Rev. 2013. Jun; 23(2): 117-137.



6. D'Souza, DC; Perry, E; *Preliminary evidence of cannabinoid effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in humans.* Psychopharmacology. 2009. 202: 569-578.
7. García, AN; Salloum, IM; *Polysomnographic Sleep Disturbances in Nicotine, Caffeine, Alcohol, Cocaine, Opioid and Cannabis Use: A Focused Review.* American Journal of Addictions, 2015; 24: 590-598.
8. Jacobus, J; Glodenberg, D; *Altered cerebral blood flow and neurocognitive correlates in adolescent cannabis users.* Psychopharmacology (2012) 222: 675-684.
9. Jouanjus, E; Leymarie, F; *Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases.* British Journal of Psychopharmacology, 2011. 71(5): 758-765.
10. Lee, D; Schroeder, JR; *Cannabis Withdrawal in Chronic, Frequent Cannabis Smokers during Sustained Abstinence within a Closed Residential Environment.* Am J Addict. 2014. May; 23(3): 234-242.
11. Oliére, S; Jolette-Riopel, A; *Modulation of the endocannabinoid system: vulnerability factor and new treatment target for stimulant action.* Frontiers in Psychiatry, Sept 2013, 4(109): 1-21.
12. Russo, EB; Guy GW; *Cannabis, Pain and Sleep: Lessons from Therapeutic Clinical Habits of Sativex®, a Cannabis-Based Medicine.* Chemistry & Biodiversity. 2007 (4): 1729-1743.
13. Savage, SR; Romero-Sandoval, A; *Cannabis in Pain Treatment: Clinical and Research Considerations.* The Journal of Pain, 2016; 17(6): 658-664.
14. Serrano, A; Parsons, LH; *Endocannabinoid influence in drug reinforcement, dependence and addiction-related behaviors.* Pharmacol Ther; 2011 Dec; 132(3): 215-241.
15. Sidphura, N; Parsons, LH; *Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity and addiction-related behavior.* Neuropharmacology, 2011 Dec; 61(7): 1070-1087.
16. Theunissen, EL; Kauert, GF; *Neurophysiological functioning of occasional and heavy cannabis users during THC intoxication.* Psychopharmacology (Berl), 2012; 220: 341-350.
17. Wilkinson, ST; Radhakrishnan, R; *Impact of Cannabis Use on the Development of Psychotic Disorders.* Curr Addict. Rep., 2015. 1(2): 115-128.