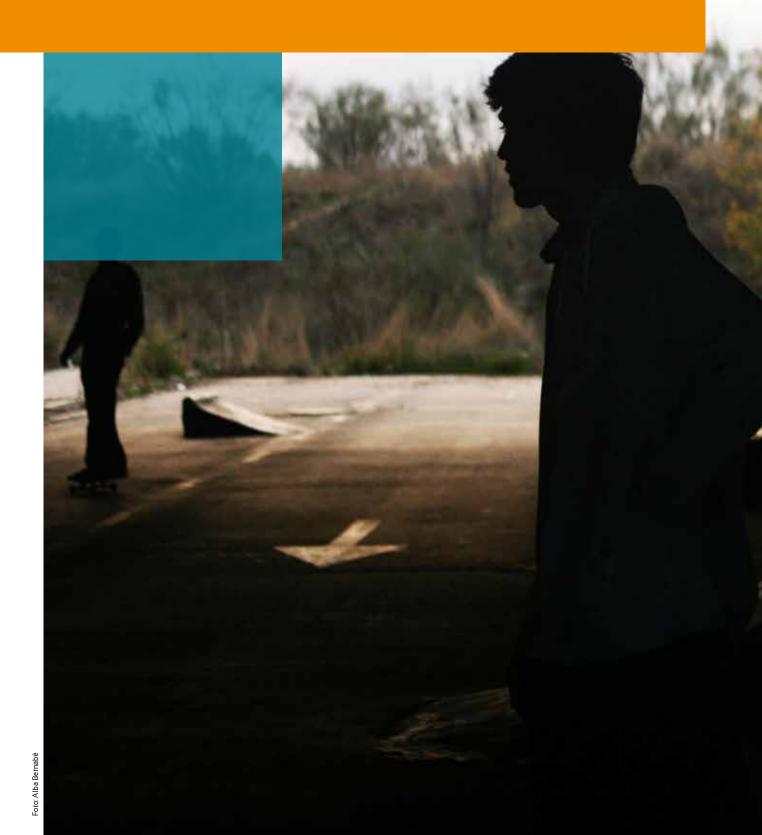
Conferencia





LA ADICCIÓN A CANNABIS Y CANNABINOIDES SINTÉTICOS: BASES BIOLÓGICAS Y REPERCUSIONES SOBRE LA SALUD

Fernando Rodríguez de Fonseca

Doctor en Medicina y Cirugía,
Bioquímica.
Coordinador del área de terapéutica
en Instituto IBIMA, Hospital Regional
Universitario de Málaga.
Profesor titular Facultad de Psicología
de la Universidad Complutense de
Madrid.
Miembro del Comité Científico
European Monitoring center for Drugs
and Drug Addiction

INTRODUCCIÓN: EL CANNABIS COMO DROGA DE ABUSO. LA DIMENSIÓN DEL PROBLEMA

Los preparados del *cannabis sativa* constituyen la droga ilegal más extendida en Europa. Si consideramos que las incautaciones de estos preparados en la Unión Europea superan las 7.200 toneladas anuales nos podemos hacer una idea de la dimensión de su tráfico y utilización. Más de 78 millones de europeos reconocen haberlos utilizado en algún momento de su vida, y de ellos, más de 12 millones lo han hecho en el último mes. Teniendo en cuenta que en España el 17,2% de la población entre 15 y 24 años reconoce haber consumido cannabis en el último mes, podremos dar una correcta dimensión al problema social que supone el tráfico y consumo de esta droga ilegal. Hoy por hoy, y en número de pacientes, la adicción a *cannabis* supone el principal motivo de atención sanitaria por una droga de abuso ilegal en la Unión Europea (EMCDDA: *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, 2015).

NEUROFARMACOLOGÍA DEL CANNABIS, CANNABINOIDES: SUS RECEPTORES, LOS LIGANDOS ENDÓGENOS Y LAS NUEVAS DROGAS

Pese a ser la droga ilegal más consumida no fue hasta finales de los años 60 cuando se describen por primera vez los compuestos psicoactivos del cannabis sativa, denominados genéricamente cannabinoides. De entre ellos, destacan el tetrahidrocannabinol (THC), el cannabinol y el cannabidiol (Mechoulam, 1970). En el año 1988, se describió la existencia en el cerebro de un receptor que era activable por cannabinoides naturales como el THC (Devane, y col. 1988). Este receptor presentaba una serie de características únicas, entre las que cabía destacar su presencia extraordinariamente densa en los terminales axónicos de las neuronas de proyección cerebrales. A diferencia de los receptores para opiáceos, este receptor no se expresaba en las zonas del cerebro que controlan las funciones vitales, lo que explicaría la baja toxicidad cardiorrespiratoria del cannabis (Matsuda y col., 1990). El receptor CB1 es el receptor metabotrópico más abundante en el cerebro, y se acompaña en el organismo de un segundo receptor, denominado receptor CB2, expresado también en múltiples tejidos periféricos, sistema inmunológico y, en menor medida, en neuronas (Gonga et ál., 2006). La presencia de receptores para cannabinoides naturales indicaba la existencia de ligandos endógenos. La búsqueda de dichos ligandos condujo al hallazgo de dos derivados del ácido araquidónico, la anandamida, y el 2-araquidonilglicerol (Devane et ál., 1992; Piomelli, 2003). Estos dos compuestos, los endocannabinoides endógenos, se forman y degradan por vía enzimática y constituyen un sistema de comunicación intercelular fundamental para la vida. Entre otras funciones, participan en la regulación de la bioenergética celular, la regulación de la transmisión sináptica, la plasticidad neuronal, y por tanto la regulación de múltiples funciones cognitivas. Por ejemplo, pueden actuar como mensajeros retrógrados que, al inhibir la actividad presináptica y modificar la despolarización postsináptica, contribuyen al establecimiento de fenómenos de plasticidad bioeléctrica, cruciales para el aprendizaje y las memorias aversivas (Marsicano et ál., 2002; Piomelli, 2003).

3. ADICCIÓN Y CONSECUENCIAS MEDICAS DEL USO DE CANNABIS

El THC, como principal componente psicoactivo del cannabis, posee todas las propiedades características de las drogas de abuso. Es capaz de activar el sistema de recompensa, incrementando la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, la principal estación de procesamiento del aprendizaje asociativo mediado por experiencias placenteras. El THC también es capaz de modular los circuitos emocionales y de respuesta a estrés, incluyendo los circuitos que desde la amígdala y el hipotálamo utilizan el neurotransmisor la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y que regulan la respuesta emocional adaptativa a las drogas de abuso. El THC también es capaz de modular las funciones ejecutivas y la toma de decisiones actuando en la corteza prefrontal. Todas estas acciones son dependientes del receptor cannabinoide CBI (Maldonado et ál., 2006; Rodríguez de Fonseca et ál., 1997). Debido a este perfil farmacológico que poseen los principios activos del cannabis, los animales y los humanos se auto-administran cannabinoides psicoactivos, y desarrollan tolerancia y dependencia tras su consumo crónico. Esta tolerancia y dependencia se produce a través de fenómenos adaptativos celulares idénticos a los que se producen tras la estimulación de los receptores opioides con morfina. La estimulación crónica del receptor CB1 induce su desensibilización, así como fenómenos adaptativos en la cadena de segundos mensajeros regulados por el receptor CB1. Sin embargo, estos fenómenos no conducen a un síndrome de abstinencia espontáneo cuando se deja de consumir cannabis, debido a la larga vida media de los cannabinoides naturales. Los cannabinoides son compuestos que por su naturaleza lipídica se almacenan en tejidos grasos y su vida media en el organismo es cercana a un mes, lo que impide la presentación de un síndrome de abstinencia intenso como el del alcohol o los opiáceos, de vida media muy corta. Sin embargo, el incremento de potencia de los preparados de la planta, la disminución del antagonista natural cannabidiol en las nuevas variedades y el uso de spice han llevado a un incremento en la presentación de síntomas de abstinencia cada vez más intensos.





Los efectos sobre la salud derivados del consumo de preparados del *cannabis* siguen siendo el sujeto de un debate social sesgado por las consideraciones sobre su situación legal. Esta situación ha dificultado del desarrollo de estudios sobre las consecuencias médicas (fundamentalmente neurobiológicas) derivadas de su consumo crónico. Las principales consecuencias medicas del consumo intensivo de cannabis se muestran en la tabla 1.

"El THC, como principal componente psicoactivo del cannabis, posee todas las propiedades características de las drogas de abuso".

TOXICIDAD AGUDA DEL CANNABIS

El consumo de cannabis no está asociado a mortalidad directa. La ausencia de receptores cannabinoides en las neuronas del tronco encefálico que controlan las funciones vitales explica este hecho. Sin embargo, el consumo de cannabis, y en especial de cannabinoides sintéticos, está asociado a un mayor número de efectos adversos, en especial psiquiátricos (sobre todo los relacionados con ansiedad y ataque de pánico), que supusieron cerca del 18% de los casos (Joaunjus, y col 2011), así como de siniestralidad por accidentes (Barrio, y col. 2012). En la aparición de efectos agudos del cannabis tiene una gran relevancia el cambio que se ha producido en el cultivo de la planta. La consecución de variedades de cannabis con un alto contenido en THC y un bajo contenido en cannabidiol, como las variedades de cultivos indoor, han incrementado el número de urgencias derivadas del consumo agudo de cannabis (Joanjus et ál., 2011). El cannabidiol es un cannabinoide no psicotrópico presente en la planta y que actúa como un antagonista neutro del receptor CBI, provocando respuestas farmacológicas opuestas a las del THC, en especial en test de psicoactividad. La disminución de la cantidad de este cannabinoide y el incremento en el THC en las variedades puede estar detrás del incremento en reacciones adversas a los preparados del cannabis que se ha observado recientemente.

EXPOSICIÓN CRÓNICA A CANNABIS CANNABIS Y PSICOPATOLOGÍA

El verdadero problema del cannabis como droga de abuso deriva de los efectos que puede ejercer sobre el sistema nervioso central a largo plazo. Estas acciones son mucho más relevantes si consideramos los momentos críticos del desarrollo cerebral, en los que los fenómenos de plasticidad y reorganización cerebral pueden conducir a fenotipos alterados silenciosos, como ocurriría en la adolescencia. Los efectos principales son: A) Trastornos psicóticos: tema sujeto a gran debate, en el que estudios de metanálisis (Moore, y colaboradores 2007) demostraron que el consumo de cannabis causaba trastornos psicóticos, incrementando el riesgo en un 40% en consumidores ocasionales y hasta un 109% en los consumidores crónicos. B) Trastornos del estado de ánimo: el sistema cannabinoide endógeno actúa como un potente ansiolítico al limitar la activación de circuitos amígdalofugales implicadas en las respuestas de miedo condicionado y ansiedad. Este proceso se ve alterado por el consumo de cannabis, que se asocia a una mayor prevalencia a los trastornos del estado de ánimo inducidos, aunque la asociación no es tan fuerte como en el caso de los trastornos psicóticos, pero sí muy relevante en consumidores jóvenes, especialmente de sexo femenino. C) Cognición y funciones ejecutivas: La exposición aguda y crónica a cannabis produce cambios relevantes en las funciones cognitivas. Desde la coordinación motora hasta las tareas ejecutivas más complejas como las capacidades de planificación, organización, resolución de problemas, toma de decisiones y control del procesamiento emocional. Estos déficit dependen de la dosis, tiempo desde el último consumo, edad de inicio y duración del mismo (Crean et ál., 2011). El impacto del cannabis sobre las funciones ejecutivas, en especial en adolescentes, puede provocar un deterioro en las capacidades no solo de aprendizaje, sino de interacción social, lo que puede provocar un desplazamiento social que facilita el mantenimiento del consumo y un avance hacia la marginación. Otro efecto sobre cognición atañe a la memoria. La inhibición de la memoria reciente por los principios activos del cannabis se debe a la presencia de receptores para cannabinoides en las neuronas de proyección del hipocampo. El grupo de investigación de Marsicano en Burdeos (2002) pudo demostrar que el sistema cannabinoide es esencial para la extinción rápida de memorias aversivas, algo fundamental para el ajuste correcto de los aprendizajes estímulo-respuesta.

"LOS EFECTOS SOBRE
LA SALUD DERIVADOS
DEL CONSUMO DE
PREPARADOS DEL
CANNABIS SIGUEN
SIENDO EL SUJETO DE
UN DEBATE SOCIAL
SESGADO POR LAS
CONSIDERACIONES
SOBRE SU SITUACIÓN
LEGAL".

CONCLUSIONES

- Los principios activos del cannabis actúan a través de un sistema de señalización endógeno implicado en desarrollo y plasticidad cerebral.
- La estimulación crónica de este sistema endógeno puede inducir no solo dependencia / adicción sino también derivar en consecuencias neurobiológicas que tienen repercusión clínica.
- 3. Las principales consecuencias clínicas son, por un lado, el incremento en la aparición de psicopatología relacionado o no con el consumo de cannabis (tanto de trastornos del estado de ánimo, como de ansiedad y psicóticos) y por otro, alteraciones en los procesos cognitivos (memoria, atención, toma de decisiones, asunción de riesgos, control de impulsos).
- 4. Las consecuencias clínicas del consumo de cannabis son más graves si el consumo se realiza en la adolescencia.
- Álgunos de estos efectos son permanentes y suponen un desafío para los sistemas sanitarios dada la elevada prevalencia del consumo de cannabis en nuestro medio.



Tabla 1. Principales efectos secundarios derivados del consumo de preparados de *cannabis sativa* en humanos para los que hay evidencia científica contrastada.

CONSECUENCIA NEUROBIOLÓGICA	EDAD DE INICIO DEL CONSUMO FIN DEL ESTUDIO	FRECUENCIA DE CONSUMO	REFERENCIA
Depresión y ansiedad	15-22	Más de l/semana	Patton y col., 2002
Depresión y ansiedad	> 15	Al menos una vez	Fernández y col., 2010
Psicosis	> 16	Al menos una vez	Moore y col., 2007
Psicosis	> 16	Más de l/semana	Moore y col., 2007
Consumo de otras sustancias	15-21	Al menos 50 veces	Fergusson y col., 2000
Alteraciones en funciones ejecutivas	16-20	14 veces al mes	Solowij y col., 2011
Alteraciones en funciones ejecutivas	15-21	Más de 200 veces	Crean y col.,2011
Alteraciones en memoria	13-19	Más de 200 veces	Jager y col., 2010
Síntomas de abstinencia a cannabis	>18	Más de 100 veces	Levin y col., 2010

No se incluye la presencia de comorbilidad psiquiátrica, es decir, los trastornos psiquiátricos no-inducidos por el *cannabis*, presentes en consumidores de cannabis. Las funciones ejecutivas corresponden a atención, concentración, toma de decisiones, inhibición, impulsividad, memoria de trabajo y fluidez verbal.

BIBLIOGRAFÍA

- Barrio, G., Jiménez-Mejías, E., Pulido, J., Lardelli-Claret, P., Bravo, M.J., de la Fuente, L. (2012). Association between cannabis use and non-traffic injuries. Accident Analysis & Prevention, 47, 172-6.
- Devane, W.A., Dysarz, F.A. 3rd, Johnson, M.R., Melvin, L.S., Howlett, A.C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacolog*, 34, 605-13.
- Devane, W.A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R.G., Stevenson, L.A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., Mechoulam, R. (1992).
 Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science, 258, 1946-9.
- Fergusson, D.M., Horwood, L.J.(2000) Does cannabis use encourage other forms of illicit drug use? Addiction, 95, 505-20.
- Fernández-Artamendi, S., Fernández-Hermida, J.R., Secades-Villa, R., García-Portilla, P. (2011). Cannabis and mental health. Actas Españolas de Psiquiatría, 39, 180-90.
- Fernandez-Espejo, E., Viveros, M.P., Núñez, L., Ellenbroek, B.A., Rodriguez de Fonseca, F. (2009). Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology*, 206, (4) 531-49.
- Giuffrida, A.; Parsons, LH.; Kerr, TM.; de Fonseca, FR.; Navarro, M.; Piomelli, D. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. Nature Neuroscience. 2, 358-363.
- Gonga JP.; Onaivia ES.; Ishiguroa H.; Liua QR.; Tagliaferroc PA.; Bruscoc A.; Uhla GR.; (2006). Cannabinoid CB2receptors: Immunohistochemicallocalization in ratbrain. BrainResearch, 1071,(1), 10–23
- Jager, G., Block, R.I., Luijten, M., Ramsey, N.F. (2010). Cannabis use and memory brain function in adolescent boys: a cross-sectional multicenter functional magnetic resonance imaging study. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*, 49, 561-72.
- Levin, K.H., Copersino, M.L., Heishman, S.J., Liu, F., Kelly, D.L., Boggs, D.L., Gorelick, D.A.(2010). Cannabis withdrawal symptoms in non-treatment-seeking adult cannabis smokers. Drug and Alcohol Dependence, 111, 120-7.
- Maldonado, R., Rodriguez de Fonseca, F. (2002). Cannabinoid addiction: behavioral models and neural correlates. The Journalof Neuroscience, 22 (9), 3326-3321.
- Maldonado, R., Valverde, O., Berrendero, F. (2006). Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. Trends in Neurosciences, 29
 (4), 225-32.
- Marsicano, G., Wotjak, C.T., Azad, S.C., Bisogno, T., Rammes. G., Cascio, G., Hermann, H., Tang, J., Hofmann, C., Zieglgänsberger, W., Di Marzo, V., Lutz, B. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*, 418, 530-534.
- Matsuda L.A., Lolait, S.J., Brownstein, M.J., Young, A.C., Bonner, T.I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned DNA. Nature, 346, 561-4.
- Mechoulam, R. (1970). Marihuana chemistry. Science, 168,1159-66.
- Moore, T.H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T.R., Jones, P.B., Burke, M., Lewis, G. (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. Lancet, 370, 319-28.
- Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (2015). El problema de la Drogodependencia en Europa. Informe Anual 2015.
 Oficina de Publicaciones de la Unión Europea. Luxemburgo.
- Patton, G.C., Coffey, C., Carlin, J.B. (2002). Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. British Medical Journal, 325, 1195-8.
- Piomelli, D. (2003) The molecular logic of endocannabinoidsignalling. Nature Reviews of Neuroscience, 4,(11), 873-84.
- Rodríguez de Fonseca, F., Carrera, M.R., Navarro, M., Koob, G.F., Weiss, F. (1997). Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. Science, 276, 2050-4.
- Rodríguez de Fonseca, F., Del Arco, I., Bermudez-Silva, F.J., Bilbao, A., Cippitelli, A., Navarro, M. (2005). The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. Alcohol and Alcoholism, 40, 2-14.
- Solowij, N., Jones, K.A., Rozman, M.E., Davis, S.M., Ciarrochi, J., Heaven, P.C., Lubman, D.I., Yücel, M. (2011). Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. Psychopharmacology, 216, (1), 131-44.