



# La MARIHUANA

Alejandra E. Ruiz Contreras y Óscar Prospero García



La marihuana provoca una serie de cambios en múltiples sistemas neuroquímicos, lo que hace que el cerebro adicto a esta sustancia funcione de modo distinto a un cerebro no adicto. Entre otros daños, la *Cannabis sativa* deteriora funciones cognitivas al provocar que el cerebro procese más lentamente la información que percibe del medio ambiente; esta disminución de la inteligencia puede persistir aun en estados de abstinencia.

## Introducción

La marihuana o *Cannabis sativa* es una planta con propiedades psicoactivas, y la droga ilegal más consumida en el mundo. Globalmente, existen entre 119 y 224 millones de consumidores. En México su consumo se duplicó entre 2002 y 2011, de 0.6 a 1.25% de la población, y es posible que aumente a consecuencia de la potencial legalización de la misma.

Una gran proporción (55.7%) de las personas que han fumado *Cannabis* alguna vez en su vida lo hizo antes de los 17 años, y de 23 a 31% de estas personas acudió a un centro de rehabilitación por problemas relacionados con su nivel de consumo.

En los últimos 50 años, el consumo recreativo de la *Cannabis* ha aumentado en adolescentes y adultos jóvenes, quienes buscan sus efectos euforizantes, relajantes y de intensificación perceptual, incluyendo cierta facilitación de la socialización. En este contexto, y por ser considerada una “droga blanda”, su uso presenta una alta prevalencia.

## ● La marihuana y el sistema del hedonismo

El sistema del hedonismo (véase “El cerebro adicto” de Óscar Prospero, en este número de *Ciencia*) media la sensación de placer: desde el placer de reírse hasta tener un orgasmo. Como la mayoría de las drogas, la marihuana incrementa la función de este sistema. Esta activación aumenta la liberación de un neurotransmisor



(sustancia que usan las neuronas para comunicarse entre sí) llamado *dopamina*, en el área cerebral conocida como *núcleo accumbens*, y con ello aumenta la búsqueda por la droga. Asimismo, afecta directamente los receptores (moléculas de la superficie de las neuronas a las que se unen los neurotransmisores) de marihuana, disparando la sensación subjetiva de placer.

Los receptores que median los efectos de la marihuana se llaman CB1. Las neuronas los fabrican no para que la marihuana los active, sino para que los activen sustancias que el cerebro fabrica internamente, y que llamamos “marihuanas endógenas”, o más técnicamente, *endocannabinoides*.

### ● Los endocannabinoides

Son moléculas de la clase de los lípidos que las neuronas usan para modular su actividad, y que tienen los mismos efectos que la marihuana. Entre los endocannabinoides más estudiados están la anandamida, la oleamida y el 2-araquidonil glicerol (2-AG). Estas marihuanas endógenas, al interactuar con el receptor CB1, hacen naturalmente lo que la marihuana: nos inducen placer al comer, al beber agua, al estar sexualmente con la pareja, nos relajan, e incluso nos inducen sueño. Así, la sensación de placer que sentimos evocada por estímulos placenteros está mediada por los endocannabinoides y sus receptores CB1. Todos tenemos este sistema: todos fabricamos y liberamos marihuanas endógenas y tenemos sus receptores CB1.

### ● Dependencia a la *Cannabis*

A pesar de que el mito urbano dice que los usuarios de marihuana no desarrollan dependencia, sí lo hacen. Las personas que la usan frecuentemente desarrollan tolerancia farmacológica, por lo que requieren consumir cantidades paulatinamente mayores para obtener el efecto deseado. Esta tolerancia lleva a la dependencia a la *Cannabis*, la cual se manifiesta con un síndrome de abstinencia cuando se interrumpe su consumo por más de una semana.

Dentro de los diversos cambios fisiológicos que ocurren en el organismo que generan el síndrome de abstinencia, está la reducción en la expresión de los



receptores CB1, disminución en la liberación de dopamina y serotonina en el núcleo accumbens, y el aumento de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la corticotropina (ACTH) y el cortisol, que activan al sistema de defensa mediando el estrés.

### ● La marihuana y el sistema de defensa

Como se menciona en el artículo “El cerebro adicto”, de Óscar Prospero (en este número de *Ciencia*), el sistema de defensa lo componen la amígdala, el lóbulo de la ínsula, el hipotálamo y el sistema nervioso autónomo. Este sistema básicamente media el miedo y la ansiedad, así como las respuestas autónomas que los acompañan, como la taquicardia, el temblor, la sudoración y el frío, entre otras respuestas. Éstas son reacciones que acompañan al miedo y a la ansiedad como respuestas adaptativas, pero son las mismas que son inducidas por las drogas en general, y por la marihuana en particular, cuando se presenta el síndrome de abstinencia.

### ● Síndrome de abstinencia

De acuerdo con el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V)* de la American Psychiatric Association (APA, 2013), este síndrome puede presentarse como: 1. irritabilidad, enojo, agresividad; 2. nerviosismo o ansiedad; 3. dificultad para dormir (insomnio, sueños inquietantes); 4. pérdida del apetito



y de la masa corporal; 5. Inquietud; 6. ánimo depresivo; 7. dolor abdominal, temblor, escalofríos, además de sudoración excesiva, fiebre, diarrea y, en condiciones particulares, náusea, dolor muscular, búsqueda de la droga y alucinaciones. Todos estos signos y síntomas causan distrés (estrés moderado) clínico significativo, o discapacidad social, ocupacional o en otras áreas importantes del funcionamiento del individuo. Básicamente, este síndrome se debe a que la falta de marihuana y, en su caso, de cualquier droga, reducen la actividad del sistema hedónico y aumentan la actividad del sistema de defensa.

En modelos animales, como ratas y ratones, se ha documentado un síndrome de abstinencia inducido por la administración semicrónica de marihuana seguida por la administración aguda de un antagonista del CB1 (fármaco que impide que la marihuana active al CB1). En nuestro laboratorio también hemos mostrado un síndrome de abstinencia a cannabinoides en ratas, asociado a cambios en el sistema de endocannabinoides (reducción en los receptores CB1 y en las enzimas encargadas de la fabricación de los endocannabinoides). Asimismo, los receptores de la corticotropina están elevados en la amígdala, y esta estructura muestra una hiperactividad durante el síndrome de abstinencia.

Es decir, el síndrome de abstinencia se presenta porque el sistema de defensa está hiperactivo debido a que lo activan la hormona corticotropina y otras. Esta actividad produce miedo y ansiedad. El paciente refiere una sensación de que “se va a morir”.

## ● Efectos adversos del consumo de marihuana

Existe también la creencia de que la marihuana no provoca daños a la persona que la consume. Sin embargo, dicha información proviene de los mismos consumidores, que creen que la marihuana no hace daño; incluso refieren que es una droga “benigna”.

Pero a pesar de esta creencia, existen diversos estudios que han mostrado que consumir marihuana sí provoca efectos adversos en los consumidores. A continuación comentamos algunos de las evidencias sobre los efectos adversos asociados al consumo de marihuana.

## ● Efecto agudo

La marihuana afecta al receptor CB1. Pero este receptor, como ya vimos, no lo tenemos para consumir marihuana, sino porque forma parte del sistema endocanabinoide.

En nuestro laboratorio hemos encontrado, de manera indirecta, que el sistema endocanabinoide participa de manera natural en la función cognitiva. Esto lo hemos averiguado comparando cómo, en función de diferencias genéticas del receptor CB1 entre los individuos (no consumidores de marihuana), la capacidad de atención y memoria cambian.

Pero, ¿qué pasa cuando se administra marihuana? El delta9-tetrahydrocannabinol (delta9-TCH) es la sustancia activa de la marihuana a la que le conferimos los efectos psicoactivos, aunque la *Cannabis* tiene otros componentes. Se ha evaluado qué le ocurre al cerebro humano cuando se le administra el delta9-TCH mientras los participantes realizan tareas cognitivas. Básicamente existe una disminución en la actividad cerebral bajo el efecto agudo del delta9-TCH en comparación con individuos a los que se administra un placebo (sustancia inocua para el sujeto). Además, al observar la conducta, vemos que los sujetos se vuelven más lentos para responder, y cometen más errores cuando se evalúa su atención y memoria.

¿Qué relevancia tiene que la atención esté afectada? La atención es la capacidad para seleccionar percepciones o representaciones internas para el procesamiento consciente y la acción. La atención facilita, entonces, el procesamiento de la información relevante, reduce





el tiempo de procesamiento y aumenta la eficiencia del individuo para responder, disminuyendo así el procesamiento de información irrelevante.

Si la atención está alterada, muchas otras funciones cognitivas también. La atención influye sobre otras funciones, como la memoria. ¿Qué ocurre con ella? La memoria es nuestra capacidad de almacenar información del mundo y de nosotros mismos. Si un individuo no es capaz de generar recuerdos, está perdiendo parte de su propia historia.

Por otro lado, los sujetos que consumen marihuana refieren una serie de signos bajo el estado de intoxicación, como alteraciones del pensamiento, alucinaciones, delirios, aislamiento social, alteración en la percepción de sí mismo y de la realidad, deterioro de la memoria y sensación de *high* o estar intoxicado. Por tanto, en estado agudo, observamos una gran cantidad de alteraciones en la función cognitiva causadas por el consumo de marihuana.

### ● Edad de inicio de consumo

Se ha tratado de definir cuál es la edad a partir de la que el consumo de marihuana causa un efecto adverso. Al evaluar a personas en edad adulta (30 años o más) que iniciaron el consumo de marihuana antes de los 17 años, se demostró que las personas eran más delgadas y que los hombres, particularmente, de menor talla comparados con personas que habían empezado el consumo después de los 17 años. No sólo eso:

también se encontró que las personas que iniciaron su consumo antes de los 17 años tenían menor tamaño en diversas áreas cerebrales que las personas que iniciaron el consumo después de esa edad.

Estos resultados indican que la marihuana está afectando mecanismos que interfieren en el desarrollo cerebral y corporal, y estos efectos permanecen en la edad adulta. De estos resultados, que muestran cambios en el volumen cerebral, podemos predecir que la función cognitiva en los usuarios de marihuana también estará alterada. En otro estudio en que se evaluó a consumidores de marihuana, también cuando tenían 30 años de edad, se demostró que cuando el consumo de marihuana inició antes de los 15 años presentaron una serie de alteraciones en diversas funciones cognitivas, por ejemplo, en su capacidad para planear, para tomar decisiones, en la flexibilidad de su pensamiento (cambiar de respuesta a fin de adaptarse a las demandas que nos imponen las situaciones en la vida; por ejemplo, si tenemos una ruta establecida para ir a casa y de repente el paso está cerrado por alguna manifestación, entonces debemos adaptarnos a la nueva circunstancia y cambiar de ruta), en la facultad de razonar y en la capacidad de generar lenguaje. Además, es más fácil que los fumadores de *Cannabis* se distraigan que las personas no consumidoras de marihuana.

Otros estudios han mostrado que conforme más temprano inicie el consumo de marihuana, las personas se tardarán más en responder, y con menor eficiencia, en tareas que evalúan atención y memoria. Esto significa que las personas que inician el consumo de



marihuana en edades tempranas se vuelven más lentas para procesar la información que los que lo inician después, y que las personas no consumidoras de marihuana. Además, estos efectos no parecen cambiar con la abstinencia de fumar *Cannabis*.

### Frecuencia de uso

Esta variable es un tanto difícil de cuantificar en los estudios. Lo que se hace es preguntar a los consumidores una estimación de su consumo a lo largo de su vida, o en el último año, o durante los tres últimos años. A pesar de que es una medida un tanto difícil de cuantificar porque depende de la memoria de los participantes que, como ya dijimos, es deficiente, se ha podido estimar que en función de cuánta marihuana han consumido en su vida, el deterioro varía: a mayor consumo a lo largo de la vida, mayor deficiencia reflejada en el mayor tiempo requerido para procesar la información y mayor número de errores en comparación con personas no consumidoras.

Además, se ha medido la actividad eléctrica cerebral a estos consumidores, y a pesar de no estar intoxicados con marihuana de manera aguda, se ve que la respuesta cerebral es más lenta y de menor amplitud que en los sujetos no consumidores. Estas respuestas se observaron en una tarea de atención relativamente sencilla (discriminar entre dos tonos distintos).

Se ha observado, en usuarios crónicos de marihuana (con consumo de 10 carrujos diarios), que su receptor CB1 está disminuido en diversas estructuras cerebra-



les, como las que pertenecen al sistema del hedonismo, al sistema de defensa y a regiones que participan en la función cognitiva, en comparación con sujetos no usuarios. Esta menor cantidad de receptor CB1 en estos sistemas nos indica la alteración en general del funcionamiento emocional y cognitivo de estos sujetos.

### El tiempo de abstinencia

Se ha medido el efecto que tiene el estar en abstinencia del consumo de marihuana. Sin embargo, los efectos no son muy consistentes. Por ejemplo, después de 23 días de abstinencia, los efectos en la atención, la memoria, la velocidad psicomotora y la habilidad para percibir y recordar secuencias de eventos permanecen disminuidas, en comparación con personas no usuarias. Esto en adolescentes de 16 a 18 años.

En consumidores adultos de marihuana, se encontró este mismo efecto después de 28 días de abstinencia. Sin embargo, en otro estudio en que se evaluó también la memoria, el deterioro ocurrió hasta el séptimo día, pero no en el día 28. A pesar de que parece que existe una “recuperación”, en este estudio se hizo una evaluación de sólo algunas funciones cognitivas, por lo que falta por conocer si otras funciones también se recuperan. De manera interesante, después de cuatro semanas de abstinencia de consumir marihuana, los receptores CB1 que estaban disminuidos (véase arriba) aumentaron con respecto a la primera medición. El problema es que en este estudio no se evaluó cómo

estaba la función cognitiva de los sujetos, ni tampoco se compararon los niveles del receptor CB1 en las diferentes áreas cerebrales con los sujetos control.

### ● **Inteligencia**

Podemos definir la inteligencia como la capacidad para generar un plan y las estrategias acordes para lograr un objetivo eficiente y eficazmente. Existen pruebas que nos ayudan a medirla.

La inteligencia también es un factor que se debe analizar en los consumidores de marihuana. La pregunta que asoma aquí es si los efectos cognitivos, por ejemplo, en la inteligencia, son *producto* del consumo de marihuana o más bien ya estaban antes de que iniciara el consumo; en este último caso, podrían ser un factor de vulnerabilidad para que el sujeto adopte el consumo de marihuana.

Un estudio longitudinal con 1037 participantes en que se evaluó el coeficiente intelectual en la infancia (7 años), como medida inicial de referencia, y en la edad adulta (38 años), comparó el efecto del consumo



de marihuana en función de las veces en que los participantes fueron diagnosticados con dependencia en las diferentes mediciones que se realizaron a lo largo del tiempo en que se hizo este estudio. Las personas que habían tenido tres o más veces diagnóstico de dependencia a marihuana presentaron un decremento en el coeficiente intelectual. Además, se observó que este efecto es más pronunciado cuando los sujetos la consumían de manera frecuente antes de los 18 años de edad. Nuevamente, aquí vemos que la edad de inicio del consumo es un factor muy importante para la severidad de los efectos adversos de la marihuana. Y dichos efectos pueden deberse a la modificación que puede producir la marihuana en el desarrollo cerebral.

La belleza de este estudio también estuvo en que, controlando factores como el consumo reciente de marihuana (24 horas o una semana) y la dependencia al alcohol, tabaco o a drogas duras, estos efectos de la reducción en la inteligencia no cambian. Además, en este estudio también se controló el efecto de la abstinencia, y queda claro que ciertamente no importa el tiempo de abstinencia: el deterioro en la inteligencia persiste.

Todos estos resultados indican que la función cognitiva sí sufre un deterioro debido al consumo de marihuana. Resulta interesante también que los consumidores de marihuana diagnosticados con dependencia tienen, comparado con personas que no son consumidoras de marihuana, en general, menor éxito en la vida, si esto se mide por el nivel de sus ingresos y la estabilidad en el trabajo.

### ● **Conclusiones**

Como hemos comentado, la marihuana provoca una serie de cambios en múltiples sistemas cerebrales, como el del hedonismo, el de defensa y la función cognitiva. Esto hace que ese cerebro adicto a la marihuana funcione distinto a un cerebro no adicto.

Observamos cambios en el sistema endocannabinoides, pero también en otros sistemas químicos. Y esta alteración en los sistemas neuroquímicos genera que ese cerebro procese más lentamente la información que percibe del medio ambiente, y que la procese con mayor grado de error. En general, la función cogni-



tiva se deteriora bajo el estado de intoxicación aguda o aun en abstinencia. Además, no parece que exista una restauración total del sistema a pesar de la abstinencia.

La frecuencia de uso también es un factor importante en el deterioro cognitivo debido al uso de marihuana, así como la edad de inicio. Además, no hay que olvidar que con frecuencia las personas que consumen marihuana no sólo consumen esta droga de abuso, sino también otras más. Así, el deterioro puede ser aún mayor que el provocado sólo por el consumo de marihuana.

**Alejandra E. Ruiz Contreras** estudió la licenciatura en psicología en la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), y el doctorado en psicología en el área de neurociencias en la UNAM. Es profesora titular en la Facultad de Psicología de la UNAM, donde actualmente dirige el Laboratorio de Neurogenómica Cognitiva. Perteneció al Sistema Nacional de Investigadores (SNI).

aleruiz@unam.mx

**Óscar Prospero García** es médico-cirujano, maestro en psicobiología y doctor en neurociencias. Es investigador titular del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores, presidente de la Sociedad Mexicana para la Investigación y Medicina del Sueño (SOMIMS), miembro del Comité de Adicciones de la Coordinación de los Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (CCINSHAE), de la International Drug Abuse Research Society (IDARS), de la Sociedad Española de Investigación sobre Canabinoides (SEIC), de The International Cannabinoid Research Society (ICRS), de la Sociedad Mexicana de Psiquiatría Biológica, y de la Academia Mexicana de Patología Dual. Es autor de más de 70 artículos científicos, de más de 50 artículos de revisión y de capítulos de libros nacionales e internacionales. opg@unam.mx



### Lecturas recomendadas

- Hall, W. y L. Degenhardt (2009), "Adverse health effects of non-medical cannabis use", *Lancet* 17;374(9698): 1383-1391.
- Karila, L., P. Roux, B. Rolland, A. Benyamina, M. Reynaud, H. J. Aubin y C. Lançon (2013), "Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use: A Review", *Curr Pharm Des*, [Epub versión previa a la impresión].
- Méndez Díaz, M., A. E. Ruiz Contreras, B. Prieto Gómez, A. Romano, S. Caynas y Ó. Prospero García (2010), "El cerebro y las drogas, sus mecanismos neurobiológicos", *Salud Mental* 33:451-456.
- Ruiz Contreras, A. E., M. Méndez Díaz, B. Prieto Gómez, A. Romano, S. Caynas y Ó. Prospero García (2010), "El cerebro, las drogas y los genes", *Salud Mental* 33:535-542.