



ORIGINAL BREVE

## Efectos farmacológicos y fisiológicos del consumo de cannabis

O. Sagredo

*Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.*  
*Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED). Madrid. España.*  
*Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid. España.*

Recibido el 7 de julio de 2011; aceptado el 15 de septiembre de 2011

### PALABRAS CLAVE

Cannabis;  
Receptores CB<sub>1</sub>;  
Efectos reforzantes;  
Dependencia;  
Tolerancia;  
Abstinencia

### KEYWORDS

Cannabis;  
CB<sub>1</sub> receptors;  
Reinforcing effects;  
Dependence;  
Tolerance;  
Abstinence

**Resumen** Desde que se descubrió el sistema cannabinoide endógeno, se sabe que los efectos psicoactivos asociados al consumo de marihuana se deben a la interacción farmacológica del  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol presente en los preparados de cannabis con uno de los elementos moleculares de este sistema, los receptores cannabinoideos CB<sub>1</sub> que están localizados preferentemente en el sistema nervioso central. Sin embargo, a día de hoy, todavía no está claro cómo se relaciona esta interacción farmacológica con la posibilidad de que el consumo prolongado de este tipo de sustancias derive necesariamente en adicción. En este artículo se pretende repasar los diferentes estudios que se han realizado para identificar si el cannabis tiene efectos reforzantes, así como para determinar si su consumo prolongado conlleva la aparición de fenómenos de tolerancia, dependencia y abstinencia como ocurre con las sustancias que resultan adictivas.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SET. Todos los derechos reservados.

### Pharmacological and physiological effects of cannabis use

**Abstract** Since the discovery of the endocannabinoid system, it is known that the psychoactive effects associated with marijuana use are due to the pharmacological interaction of  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol present in cannabis derivatives with one of the molecular elements of this system, the CB<sub>1</sub> cannabinoid receptor that is preferentially located in the central nervous system. However, today it is not clear how this pharmacological interaction relates to the possibility that the prolonged consumption of this type of substances becomes necessarily in addiction. This article will try to review the different studies conducted to identify whether cannabis has reinforcing effects, as well as to determine whether its prolonged consumption is associated with the occurrence of tolerance, dependence and withdrawal phenomena as happen with other addictive substances.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SET. All rights reserved.

El  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) es el principal componente psicoactivo de la *Cannabis sativa* (*C. sativa*) y fue aislado de la planta en la década de los sesenta, momento a partir del cual se iniciaron los principales avances en la investigación dentro del campo de los cannabinoides que culminaron, entre el final de la década de los ochenta y el inicio de los noventa, en el descubrimiento del mecanismo de acción de estas sustancias. Fue entonces cuando se descubrieron los receptores para cannabinoides ( $CB_1$  y  $CB_2$ ), se hallaron también los ligados endógenos o endocannabinoides que actúan de forma fisiológica al activar estos receptores (anandamida y el 2-araquidonilglicerol) y también las enzimas de síntesis y degradación de dichos compuestos<sup>1,2</sup>. Esto puso de manifiesto la existencia de un nuevo sistema de comunicación intercelular denominado sistema cannabinoide endógeno (SCE) que se localiza tanto en el sistema nervioso central como a nivel periférico y cuya función es participar en el control de determinadas funciones fisiológicas, sistema que sería activado de forma farmacológica por el  $\Delta^9$ -THC y por otros cannabinoides presentes en la planta *C. sativa*<sup>3,4</sup>. En general, se puede decir que el SCE juega un papel modulador en diferentes procesos fisiológicos, principalmente en el cerebro pero también en el sistema inmune<sup>5,6</sup>. En el cerebro, los endocannabinoides participan en la regulación de la actividad motora, del aprendizaje y la memoria y de la nocicepción y desempeñan un papel notable durante el desarrollo cerebral. Esto se ha demostrado a partir de la distribución tanto de los endocannabinoides como de los receptores  $CB_1$  en el cerebro, de manera que la distribución de dichos receptores en diferentes estructuras cerebrales guarda una estrecha relación con los procesos fisiológicos en los que interviene el SCE.

Aunque, como se ha dicho antes, los diferentes cannabinoides de la planta pueden actuar en diferentes elementos del SCE, los efectos psicoactivos asociados con el consumo del cannabis derivan específicamente de la interacción del  $\Delta^9$ -THC con los receptores cannabinoides  $CB_1$  que están localizados en el sistema nervioso central en grupos específicos de neuronas. La estimulación exógena de estos receptores  $CB_1$  cerebrales altera los procesos fisiológicos en los que interviene el SCE, de manera que a bajas dosis produce relajación, reducción de la coordinación, somnolencia, alteración de la percepción y la concentración, alteración del sentido del espacio y el tiempo<sup>7</sup>. Sin embargo, el consumo en altas dosis puede producir alucinaciones, delirios, deterioro de la memoria, desorientación y pensamientos esquizofrénicos si se consume en altas dosis y también de forma repetida y prolongada<sup>8</sup>.

A menudo, se debate sobre si el cannabis tiene propiedades reforzantes y si su consumo prolongado genera o no una situación de dependencia física similar a la de otras sustancias con propiedades psicoactivas y capacidad de generar hábito de consumo. Desde un punto de vista neurobiológico, se han llevado a cabo estudios neuroquímicos que evalúan la capacidad reforzante de este tipo de sustancias. Similar a lo que ocurre con otras drogas de abuso, la administración de  $\Delta^9$ -THC y otros agonistas de receptores  $CB_1$  provocan un aumento de los niveles de dopamina en el sistema de recompensa cerebral atribuyéndose a los cannabinoides la capacidad para inducir efectos reforzantes (motivaciones positivas)<sup>9</sup>. Sin embargo, desde el punto de vista comportamental, los estudios que han abordado la capacidad refor-

zante de los cannabinoides en animales de laboratorio han demostrado que no hay autoadministración de  $\Delta^9$ -THC de forma espontánea. Ello podría ser debido a las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del  $\Delta^9$ -THC que derivan de sus particulares propiedades químicas, ya que se ha podido ver que los animales de laboratorio sí que se autoadministran cannabinoides sintéticos como son el WIN 55,212-5 (que tiene unas características farmacocinéticas diferentes a los cannabinoides clásicos) o el CP55-940 (que es un agonista extremadamente potente)<sup>10</sup>. La mayor parte de estos estudios han utilizado el sistema de autoadministración intravenosa de drogas, aunque también se han utilizado otros métodos comportamentales para demostrar el poder reforzante de los cannabinoides, como la técnicas de condicionamiento preferencial al sitio o la autoestimulación intracraneal, pero los resultados tampoco han sido claramente concluyentes.

A la complejidad que tiene el estudio de la capacidad reforzante de los cannabinoides, tanto desde el punto de vista neurobiológico como conductual, como paso necesario para poder demostrar su relación con procesos adictivos, se suman las dificultades para poder demostrar que el consumo prolongado de cannabis desarrolla fenómenos de tolerancia y dependencia física que son indicadores claros de la adaptación del organismo, y en particular del sistema nervioso central, a la presencia continuada de la droga.

En relación con la tolerancia, diversos estudios clínicos sí que han demostrado su aparición para diversas acciones farmacológicas del  $\Delta^9$ -THC en humanos. Se ha demostrado que el consumo repetido de  $\Delta^9$ -THC da lugar a una disminución de los efectos subjetivos asociados al consumo y que el desarrollo de tolerancia a los efectos del  $\Delta^9$ -THC en humanos se encuentra directamente relacionado con la cantidad de  $\Delta^9$ -THC consumida, observándose un mayor grado de tolerancia en los grandes consumidores. Estudios llevados a cabo en animales de experimentación también han demostrado que la mayor parte de los efectos agudos observados tras la administración de cannabinoides desarrollan tolerancia cuando la administración se repite durante varios días<sup>11</sup>. Se han sugerido diversos mecanismos farmacocinéticos que pudieran participar en el desarrollo de la tolerancia cannabinoide, tales como cambios en la absorción, distribución, biotransformación y excreción de estos compuestos; en particular, se ha propuesto una activación del complejo de la citocromo P450 que facilitaría la degradación de los cannabinoides<sup>12</sup>. No obstante, los principales estudios han demostrado que la tolerancia tiene preferentemente una base farmacodinámica, consecuencia de la disminución de la densidad, afinidad y/o eficacia de los receptores  $CB_1$  presentes en las regiones cerebrales implicadas en los efectos farmacológicos de los cannabinoides<sup>13</sup>. Algunos estudios a nivel molecular sugieren que el inicio de la tolerancia farmacodinámica ocurre por desensibilización de los receptores  $CB_1$  como consecuencia de su fosforilación y posterior secuestro por arrestinas en el interior celular<sup>14</sup>. Si esta situación persiste, el fenómeno deriva en degradación de los receptores internalizados, siendo necesaria la síntesis de nuevos receptores, aunque si la situación se revierte a corto plazo, los receptores internalizados podrían volver a la membrana.

Respecto a la posibilidad de que el cannabis genere dependencia física, se ha visto que el cese del consumo crónico de marihuana produce algunos signos de abstinencia en huma-

nos como son irritabilidad, insomnio, anorexia y otros<sup>15</sup>. El estudio de este hecho en animales de laboratorio ha demostrado que la abstinencia de  $\Delta^9$ -THC no se produce de forma espontánea al cesar la administración de este compuesto y solamente aparecen signos de abstinencia en animales tolerantes a  $\Delta^9$ -THC tras bloquear los receptores CB<sub>1</sub> con un antagonista específico, el SR141716<sup>16</sup>. Sin embargo, se han podido evidenciar signos de abstinencia tras un tratamiento prolongado con el agonista WIN 55,212-5, y al igual que ocurre en los estudios de autoadministración, es posible que esto se deba a las particulares características farmacocinéticas del WIN 55,212-2 comparadas con las del  $\Delta^9$ -THC<sup>16</sup>.

Finalmente, también se han relacionado estudios orientados a investigar si el consumo de cannabinoides, especialmente el consumo temprano, podría generar un efecto escalada facilitando a nivel neurobiológico el posterior consumo de otras sustancias con mayor poder de adicción. Los estudios, una vez más, no son concluyentes y, aunque algunos investigadores han encontrado una cierta facilitación, otros no ponen de manifiesto que haya una base causal en esta relación. Sí que es cierto que, a pesar de que no se haya podido demostrar que el consumo de cannabis, especialmente en la juventud y en la adolescencia, facilita necesariamente el consumo de otras sustancias, lo que sí parece cierto es que ese consumo temprano sí que parece estar asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar una enfermedad psiquiátrica, especialmente psicosis, y sobre todo en individuos vulnerables<sup>17,18</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- De Petrocellis L, Di Marzo V. An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest concepts. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:1-15.
- Bisogno T, Ligresti A, Di Marzo V. The endocannabinoid signalling system: biochemical aspects. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005;81:224-38.
- Gertsch J, Pertwee RG, Di Marzo V. Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant – do they exist? *Br J Pharmacol.* 2010;160:523-9.
- Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci.* 1998;21:521-8.
- Pertwee RG. Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. *Addict Biol.* 2008;13:147-59.
- Parolaro D. Presence and functional regulation of cannabinoid receptors in immune cells. *Life Sci.* 1999;65:637-44.
- Pertwee RG. The central neuropharmacology of psychotropic cannabinoids. *Pharmacol Ther.* 1988;36:189-261.
- Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med.* 2011;5:1-8.
- Gardner EL, Vorel SR. Cannabinoid transmission and reward-related events. *Neurobiol Dis.* 1998;5:502-33.
- Fattore L, Cossu G, Martellotta CM, Fratta W. Intravenous self-administration of the cannabinoid CB1 receptor agonist WIN 55,212-2 in rats. *Psychopharmacology.* 2001;156:410-6.
- Jain R, Balhara YP. Neurobiology of cannabis addiction. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2008;52:217-32.
- Costa B, Parolaro D, Colleoni M. Chronic cannabinoid, CP-55,940, administration alters biotransformation in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1996;313:17-24.
- Romero J, Berrendero F, Manzanares J, Pérez A, Corchero J, Fuentes JA, et al. Time-course of the cannabinoid receptor down-regulation in the adult rat brain caused by repeated exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol. *Synapse.* 1998;30:298-308.
- Breivogel CS, Lambert JM, Gerfin S, Huffman JW, Razdan RK. Sensitivity to delta-9-tetrahydrocannabinol is selectively enhanced in beta-arrestin<sup>2</sup> -/- mice. *Behav Pharmacol.* 2008;19:298-307.
- Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med.* 2011;5:1-8.
- Maldonado R. Study of cannabinoid dependence in animals. *Pharmacol Ther.* 2002;95:153-64.
- Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. The relationship between cannabis use and other substance use in the general population. *Drug Alcohol Depend.* 2001;64:319-27.
- Cooper ZD, Haney M. Actions of delta-9-tetrahydrocannabinol in cannabis: relation to use, abuse, dependence. *Int Rev Psychiatry.* 2009;21:104-12.