

Boletín CIME

Efectos adversos sobre la salud del consumo de cannabis (marihuana) sin fines médicos

Gisele Miana y Mariana Caffaratti

Av. Medina Allende y Haya de la Torre – planta baja, Edificio Ciencias 2 - Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba - Ciudad Universitaria - CP 5000 - Córdoba (Argentina)

Correo electrónico: cimecord@fcq.unc.edu.ar

Teléfonos: (0351) 5353850 (int. 53359)

El cannabis es la sustancia psicoactiva bajo control internacional que más se utiliza a nivel mundial. En Argentina, el consumo de cannabis casi se duplicó entre 2008 y 2017. La potencia de los productos de cannabis, medida por la concentración de THC, ha aumentado en los últimos años.

Este aumento en la potencia de cannabis, podría explicar el incremento en el porcentaje de personas que reciben tratamiento por adicción y el aumento de personas que asisten a salas de emergencia. Sin embargo, un porcentaje cada vez mayor de jóvenes tienen la percepción de que el consumo de cannabis no es dañino.

Por este motivo, este boletín tiene como objetivo presentar información actualizada sobre los efectos adversos en la salud del consumo de cannabis sin fines médicos, describiendo en detalle las reacciones adversas a las que se exponen los consumidores por sistema, incluyendo sistema nervioso, cardiovascular, respiratorio, reproductivo, gastrointestinal, entre otros.

Índice

Introducción	2
Aumento del contenido de THC y consecuencias en la salud	2
Reacciones adversas	4
Efectos sobre el sistema nervioso y salud mental	5
Efectos cognitivos	5
Efectos en la coordinación motora y capacidad de conducir	5
Psicosis	5
Ansiedad	6
Desórdenes afectivos	6
Trastorno por consumo de cannabis	6
Efectos en el sistema cardiovascular	6
Efectos en el sistema respiratorio	8
Efectos en el sistema inmune	8
Efectos celulares y sobre el sistema inmune	8
Cáncer	9

Cánceres de las vías aéreas y digestivas altas	9
Cánceres respiratorios	9
Cáncer testicular	10
Otros cánceres.....	10
Efectos en el sistema gastrointestinal	11
Efectos en el sistema reproductivo masculino y femenino	11
Consumo de cannabis durante el embarazo	11
Conclusiones.....	12
Bibliografía	13

Introducción

Este informe se enfoca en presentar las consecuencias en la salud del consumo de cannabis sin fines médicos, es decir el consumo "recreativo" o como droga de abuso. Se utilizará el término genérico cannabis, en lugar del término marihuana, para designar los diversos preparados psicoactivos de la planta de cannabis.

Según el informe de OPS (Organización Panamericana de la Salud), "el cannabis es la sustancia psicoactiva bajo control internacional que más se utiliza a nivel mundial"¹. Mientras que el NIDA (*National Institute on Drug Abuse* de EE. UU.) lo describe como "la droga adictiva de mayor consumo después del tabaco y el alcohol"².

Los preparados de cannabis suelen obtenerse de la planta *Cannabis sativa*, que contiene al menos 750 compuestos químicos y unos 104 cannabinoides* diferentes; el más importante es el Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC), principal responsable de los efectos psicoactivos que buscan los consumidores de cannabis^{1,3,4}.

Los preparados de cannabis se pueden administrar por distintas vías, se pueden fumar o inhalar mediante el uso de vaporizadores, también se pueden consumir mezclados con alimentos o infusiones^{1,2}.

El uso de cannabis parece ser más frecuente en los países desarrollados, aunque no se dispone de datos fiables de la prevalencia del consumo en países en desarrollo¹. Según el documento de Cannabis y Opioides de la Organización de Naciones Unidas, en Argentina, el consumo de cannabis casi se duplicó entre 2008 y 2017⁵.

Aumento del contenido de THC y consecuencias en la salud

Un nuevo método popular de consumo es fumar o ingerir distintas formas de resinas con alto contenido de THC².

Las plantas de cannabis pueden cultivarse utilizando métodos para maximizar la producción de THC¹, de este modo, la cantidad de THC que se encuentra en las mismas ha ido en constante aumento en las últimas décadas^{1,2,6,7}. En Estados Unidos, la potencia de los productos de cannabis ha aumentado del 3,9 % al 15 % (entre 1995 y 2018), medida por la concentración THC^{8,9}. Y en el continente europeo, la resina de cannabis es ahora más potente que antes, con un contenido medio de THC de entre el 20 % y el 28 %¹⁰.

* Los **cannabinoides** son compuestos químicos que actúan sobre los receptores cannabinoides presentes en el cuerpo humano

Para una persona que recién comienza a consumir cannabis, esto puede significar que esté expuesta a niveles más altos de THC y tenga más probabilidades de sufrir una reacción adversa², ya que su toxicidad es dosis-dependiente³.

A medida que la fuerza o potencia de los productos de cannabis ha aumentado internacionalmente a lo largo de los años, también lo han hecho las tasas de personas que reciben tratamiento por adicción al cannabis¹¹.

Los niveles más altos de THC podrían explicar el aumento de las visitas a las salas de emergencias relacionadas con el consumo de cannabis².

Existe una preocupante demanda cada vez mayor de tratamiento de los trastornos por el consumo de cannabis y de problemas de salud asociados en los países de ingresos altos y medianos¹.

Además de la disponibilidad de productos de elevada potencia, en Europa también ha suscitado preocupación el aumento de las notificaciones de cannabis adulterado con cannabinoides sintéticos (estos últimos son diseñados en laboratorios y simulan los efectos del THC).

Los cannabinoides sintéticos, y los riesgos de salud que conllevan, solo complican más el panorama, tal como han puesto de relieve las muertes registradas en 2020 relacionadas con el consumo de estas sustancias y el hecho de que se hayan emitido alertas de salud pública para advertir de la presencia de productos adulterados con cannabinoides sintéticos de elevada potencia dentro del mercado del cannabis natural¹⁰.

El cannabis es más potente, pero cada vez son menos los jóvenes que piensan que el consumo de cannabis es dañino^{2,11}.

La legalización del cannabis para usos médicos y el consumo “recreativo” en personas adultas puede tener cierta influencia en estas opiniones².

Entre 1995 y 2019 la potencia de cannabis se cuadruplicó, mientras que el porcentaje de jóvenes que lo perciben como dañino disminuyó considerablemente (ver Figura 1).

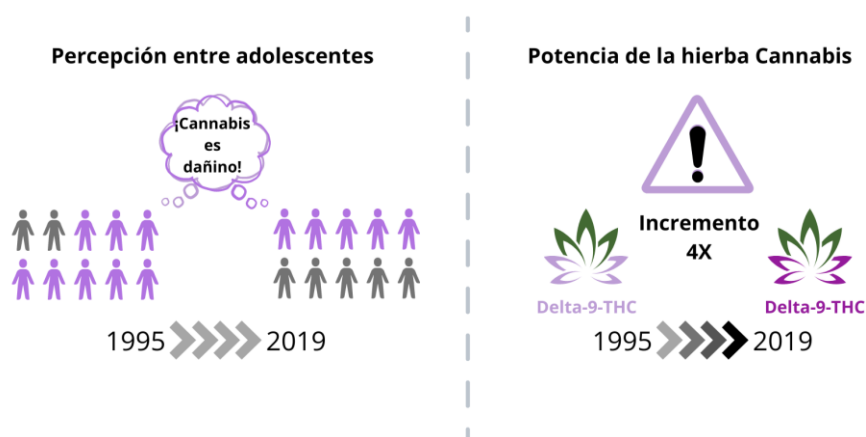


Figura 1: El cannabis es más potente pero menos jóvenes lo ven como dañino.

Adaptado de World Drug Report 2021 (United Nations publication, Sales No. E.21.XI.8). Disponible en

https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr-2021_booklet-3.html

Por este motivo, mediante el presente informe se pretende brindar información actualizada sobre los efectos adversos en la salud del consumo de cannabis sin fines médicos.

Haciendo foco en las reacciones adversas a las que se exponen los consumidores por sistema. Las posibles aplicaciones terapéuticas de la planta del cannabis no se incluyen en este informe.

Reacciones adversas

Se han identificado dos tipos de receptores de cannabinoides en los que actúa el THC: receptores de cannabinoides de tipo 1 (CB1) y de tipo 2 (CB2).

Los receptores CB1 se encuentran principalmente en el encéfalo, en regiones que intervienen en la memoria (hipocampo), las respuestas emocionales (amígdala), la cognición (corteza cerebral), la motivación (prosencéfalo límbico) y la coordinación motora (cerebelo). Mientras que los receptores CB2 se encuentran principalmente en el resto del organismo, en el tubo digestivo, el hígado, el corazón, los músculos, la piel y los órganos reproductores^{1,12}.

El consumo de cannabis inhibe los receptores CB1 y CB2, explicando los efectos a corto y largo plazo del cannabis sobre los distintos sistemas.

En la Figura 2 se resumen los principales efectos adversos por sistema. El listado no es exhaustivo, en el texto se detalla más información.

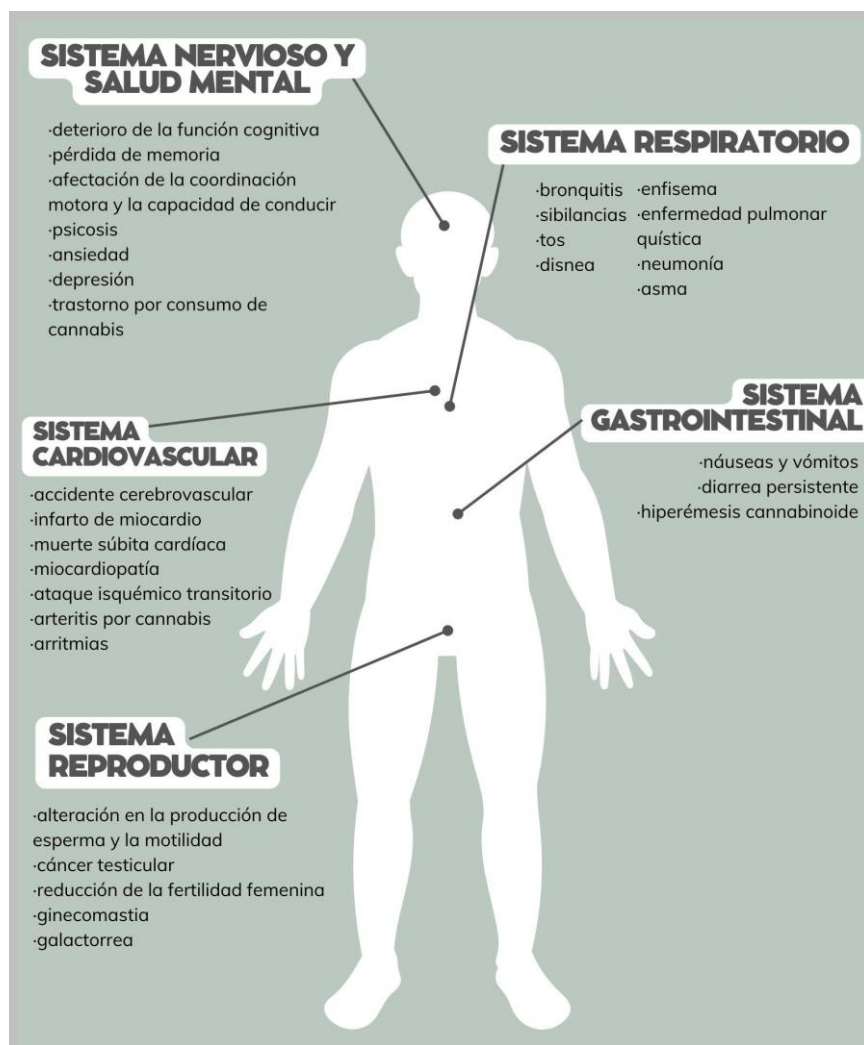


Figura 2: Resumen de los efectos adversos sobre la salud del consumo de cannabis.

Fuente: elaboración propia

A continuación, se realiza una descripción más completa de los efectos en el sistema nervioso y salud mental, sistema cardiovascular, respiratorio, inmune, gastrointestinal, reproductivo, cáncer y efectos en el embarazo.

Efectos sobre el sistema nervioso y salud mental

En el siguiente apartado se describen los efectos del consumo de cannabis sobre la cognición, coordinación motora, capacidad de conducir, psicosis, ansiedad y desórdenes afectivos.

Efectos cognitivos

El cannabis provoca efectos adversos cognitivos en múltiples aspectos de la cognición. La memoria es el dominio cognitivo deteriorado de manera más consistente.

También afecta la planificación y la toma de decisiones, la velocidad de respuesta, la exactitud y la latencia^{1,12,13}.

El deterioro de la función cognitiva aumenta con la duración del consumo^{1,12}. El uso diario de cannabis durante años y decenios parece producir alteraciones persistentes de la memoria y la cognición, sobre todo cuando este consumo comienza en la adolescencia. La alteración de la memoria es una queja habitual de los consumidores de cannabis que buscan tratamiento¹.

Efectos en la coordinación motora y capacidad de conducir

Otros efectos centrales del cannabis incluyen la alteración del rendimiento psicomotor, función motora y tiempo de reacción^{1,12}.

La afectación de la coordinación motora, interfiere en la capacidad de conducir y aumenta el riesgo de lesiones por accidentes de tránsito^{1,12,14}.

Existe evidencia que indica que haber fumado recientemente cannabis o tener una concentración sanguínea de THC de 25 ng/mL se asocia a una afectación importante de la capacidad de conducir, especialmente en los fumadores esporádicos, con implicaciones para el trabajo en posiciones sensibles a la seguridad o cuando se operan medios de transporte, incluyendo aeronaves¹.

Psicosis

Existe evidencia sobre la asociación entre la potencia de cannabis y el riesgo de psicosis. El uso de cannabis de mayor potencia, en comparación con menor potencia, se asocia con un mayor riesgo de psicosis y este riesgo es mayor aún en las personas que consumen cannabis a diario. El consumo de cannabis de mayor potencia también se ha asociado con un inicio más temprano de la psicosis, más síntomas y un mayor riesgo de recaída¹⁵.

Además, el riesgo de trastornos psicóticos se incrementa en individuos que tienen ciertos factores genéticos, al igual que las personas con antecedentes familiares de trastornos psicóticos o antecedentes de trauma infantil^{13,16}.

El cannabis precipita la psicosis en personas con antecedentes familiares de trastornos psicóticos. Los consumidores de cannabis con antecedentes familiares de trastornos psicóticos son particularmente vulnerables a los efectos adversos psicóticos del cannabis¹².

También la edad es un factor predisponente, ya que existe evidencia de que, en los jóvenes, el consumo frecuente de cannabis podría aumentar el riesgo de desarrollar trastornos psicóticos o tener el primer episodio de psicosis antes de lo habitual en su vida¹².

En las personas que presentan un trastorno psicótico, el cannabis puede tener consecuencias negativas en la evolución de la enfermedad^{1,13}.

Ansiedad

En general, el efecto psiquiátrico adverso más común del cannabis es la ansiedad¹². Existe evidencia que relaciona el consumo de cannabis con el desarrollo de síntomas de ansiedad en la población general¹³.

Una minoría de las personas que consumen cannabis por primera vez presentan gran ansiedad, ataques de pánico, alucinaciones y vómitos. Estos síntomas pueden ser suficientemente preocupantes para hacer que los consumidores busquen atención médica¹.

Desórdenes afectivos

Varios estudios han sugerido que el consumo de cannabis puede representar un factor de riesgo para la depresión, principalmente después de un consumo intenso y a largo plazo¹³.

Algunos estudios mostraron una asociación entre el consumo de cannabis e intentos de suicidio, pero otras investigaciones negaron esta asociación¹².

Trastorno por consumo de cannabis

El consumo de cannabis puede llevar a un trastorno por el consumo de sustancias².

El trastorno por consumo de cannabis se define de acuerdo al Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-5), como un patrón patológico problemático que conduce a una pérdida del control y deterioro social, adaptación fisiológica y tolerancia¹².

Tanto el consumo diario y semanal, como el inicio temprano en la adolescencia son factores predictivos de la dependencia del cannabis^{12,13}.

La interrupción brusca del consumo conduce al síndrome de abstinencia.

Los síntomas comunes de abstinencia pueden comenzar 1 o 2 días luego de la interrupción, e incluyen entre otros: irritabilidad, ansiedad, depresión, disminución del apetito y deseo intenso de consumir la droga^{2,12}. Estos síntomas pueden variar entre individuos y depende de la cantidad y la potencia del consumo de cannabis antes del cese. Generalmente, los síntomas leves a moderados se tratan en forma ambulatoria, pero los síntomas más graves requieren hospitalización¹².

Efectos en el sistema cardiovascular

Una revisión reciente indicó que hay efectos adversos de cannabis sobre la actividad cardiovascular, tales como: infarto de miocardio^{13,15,18}, muerte súbita cardíaca, miocardiopatía, accidente cerebrovascular^{13,18}, ataque isquémico transitorio, arteritis por cannabis¹⁵, arritmias^{13,18}, taquicardia aguda^{13,18} y bradicardia, hipotensión, disminución de la contractilidad cardíaca (crónicamente) y un estrés oxidativo elevado. Cannabis causa vasodilatación sistémica¹³.

El uso de cannabis incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV), particularmente ictus isquémicos, ictus hemorrágicos, cardiopatía isquémica y tromboangitis obliterante¹⁴.

La exposición aguda a cannabis incrementa la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea^{1,13,18}, y puede en algunos casos causar hipotensión ortostática^{1,13}. Además, puede provocar síndrome coronario agudo y accidente cerebrovascular (ACV).

En consumidores, el riesgo de infarto de miocardio fue 4-5 veces más alto en pacientes con un infarto de miocardio reciente, una hora después de fumar cannabis^{1,13}.

Los consumidores jóvenes diarios de cannabis desarrollan tolerancia a estos efectos dentro 2-4 semanas.¹

La incidencia de ACV ha aumentado en fumadores de cannabis. En 2013, se encontró solo 59 casos de ACV asociados con el cannabis. Estos fueron ACV isquémicos o ataques isquémicos transitorios que ocurrieron en personas con una edad media de 33 años. En 2015, se habían notificado alrededor de 100 casos¹.

Se describió un caso de un hombre de 21 años que sufrió un ACV isquémico cerebeloso después de fumar cannabis, este ACV podría atribuirse a la estenosis arterial intracraneal multifocal¹.

Los efectos cardiovasculares del cannabis proporcionan posibles mecanismos para estos ACV, a saber, función vasomotora cerebral alterada, hipertensión supina y oscilaciones en la presión arterial, cardio embolismo, vasculopatía, vasoespasmo y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible¹.

Se encontró una relación dosis-respuesta entre el uso de cannabis y la mortalidad cardiovascular¹.

Una tercera parte de las hospitalizaciones en Toulouse, Francia fueron atribuidas a ECV. Esto incluyó 7 infartos de miocardio, 4 ACV y 3 casos de trombo arteritis juvenil. Además, fumar cannabis incrementa el riesgo de ACV por incremento de los niveles de carboxihemoglobina venosa^{1,13}.

En cuanto al impacto del humo de segunda mano sobre la función del endotelio vascular, se concluyó, al igual que varios otros estudios, que es el humo y no el THC lo que causa el deterioro¹.

El cannabis desencadena, la ocurrencia de síntomas de angina de pecho después de esfuerzos físicos entre pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria o angina de pecho estable^{1,14} y, probablemente, reduce la fuerza del sujeto¹⁴.

Recientemente, el consumo de cannabis se implicó como un factor de riesgo para la miocardiopatía de Takotsubo. Se informaron dos casos de adolescentes diagnosticados con miocarditis inducida por cannabis. En uno de los casos, con 16 años, se le diagnosticó insuficiencia cardíaca izquierda aguda secundaria a miocarditis aguda¹³.

En 2017, un caso de muerte pediátrica secundaria a miocarditis en un niño de 11 meses que se confirmó que estuvo expuesto al cannabis. El paciente sufrió una convulsión seguida de depresión del SNC y desarrolló un paro cardíaco y, en consecuencia, murió. En base a estos casos, se recomienda incluir la exposición al cannabis en el diagnóstico diferencial de pacientes jóvenes que presentan miocarditis¹³.

La fibrilación auricular (FA) ahora se considera una enfermedad prevenible, lo que requiere una búsqueda de factores de riesgo modificables. Los consumos de metanfetamina, cocaína, opiáceos y cannabis se asociaron cada uno con un mayor riesgo de desarrollar FA incidente. Los esfuerzos para mitigar el uso de estas sustancias pueden representar un enfoque novedoso para la prevención de la FA²⁰.

Efectos en el sistema respiratorio

Hay evidencia clínica que asocia el humo del cannabis con una mayor inflamación de las vías respiratorias¹⁵.

Las observaciones clínicas indicaron que, comparado con los fumadores de tabaco, los fumadores de cannabis tenían mayores tasas de síntomas de bronquitis^{1,13,14,21}, tales como tos, hiperinsuflación, sonidos en el pecho sin un resfriado¹⁴, producción de flema y esputo^{13,14,15}, sibilancias^{13,14,15}, tos^{1,13,14}, disnea¹⁴ además ,tiene impacto en neumotórax espontáneo^{13,14}, enfisema^{1,13,14}, disnea¹, opresión en el pecho¹, ampollas^{1,13,14}, enfermedad pulmonar quística¹³, neumonía¹³, asma^{13,21}, metaplasia escamosa del epitelio traqueobronquial¹³, broncodilatación^{13,14}, resistencia respiratoria¹, hinchazón¹, edema en los bronquios¹ y enfermedad pulmonar obstructiva crónica^{13,14,21}.

Un estudio retrospectivo en California encontró que el consumo de cannabis no se asoció con cánceres relacionados con el tabaco, como de pulmón¹⁵.

Otros estudios sugieren que hay un riesgo incrementado de cáncer de pulmón¹³ entre 8-410% debido al uso de cannabis por inhalación; siendo este rango tan amplio debido a la heterogeneidad de muestras y diseños de los estudios¹⁴.

Algunos de los estudios *in vitro* en animales sugieren que cannabis da como resultado una actividad bactericida alterada de los macrófagos alveolares pulmonares y, en consecuencia, una depresión de los sistemas de defensa antibacterianos intrapulmonares^{1,13}. A pesar de esto, no hay evidencia clara de que el humo de cannabis cause daño inmunológico significativo en humanos¹³.

Efectos en el sistema inmune

Efectos celulares y sobre el sistema inmune

Una revisión de la evidencia de investigación preclínica e *in vitro*, ha demostrado que los cannabinoides pueden modular las reacciones inmunes en la periferia, pero también en el cerebro, influir en el equilibrio de las células T y expresión de citoquinas, y jugar un rol en el balance entre la neuroinflamación y la neurodegeneración.

Las células inmunes pueden sintetizar endocannabinoides y también pueden ser influenciadas por análogos de cannabinoides. La influencia inmunitaria de los ligandos cannabinoides no está completamente elucidada; los efectos moduladores sobre el sistema inmune pueden proveer la base para el uso de cannabinoides en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria¹⁵.

Los cannabinoides alteran la inmunidad humoral y mediada por células en roedores, disminuyendo la resistencia a la infección, y compuestos no cannabinoides en el humo del cannabis alteran los macrófagos alveolares¹³.

Sin embargo, la implicación clínica de esta información para humanos es limitada, muchas veces porque estos estudios han utilizado una dosis relativamente alta de cannabinoides, y es posible que se haya desarrollado tolerancia^{13,15}.

No hay pruebas concluyentes de que el consumo de cannabinoides perjudique la función de la inmunidad humana, medida por el número de linfocitos T, linfocitos B, macrófagos o concentración de inmunoglobulina¹³. En conjunto, la investigación de los efectos de cannabis sobre el sistema inmune humano mostró resultados inconsistentes y se necesita más información¹⁵.

Cáncer

El humo del cannabis puede ser cancerígeno; es mutagénico *in vitro* e *in vivo*¹³.

El THC y otros cannabinoides no son cancerígenos en ensayos microbianos o pruebas en ratas y ratones^{1,14}. Sin embargo, el humo de cannabis fue cancerígeno en estos ensayos. Esto indica que fumar cannabis, al igual que fumar cigarrillos, puede ser una causa de cánceres de pulmón, de las vías respiratorias y digestivas altas (boca, lengua, esófago) y de la vesícula biliar¹. Esto puede ser cierto, dado que existe una similitud cualitativa notable entre los carcinógenos que se encuentran en el humo de cannabis y el humo de tabaco^{18,20}. Los informes de casos existentes plantean una sospecha, pero proporcionan escaso apoyo a la hipótesis de que el consumo de cannabis puede provocar cánceres de las vías respiratorias altas²⁰.

La calidad de los informes de casos es insuficiente, pues no comparan las tasas de consumo de cannabis en los casos y los controles; en su lugar, evalúan la exposición al cannabis retrospectivamente, sabiendo que el consumidor tiene cáncer, y sin control en función de factores de confusión como el consumo de alcohol y de tabaco¹⁸.

Cánceres de las vías aéreas y digestivas altas

La evidencia sobre los riesgos de cáncer en las vías digestivas altas en los consumidores de cannabis es dispar. Dos estudios han mostrado aumento del riesgo, otros dos han mostrado una disminución del riesgo y en cinco no se ha encontrado ninguna asociación. En los análisis agrupados no se ha encontrado ninguna asociación general en el caso del cáncer de las vías respiratorias y digestivas altas (cáncer de cabeza y cuello), pero existe un posible aumento del riesgo de cáncer bucofaríngeo y una reducción del riesgo de cánceres bucales y linguales¹⁸.

Tres estudios sobre la relación entre el papilomavirus humano (HPV) asociado a cannabis y el riesgo de cáncer de las vías respiratorias y digestivas altas, indican que el HPV (que es un importante factor de riesgo de cáncer bucofaríngeo) puede ser un factor de riesgo modificador.

Las futuras investigaciones sobre el cáncer de las vías aéreas y digestivas altas deben tener en cuenta los efectos del consumo concomitante de alcohol, de tabaco y de la infección por el HPV¹⁸.

Cánceres respiratorios

El THC y los cannabinoides asociados son no cancerígenos, como lo demuestran las pruebas en bacterias y modelos animales. Sin embargo, los cigarrillos de cannabis son conocidos por contener componentes procarcinogénicos, como benzopireno, un carcinógeno humano que se encuentra en el humo del tabaco. Por lo tanto, es lógico

suponer que fumar cannabis puede resultar en cánceres similares al tabaquismo, a saber, de pulmón y tracto respiratorio superior²⁰.

La literatura existente que examina el riesgo de cáncer de pulmón y el consumo de cannabis ha sido mixta. Los informes histológicos han señalado que los fumadores habituales de cannabis tienen anomalías epiteliales escamosas similares (displasia celular y metaplasia escamosa) a las que se ven en fumadores de tabaco. También se han encontrado niveles elevados de oncogenes y oncoproteínas, evidenciadas por pruebas inmunohistoquímicas, en biopsias bronquiales de fumadores de cannabis²⁰.

Un análisis conjunto colaborativo de estudios epidemiológicos²¹ no encontró ninguna asociación general entre el consumo de cannabis fumado y el cáncer pulmonar, ni tampoco pruebas de una relación dosis-respuesta^{18,20}.

Cáncer testicular

La evidencia respalda que el consumo de cannabis tiene un impacto en el desarrollo de tumores en las células germinales testiculares (TGCT)^{18,22}. El consumo de cannabis hasta 10 años, así como si es consumido de forma semanal o más frecuentemente, tiene un impacto en el desarrollo de TGCT^{18,22}. Más específicamente, el consumo de cannabis, definido como el consumo al menos semanal, es un factor de riesgo para el desarrollo de no seminoma²².

Un metaanálisis de estudios encontró una razón de disparidad de 1,5 en los sujetos que consumían cannabis con gran frecuencia y de 1,5 en los que habían consumido cannabis durante 10 o más años. Se trata de una relación moderada y uniforme y, dado que fumar tabaco no causa cáncer testicular, no existe ninguna posibilidad de confusión debida al consumo de tabaco fumado¹⁵.

En los testículos hay receptores de cannabinoides, de modo que no es inverosímil una relación causal¹⁸.

Otros cánceres

Con el consumo de cannabis, existe una tendencia a un aumento del cáncer de próstata (riesgo 3 veces mayor) y del cáncer cervicouterino (riesgo 1,4 veces mayor).

En relación a esto, se plantea confusión debida a otros factores relacionados con el modo de vida de los individuos afectados, como una posible explicación del resultado, dado que el número de muertes relacionadas con el SIDA fue mayor en los consumidores de cannabis en este estudio¹⁸.

En estudios de menor tamaño se ha implicado al consumo de cannabis en la aparición de cáncer de vesícula biliar y tumores de células germinativas testiculares.

Las razones de la gran heterogeneidad en los estudios epidemiológicos que correlacionan el consumo de cannabis con el cáncer, pueden relacionarse con dificultades para cuantificar el consumo de cannabis, con factores de confusión no medidos en los casos o en los sujetos control, y con la variable expresión de los receptores de cannabinoides en los tejidos estudiados¹⁸.

Cada estudio examinó el consumo de cannabis como uno de muchos otros factores de riesgo de padecer estos cánceres y no hubo una razón *a priori* para esperar una relación entre el consumo de cannabis y los cánceres. No se ha vuelto a obtener ninguno de estos resultados.

La incidencia de estos cánceres no aumentó durante el período 1979-1995 en los Estados Unidos, cuando el consumo de cannabis era común¹⁸.

En la actualidad, no hay evidencia de una relación entre el uso de cannabis y el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello²¹.

Efectos en el sistema gastrointestinal

El uso crónico de cannabis también puede resultar en episodios de náuseas y vómitos^{18,20,21}, diarrea persistente²².

La hiperémesis cannabinoide (HC) fue descrita en nueve pacientes australianos¹⁹ y se caracteriza por consumo de cannabis, episodios cíclicos de náuseas y vómitos y el comportamiento aprendido de frecuentes baños calientes^{13,18}.

HC es un síndrome de vómitos cíclicos (trastorno mitocondrial), se clasifica como un trastorno recurrente dividido en tres fases: prodrómica; hiperemética y recuperación¹⁸.

El mecanismo de acción aún no se ha dilucidado. Se ha planteado la hipótesis de que HC puede estar relacionado con el consumo crónico de cannabis y la larga vida media de ciertos componentes THC, que resultan en una eventual acumulación tóxica¹⁸.

Efectos en el sistema reproductivo masculino y femenino

El uso de cannabis de manera crónica altera la función del sistema reproductivo en animales.

El tratamiento repetido con agonistas cannabinoideos reduce la secreción de testosterona, altera la producción de espermatozoides y la motilidad^{13,15,23}, daña el ciclo ovulatorio^{13,15} y puede reducir la fertilidad femenina²².

El consumo crónico puede modificar las concentraciones de prolactina en hombres y mujeres, lo que puede provocar ginecomastia y galactorrea¹³.

Consumo de cannabis durante el embarazo

Según algunos autores, en humanos, el uso de cannabis no se asoció con bajo peso al nacer, parto prematuro o desprendimiento de placenta¹⁵.

Para otros, el consumo en el embarazo se asocia con resultados neonatales adversos, en particular, bajo peso al nacer, parto prematuro, ingreso a cuidados intensivos neonatales y tamaño pequeño para la edad gestacional^{13,18,24}.

Hay evidencia de que la exposición prenatal al cannabis, cuando se verifica por su consumo actual y la exposición prenatal a nicotina, alcohol y/o cafeína, está relacionada a cambios en la actividad neuronal durante la inhibición de la respuesta medidos en imágenes de resonancia magnética nuclear (NMR por sus siglas en inglés) funcional que duran hasta la edad adulta temprana¹⁶.

La evidencia acumulada sugiere que la exposición prenatal al cannabis puede interferir con el normal desarrollo y maduración del cerebro.

Los niños expuestos al cannabis en el útero demuestran problemas de atención, aprendizaje y memoria, impulsividad y problemas de comportamiento y una mayor probabilidad de consumir cannabis cuando maduran¹⁸.

La investigación en humanos ha sugerido que la exposición al cannabis en útero puede alterar la regulación del sistema dopaminérgico mesolímbico en los niños¹⁸.

La exposición intrauterina al cannabis se asoció con déficits en tareas que requieren memoria visual, análisis e integración y con control de impulsos en tareas que requieren atención sostenida.

Los estudios retrospectivos transversales vincularon el consumo materno de cannabis con problemas de memoria, control de impulsos, razonamiento cuantitativo, resolución de problemas y desarrollo verbal en niños de 1 a 11 años, así como alteraciones en la reactividad emocional, desempeño neuroconductual^{13,18}, integridad neurofisiológica, cognición¹⁸, aumento de los temblores y sobresaltos en los bebés¹³.

Se encontró evidencia de que cannabis y sus metabolitos pueden transferirse por medio de la leche materna^{13,24}. Actualmente, hay datos limitados sobre potenciales efectos de la exposición al cannabis a través de la leche materna en los bebés²⁴.

Fumar cannabis durante el embarazo se ha asociado a cánceres en los hijos. En tres estudios de casos y controles de diferentes cánceres se ha encontrado una asociación¹.

Conclusiones

El consumo de cannabis sin fines médicos se asocia a un amplio espectro de efectos adversos sobre la salud mental y otros sistemas que obligan a considerarlo como un problema de salud pública relevante, especialmente cuando la tendencia a percibirlo como riesgoso disminuye entre los jóvenes.

Si bien en este informe se describen la mayoría de los efectos adversos sobre la salud del consumo de cannabis, se necesitan realizar estudios que brinden mayor información acerca de la asociación del cannabis sobre consecuencias sociales y para la salud y de la causalidad de las mismas por parte del cannabis¹.

Entre las prometedoras ventajas terapéuticas, la alta tendencia al abuso y las preocupaciones de seguridad, aún se necesitan esfuerzos de investigación adicionales para comprender mejor las interacciones y los efectos de los cannabinoides dentro del cuerpo humano.

Agradecimientos: a la Dra. Sonia Uema por la lectura crítica del manuscrito y por su edición.

Revisoras externas: Mgter. Marcela Fontana y Dra. María Luz Traverso.

Comité Editorial (Resolución HCD 1030/2022 FCQ-UNC)

Dra. Susana C. NUÑEZ MONTOYA, Dra. Mariana VALLEJO, Dra. María Laura GUZMÁN, Dra. Virginia AIASSA, Dra. Eva ACOSTA, Dra. Claudia BREGONZIO y Dra. Rosana CRESPO.

Bibliografía

1. Efectos sociales y para la salud del consumo de cannabis sin fines médicos. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2018. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. National Institute on Drug Abuse. El Cannabis (marihuana) DrugFacts. [Actualizado:21/10/19; Acceso: 6/09/22] Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/drugfacts/el-cannabis-marihuana>
3. Brayfield A, editor. Martindale, The complete drug reference. 39th edition. London: Pharmaceutical Press; 2017.
4. Florez, J.; Armijo, J. A.; Mediavilla, A. Farmacología Humana. 6ª ed. Barcelona: Masson; 2014.
5. United Nations. World Drug Report 2022. [Acceso: 22/12/22] Disponible en: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2022.html>
6. Mehmedic Z, Chandra S, Slade D, Denham H, Foster S, Patel AS, Ross SA, Khan IA, ElSohly MA. Potency trends of Δ9-THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008. J Forensic Sci. 2010 Sep;55(5):1209-17.
7. Pijlman FT, Rigtter SM, Hoek J, Goldschmidt HM, Niesink RJ. Strong increase in total delta-THC in cannabis preparations sold in Dutch coffee shops. Addict Biol. 2005 Jun;10(2):171-80
8. National Institute on Drug Abuse. Percentage of THC and CBD in cannabis samples seized by DEA from 1995-2019 [Acceso: 6/09/22] Disponible en: <https://nida.nih.gov/sites/default/files/images/Percentage-THC-CBD-cannabis-samples-seized-by-DEA-.jpg>
9. Testai et al. Use of Marijuana: Effect on Brain Health: A Scientific Statement from the American Heart Association. Stroke. 2022;53: e176–e187.
10. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Informe Europeo sobre Drogas: Tendencias y novedades 2021 Acceso: 6/09/22 Disponible en: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13838/2021.2256_ES0906.pdf
11. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (2021), Informe Europeo sobre Drogas 2021: Tendencias y novedades, Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo.
12. University of Bath. High-strength cannabis linked to addiction and mental health problems. [Actualizado: 26/07/22; Acceso: 07/09/22] Disponible en: <https://www.bath.ac.uk/announcements/high-strength-cannabis-linked-to-addiction-and-mental-health-problems/>
13. Breijyeh Z, Jubeh B, Bufo SA, Karaman R, Scranio L. Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. Toxins 2021, 13, 117. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/toxins13020117>
14. Campeny E, López-Pelayo H, Nutt D, Blithikioti C, Oliveras C, Nuño L, Maldonado R, Florez G, Arias F, Fernández-Artamendi S, Villalbíh JR, Sellarès J, Ballbèi M, Rehm J, Balcells-Olivero MM, Gual A. The blind men and the elephant: Systematic review of systematic reviews of cannabis use related health harms. European Neuropsychopharmacology (2020) 33, 1-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.02.003>
15. Cohen K, Weizman A, Weinstein A. Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health. Clinical pharmacology & therapeutics (2019), 105 (5). Disponible en: <https://doi:10.1002/cpt.138>
16. Petrilli K, Ofori S, Hines L, Taylor G, Adams S, Freeman TP. Association of cannabis potency with mental ill health and addiction: a systematic review. Lancet Psychiatry. 2022;9(9):736-750
17. Radhakrishnan, Rajiv & Wilkinson, Samuel & D'Souza, Deepak. (2014). Gone to Pot – A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. Frontiers in psychiatry. 5. 54. Disponible en: <https://doi:10.3389/fpsy.2014.00054>
18. Bouquet, E, Pain, S, Eiden, C, et al. Adverse events of recreational cannabis use reported to the French addictovigilance network (2012–2017). Brit Jnl Clinical Pharma. 2021; 87(10): 3925– 3937. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bcp.1481>
19. Leduc-Pessah H, Jensen SK, Newell C. An overview of the adverse effects of cannabis use for Canadian physicians. Clin Invest Med, 2019; Vol 42, no 3, September 2019
20. Anthony L Lin, Gregory Nah, Janet J Tang, Eric Vittinghoff, Thomas A. Dewland, Gregory M Marcus. Cannabis, cocaine, methamphetamine, and opiates increase the risk of incident atrial fibrillation. European Heart Journal, 2022; ehac558, Disponible en: <https://doi:10.1093/eurheartj/ehac558>

21. Winhusen T, Theobald J, Kaelber DC, Lewis D. Regular cannabis use, with and without tobacco co-use, is associated with respiratory disease. *Drug Alcohol Depend*, 2019 Nov 1;204:107557. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107557>
22. Gurney J, Shaw C, Stanley J, Signal V, Sarfati D. Cannabis exposure and risk of testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* (2015). 15:897. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1905-6>
23. Payne, KS, Mazur, DJ, Hotaling, JM y Pastuszak, AW (2019). Cannabis y Fertilidad Masculina: Una Revisión Sistemática. *Revista de urología*, 202 (4), 674–681. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000248>
24. Corsi DJ, Murphy MSQ, Cook J. The Effects of Cannabis on Female Reproductive Health Across the Life Course. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2021 Aug;6(4):275-287. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/can.2020.0065>

El **Boletín CIME** es una publicación del Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas (Universidad Nacional de Córdoba), destinado a profesionales sanitarios y público, disponible *on-line* en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/publicaciones.htm>

La información brindada por el CIME-FCQ-UNC tiene por objeto promover el uso racional del medicamento. No se suministra asesoramiento médico específico. Los artículos y notas publicados por el CIME-FCQ-UNC no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita previa y expresa.