

## **Deshojando la marihuana: Cannabis, cannabinoides y salud mental**

### ***Deciphering marijuana: Cannabis, cannabinoids and mental health***

**Sergio Fernández-Artamendi**

*Departamento de Psicología. Universidad Loyola Andalucía*

Recibido: 25/07/2018 · Aceptado: 07/09/2018

#### **EL CANNABIS**

La relación de la planta *cannabis sativa* con la salud mental tiene una larga historia. El uso de esta planta se remonta miles de años en Asia y Europa, y además de los diversos posibles usos medicinales, uno de los principales motivos de su utilización era precisamente su capacidad para alterar los estados mentales transitoriamente (efectos psicotrópicos). Al mismo tiempo, el temor a alteraciones mayores de la salud mental siempre ha acompañado a esta planta. No obstante, no será hasta finales del siglo XIX cuando informes como el de la *Hemps Drug Comission* británica, se planteen evaluar los riesgos que (entre otros para la salud mental) podía tener su uso entre la población de las colonias. Unas décadas después, la aprobación del *Marihuana Tax Act* de 1937 en Estados Unidos, junto con otras medidas a nivel internacional, establece un punto y

aparte al frenar tanto su consumo medicinal como recreativo, cerrando las puertas también a la investigación.

Sólo hubo que esperar unas décadas para que en los años 60 la marihuana resurgiera tanto en el contexto recreativo como en el científico. La investigación comenzó entonces una carrera imparable en el conocimiento de la planta de marihuana y de sus componentes desde que en 1964 se aislara el componente principal, y principal responsable de los efectos psicoactivos de la planta, el conocido Delta-9-Tetra-hidrocannabinol ( $\Delta^9$ THC). A partir de ese momento se han sucedido innumerables avances en el conocimiento de los cannabinoides, su estructura, sus efectos en nuestro organismo, así como sobre nuestro propio sistema interno de procesamiento de estas sustancias. Por ello, y antes de entrar directamente en el tema en cuestión que nos ocupa, creo que

— Correspondencia a: \_\_\_\_\_  
Sergio Fernández-Artamendi  
Email: sfernandez@uloyola.es



es necesario repasar brevemente el estado del arte en diversos frentes para comprender mejor sus implicaciones y limitaciones.

En primer lugar, el descubrimiento del THC supuso tan solo el punto de partida del conocimiento de las múltiples sustancias cannabionoides contenidas en la planta de marihuana (los “fitocannabionoides”). Si bien el THC sigue siendo la principal sustancia psicoactiva, y el centro de atención de la mayoría de estudios sobre los efectos de esta planta, como veremos más adelante el Cannabidiol (CBD) no se queda atrás. El CBD no tiene efectos psicoactivos, y de hecho se ha presentado a menudo como un posible antagonista o atenuante del efecto psicoactivo del THC, con potenciales usos terapéuticos al no mostrar, a priori, riesgos significativos para la salud (Iffland y Grotenhermen, 2017). No obstante, quedan aún muchas preguntas sin respuesta sobre, por ejemplo, los efectos interactivos entre ambas sustancias (Boggs, Nguyen, Morgenson, Taffe y Mohini, 2018).

En segundo lugar, el descubrimiento del THC, el CBD y los demás fitocannabinoides llevó a la lógica búsqueda de aquellos receptores internos de los que nuestro organismo debía disponer con el fin de procesar dichas sustancias y generar los correspondientes efectos. Así, a principios de los años 90 se descubren los principales receptores para el procesamiento de los cannabinoides en el cuerpo humano: Los receptores CB1 y CB2. Los CB1 aparecen ampliamente distribuidos a lo largo del Sistema Nervioso Central (SNC). Los CB2 fueron localizados inicialmente en el Sistema Inmune, y posteriormente se han localizado en órganos tan diversos como el páncreas, la médula ósea, el útero o los pulmones. En los últimos años,

también se han detectado CB2 funcionales en el SNC, aunque en concentraciones más bajas. La investigación aún tiene trabajo por delante para localizar todos los receptores (Lu y Potter, 2018). Lo que todo esto revela es, en suma, un complejo Sistema Endocannabinoide (SE) disperso por todo nuestro organismo.

En tercer lugar, el hecho de que nuestro cuerpo dispusiera de forma natural de estos receptores indicaba que debía disponer también de las correspondientes moléculas internas complementarias: los “endocannabinoides”. Efectivamente, se detectaron primero la Anandamida y el 2-arachidonoilglycerol, y posteriormente se han ido sumando varios endocannabinoides más (Pertwee, 2015). Comenzaba a quedar ya al descubierto un complejo Sistema Endocannabinoide, aparentemente ubicuo en nuestro organismo, y con una probable implicación en innumerables procesos. Entre ellos parecen encontrarse procesos relacionados con nuestra salud mental.

En cuarto lugar, en los años 80 comienzan a desarrollarse moléculas sintéticas con estructura similar a los cannabinoides pero de origen artificial (“cannabinoides sintéticos”), y de los que existe hoy una amplísima variedad aún en desarrollo (consultar por ejemplo: EMCDDA, 2017). Estas sustancias (conocidas habitualmente por siglas como CP, HU o JWH entre otras, referentes a sus centros de creación) incrementan notablemente el repositorio de sustancias cannabionoides en el mercado, tanto para uso recreativo como para investigación. Su uso con fines recreativos (conocido como “Spice”) es relativamente escaso, y no presenta unas tasas significativas de uso entre la población juvenil europea (EMCDDA, 2017).



Esto no impide que sus efectos hayan ocasionado en no pocos casos consecuencias graves, relacionadas precisamente con la salud mental (Winstock et al., 2015).

En quinto lugar y ante la diversidad de fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos disponibles, de las potencialidades del SE y de su clara relación con aspectos diversos de nuestra salud, y concretamente nuestra salud mental, la industria farmacéutica ha incrementado notablemente su interés por este ámbito. En la actualidad, y tan solo en España, un vistazo rápido al registro de la Agencia Española del Medicamento (2018) indica que están en marcha diversos estudios clínicos sobre los posibles usos farmacológicos, concretamente del CBD, para Esclerosis Múltiple o el Síndrome de Dravet.

Esta avalancha de avances y descubrimientos sobre el cannabis y los cannabinoides se suma a un entorno legislativo y regulador cada vez más favorable y abierto al uso recreativo y medicinal de la marihuana en muchos países occidentales, aderezado por una presión creciente de las industrias y movimientos pro-cannabis. Resulta por tanto crucial seguir investigando sobre los posibles efectos que estas sustancias tienen sobre nuestra salud mental. Esta área de investigación aún es joven, pero en pocos años ofrece ya avances significativos sobre algunas limitaciones reseñadas hace tan solo unos pocos años (Fernández-Artamendi et al., 2011) y permite obtener algunas conclusiones firmes. Seguramente el conocimiento de la estructura de los cannabinoides y del SE supondrá aún más avances en el futuro próximo.

A continuación, se revisan algunos de los estudios más relevantes, destacando

los principales hallazgos, de forma sintética. Para ello es importante entender que la mayoría de las investigaciones realizadas hasta la fecha se han realizado con consumidores de marihuana u otras formas de presentación del cannabis (frente a cannabinoides específicos), y son las que fundamentalmente aquí se revisan.

## **CANNABIS, CANNABINOIDES Y SALUD MENTAL**

En primer lugar, el área de investigación sin duda más extensa desde hace ya dos décadas es la relación entre el consumo de cannabis y el riesgo de psicosis. Algunos estudios ya clásicos encontraron, con sólida metodología y amplias muestras, que el consumo de cannabis incrementa el riesgo de presentar psicosis en 6,7 veces entre los consumidores de más de 50 ocasiones frente a los no consumidores (Zammit et al., 2002); o en un 40% en consumidores habituales, y hasta el 50% y el 200% en consumidores frecuentes (Moore et al. 2007). Es de sobra conocido el efecto directo que el cannabis puede tener, debido fundamentalmente al THC (Schubart et al., 2011), en la aparición de sintomatología psicótica transitoria como consecuencia de la intoxicación. Pero, además, la investigación sigue confirmando conclusiones previas con estudios longitudinales y meta-análisis (e.g.: Marconi et al., 2016), que indican que el consumo de cannabis incrementa el riesgo de padecer trastornos psicóticos. Ahora bien, ha de tenerse en cuenta que los resultados realizados hasta la fecha apuntan a que esta asociación se da particularmente en aquellos individuos



con una vulnerabilidad previa a padecer trastornos del espectro psicótico, con inicios tempranos y con una relación dosis-respuesta. El consumo de cannabis es por tanto un factor de riesgo adicional para la esquizofrenia; aunque aún se desconocen en detalle los mecanismos precisos de esta asociación. Lo que sí parece es que podría ser consecuencia de alteraciones en el Sistema Endocannabinoide, producto de la introducción de cannabinoides exógenos en el sistema (Rodríguez-Muñoz et al. 2017). Múltiples estudios han descartado también la posibilidad de que la relación suceda a la inversa, es decir, que sea la experimentación de sintomatología psicótica la que incrementa la probabilidad de consumir cannabis (la denominada “hipótesis de la automedicación”). No obstante, algunos investigadores plantean aún la posibilidad de que son los individuos propensos a padecer psicosis los que terminan consumiendo cannabis (Ksir y Hart, 2016).

En segundo lugar, hace ya casi dos décadas, Bovasso et al. (2001) encontraron una asociación longitudinal significativa entre el consumo de cannabis y la aparición de sintomatología depresiva, ideación suicida y anhedonia. No obstante, y a diferencia de la investigación en psicosis, ha sido más difícil alcanzar conclusiones firmes en esta área. De hecho, los estudios recientes metodológicamente más potentes, con 34.000 participantes del NESARC en EEUU (Blanco et al., 2016; Feingold et al., 2015) y con 50.000 hombres del famoso *Swedish Conscripts* (Pricce et al., 2009) descartaban esta asociación significativa tras controlar diversos factores contaminantes. En contraste con estos estudios, una importante investigación longitudinal con más de 14.000 parejas de gemelos

monocigóticos y dicigóticos (Agrawal et al., 2017) sí encontró una asociación significativa entre el consumo de cannabis y la aparición de depresión, con diferencias significativas incluso cuando el contraste era dentro de las parejas de gemelos monocigóticos, descartando influencias genéticas pre-existentes. Agrawal et al. (2017) encuentran además que los consumidores frecuentes de cannabis tienen 2.47 veces más probabilidad de experimentar ideación e intentos suicidas. Y en esta misma línea, Lev-Ran et al. (2014) en una revisión de diversos estudios longitudinales, que ascienden a un total de 76.000 participantes, concluyen que la asociación sí es significativa, y que el consumo de cannabis incrementa el riesgo de padecer depresión. No obstante, lo que sí parece claro es que, de ser significativa, esta asociación sería débil, y estaría entre un incremento de 1,1 veces para consumidores de cannabis en general, y hasta 1,6 para consumidores con carácter abusivo.

En tercer lugar, y en contraste con la diversidad de estudios sobre psicosis o depresión, los trastornos bipolares adolecen de una considerable falta de investigación. Los resultados actualmente disponibles son poco concluyentes (Feingold et al., 2015) o metodológicamente débiles, como indican Lev-Ran y Feingold (2017). Actualmente apenas hay algunos estudios que sugieren que el cannabis podría ejercer quizás una función de aceleración de la aparición de este trastorno (Kvitland et al., 2016).

En cuarto lugar, también hay una importante carencia de estudios sobre la relación entre el consumo de cannabis y la aparición de trastornos de ansiedad. El consumo de cannabis puede generar de forma directa y como consecuencia de la intoxicación,



síntomas como taquicardia, ansiedad y ataques de pánico. Los estudios sobre los posibles efectos a largo plazo son aún muy escasos, y de nuevo nos enfrentamos a una importante necesidad de investigación. El meta-análisis más reciente (Twomey, 2017) encuentra una asociación débil, que de hecho desaparece si se seleccionan aquellos estudios de mayor calidad metodológica. En la misma línea, los estudios con datos del NESARC (Blanco et al., 2016) y el NEMESIS (van Laar et al., 2007) descartan una asociación significativa.

Ahora bien, y como decíamos al inicio, estos estudios analizan el efecto del consumo de marihuana o sus derivados, que resulta un compendio de fitocannabinoides cuya interacción es prácticamente desconocida. Si bien el TCH parece el principal responsable de los efectos psicoactivos y perjudiciales para la salud mental, la comprensión de los efectos específicos de todos los fitocannabinoides y de los mecanismos de esta asociación está lejos de esclarecerse.

Sobre estos efectos específicos de los cannabinoides nos ofrece información un nuevo jugador en el tablero: la industria farmacéutica. Esta industria está altamente interesada en estudiar la relación entre el cannabis y la salud mental en su exploración de los posibles beneficios terapéuticos y medicinales de los distintos cannabinoides. Versiones de medicamentos con cannabinoides ya han sido exploradas e incluso comercializadas (*Dronabinol*, *Nabilona* o *Sativex*), con fines de sobra conocidos como incrementar el apetito, reducir las náuseas, el dolor o la inflamación. Lo que ocurre es que dichos productos cannabinoides a menudo han provocado efectos secundarios indeseados precisamente para la salud mental. Hay cier-

ta evidencia por ejemplo de posibles síntomas secundarios en el caso del Dronabinol (Mücke et al., 2018), aunque la evidencia es aún débil. Es muy conocido el caso del Rimonabant, un antagonista selectivo del receptor CBI para inhibir el apetito que fue retirado del mercado por generar ansiedad y depresión (Moreira y Crippa, 2009).

La contrapartida a esta situación con el THC y sus homólogos sintéticos como protagonistas, la encontramos en los últimos años en el Cannabidiol (CBD), convertido en el centro de múltiples investigaciones farmacológicas. Esta sustancia carece de efectos psicoactivos y quizás por ello, de los más de 100 ensayos clínicos con cannabinoides que se pueden encontrar actualmente en el registro de Estados Unidos (NIH, 2018), la mayoría son sobre el CBD. Se está investigando la eficacia de esta sustancia precisamente para el tratamiento de trastornos psicológicos como el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de estrés post-traumático o incluso la adicción al alcohol. Veremos que nos ofrecen los ensayos clínicos, pero es de esperar que este y otros fitocannabinoides, así como los distintos cannabinoides sintéticos o incluso los endocannabinoides puedan sumarse a la cola de estas investigaciones sobre los posibles usos sanitarios.

## FUTURO DEL CANNABIS

Como habrá podido percibir el lector, la complejidad de la investigación en torno al cannabis y su relación con la salud mental es evidente, y además parece cada vez más compleja. Existen hoy día resultados sólidos que apuntan a que el consumo de cannabis, sobre todo de forma temprana y frecuen-



te, en individuos vulnerables, puede incrementar el riesgo de sintomatología psicótica. Además, hay sospechas de que puede haber una débil asociación con la aparición de depresión. No se ha discutido en detalle aquí, pero el consumo de cannabis también ha demostrado alterar en distintas direcciones la sintomatología de estos y otros trastornos. La investigación sugiere que la implicación del Sistema Endocannabinoide en nuestra salud mental es sin duda clave, y aunque hay avances considerables, el conocimiento de este sistema es aún limitado y se requiere mucha investigación para conocer su funcionamiento.

Como se ha comentado, los estudios revisados se han realizado fundamentalmente con consumidores “recreativos” de marihuana y otras presentaciones de *cannabis*. En base a la evidencia existente, es probable que estos efectos se deban fundamentalmente al THC y su poder psicoactivo sobre el Sistema Endocannabinoide. Precisamente por este motivo, es preocupante ver que la concentración de THC en las muestras de marihuana incautadas en EEUU ha ido incrementando progresivamente su concentración de THC entre 10 y 30 veces en las últimas décadas, apareciendo concentraciones incluso de más del 30% de THC en algunas muestras (Mehmedic et al., 2010). La concentración de CBD (no psicoactivo) se ha mantenido sin embargo estable en niveles en torno al 1-2%.

Mientras se avanza en la investigación sobre los cannabinoides y el SE, y su relación con la salud mental, nos encontramos con un entorno en el que múltiples países avanzan legislaciones más abiertas hacia el consumo recreativo y medicinal del cannabis en Occidente. Al mismo tiempo, diversas industrias impulsan la investigación y regula-

rización de la marihuana y los cannabinoides en sus diversas formas. La industria farmacéutica tradicional se esfuerza en aislar los efectos de cannabinoides concretos sobre problemas específicos de salud mental, con el objetivo de afinar las dianas terapéuticas de posibles medicamentos. La industria del “cannabis medicinal” sugiere la utilización de esta planta en su forma natural, al modo más tradicional, alegando el uso de distintas concentraciones diferentes de fitocannabinoides, para una amplísima variedad de fines terapéuticos entre los que se incluyen problemas de salud mental. Por último, una tercera industria promueve la legalización de la marihuana, también en su forma natural, con fines meramente recreativos.

Ante esta situación, parece que es precisamente la complejidad del Sistema Endocannabinoide y su relación con la salud mental lo que se interpone a los intereses de las diversas industrias. En su búsqueda de una diana precisa, y que no genere efectos secundarios, la industria farmacéutica se encuentra con un Sistema Endocannabinoide que más bien recuerda, por el momento, a un complejo cuadro de mandos que a una bien definida “diana”. En ocasiones esto genera resultados indeseados para la salud mental. La industria de la marihuana medicinal se enfrenta a la dificultad de ofrecer soluciones medicinales concretas (y también sin efectos secundarios) recurriendo a una planta muy compleja, que bien podría ser una mezcla de múltiples fármacos combinado con productos psicoactivos. Los mismos efectos sinérgicos que se derivarían de combinar todos los fitocannabinoides, y que pueden suponer alguna ventaja (el conocido como “*entourage effect*”), son a la vez el principal inconveniente para generar efectos



“limpios” en un intrincado sistema de receptores prácticamente ubicuos. Los síntomas y riesgos para la salud mental son a menudo las principales consecuencias indeseadas de estas aproximaciones terapéuticas.

En suma, en la actualidad no sólo se confirma la relación entre el cannabis y la salud mental, sino que esta relación parece ser bastante estrecha. Lo que aún necesitamos conocer mejor son los elementos centrales de esta asociación y los mecanismos específicos que la subyacen. El objetivo es prevenir perjuicios para la salud mental de los distintos perfiles de usuarios que se avecinan, intentando aprovechar de formas seguras los posibles beneficios terapéuticos que los cannabinoides pudieran tener. Lo que parece probable es que en los próximos años asistiremos a un incremento de la presencia tanto de la marihuana como de los distintos cannabinoides en diversos ámbitos de nuestra vida, y ante eso, la investigación sobre su relación con la salud mental se hace más necesaria que nunca.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agencia Española del Medicamento (2018). Registro Español de Estudios Clínicos. Recuperado de (19/7/18): <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>.
- Agrawal, A., Nelson, E.C., Bucholz, K.K., Tillman, R., Gruzca, R.A., Statham, D.J., Madden, P.A.F., Martin, N.G., Heath, A.C. y Lynskey, M.T. (2017). Major Depressive Disorder, suicidal thoughts and behaviors, and cannabis involvement in discordant twins: a retrospective cohort study. *Lancet Psychiatry*, 4(9).
- Boggs, D.L., Nguyen, J.D., Morgenson, D., Taffe, M.A. y Ranganathan (2018). Clinical and preclinical evidence for functional interactions of Cannabidiol and  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology*, 43, 142-154.
- Bovasso, G.B. (2001). Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 158
- Blanco, C., Hasin, D., Wall, M.M., Flórez-Salamanca, L., Hoertel, N., Wang, S., Kerridge, B.T. y Olfson, M. (2016). Cannabis use and risk of psychiatric disorders. Prospective evidence from a US national longitudinal study. *JAMA Psychiatry*, 73(4).
- European Monitoring Centre on Drugs and Drug Addiction (2017). Synthetic cannabinoids in Europe. Lisbon: EMCDDA.
- Fernández-Artamendi, S., Fernández-Hermida, J.R., Secades-Villa, R. y García-Portilla, P. (2011). Cannabis and mental health. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 39(3).
- Iffland, K., y Grotenhermen, F. (2017). An update on safety and side effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2(1).
- Ksir, C. y Hart, C.L. (2016). Cannabis and Psychosis: A critical overview of the relationship. *Current Psychiatry Reports*, 18(12).
- Kvitland, L.R., Melle, I., Aminoff, S.R., Lagerberg, T.V., Andreassen, O.A. y Ringen, P.A. (2016). Cannabis use in first-treatment bipolar I disorder: relations to clinical characteristics. *Early intervention in Psychiatry*, 10.



- Lev-Ran, S., Roerecke, M., Le Foll, B., George, T.P., McKenzie, K. y Rehm, J. (2014). The association between cannabis use and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychological Medicine*, 44.
- Lu, D. y Potter, D.E. (2018). Cannabinoids and the Cannabinoid receptors: An overview. En Preedy, V.R: Handbook of cannabis and related pathologies. Academic Press: London.
- Marconi, A., di Forti, M. Lewis, C.M., Murray, R.M. y Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(5).
- Mehmedic et al. (2010). Potency trends of D-9-THC and other Cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993-2008. *J Forensic Science*, 55(5)
- Moreira, F.A. y Crippa, J.A. (2009). The psychiatric side-effects of Rimonabant. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 31(2).
- Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 370:319-28.
- National Institute on Health (2018). U.S. National Library of Medicine: Clinicaltrials.gov. Recuperado de (19/7/18): <https://clinicaltrials.gov>
- Pertwee, R.G. (2015). Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions. In: Pertwee R. (eds), *Endocannabinoids. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 231. Springer, Cham.
- Price, C., Hemmingsson, T., Lewis, G., Zammit, S. y Allebeck, P. (2009). Cannabis and suicide: longitudinal study. *The British Journal of Psychiatry*, 195.
- Rodríguez-Muñoz, M., Sánchez-Blázquez, P., Callado, L.F., Meana, J.J., y Garzón-Niño, J. (2017). Schizophrenia and depression, two poles of endocannabinoid system deregulation. *Translational Psychiatry*, 7.
- Schubart CD, Sommer IE, van Gastel WA, Goetgebuer RL, Kahn RS, Boks MP. Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr Res*. 2011;130:216–21.
- Twomey, C.D. (2017). Association of cannabis use with the development of elevated anxiety symptoms in the general population: a meta-analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 0.
- Van Laar, M., van Dorsselaer, S., Monshouwer, K. y de Graaf, R. (2007). Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population?. *Addiction*, 102.
- Winstock, A., Lynskey, M., Borschmann, R. y Waldron, J. (2015). Risk of emergency medical treatment following consumption of cannabis or synthetic cannabinoids in a large global sample. *Journal of Psychopharmacology*, 29(6).
- Zammit, S., Allebeck, P. Andreasson, S., Lundberg, I., Lewis, G. (2002). Self-reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *British Medical Journal*, 325.