
Toxicología del cannabis

BALCELLS OLIVERÓ, M.

Doctor en Medicina. Unidad de Alcoholología de la Generalitat de Cataluña. Hospital Clínico de Barcelona

Enviar correspondencia a: Mercè Balcells Oliveró. Unitat d'Alcoholologia esc. 6b soterrani. Hospital Clínic de Barcelona c/ Villarroel 170 Barcelona 08036. Tel: 93 227 5548 Fax: 93 227 5454. Email. Olivero@clinic.ub.es

Resumen

Se resume de forma estructurada y comprensible las múltiples informaciones existentes sobre de la detección del cannabis y sus metabolitos en el organismo. Para ello se repasan de forma concisa varios aspectos farmacocinéticos de la marihuana que permiten comprender e interpretar los resultados analíticos. En la detección del THC del organismo se pueden utilizar principalmente tres técnicas de laboratorio que son la cromatografía, el inmunoensayo y la cromatografía de gases con o sin espectrometría de masas. Los diversos métodos de laboratorio se diferencian en su sensibilidad, especificidad, complejidad y coste. La elección de un método de laboratorio dependerá de los objetivos de la prueba. Aunque no hayan aparecido en los últimos años nuevas informaciones sobre el perfil metabólico del Δ^9 -Tetrahydrocannabinol en humanos, sí podemos decir que el interés por detectar y medir metabolitos del THC en orina u otros fluidos biológicos para determinaciones forenses o médicas ha ido incrementando.

Palabras clave: *cannabis, detección, orina, sangre, control.*

Summary

There are different existing ways to monitor cannabis and the major cannabinoid metabolites in human body. These subject included information about pharmacokinetics and metabolism of tetrahydrocannabinol and other cannabinoids to allow comprehension and interpretation of analytical results. Detection of marijuana can be done in the laboratory with several methodology like chromatography, immunoassay and Gas chromatography with mass spectrometer in different body fluids. The different methodology for drug test used will differed on sensitivity, specificity, difficulty and cost. The choice for one or another will depend on the different aim of the test.

Although no new data have emerged regarding the metabolic profile of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in humans in the past few years, interest in the measurement of urinary metabolites for forensic and medical purpose has increased.

Key words: *cannabis, detection, urine, blood, control.*

INTRODUCCIÓN

Este capítulo aborda las características de la investigación y de la detección del cannabis y sus metabolitos en el organismo. Para ello empezaremos describiendo las características farmacocinéticas del cannabis. Estas características permiten com-

prender el significado de los resultados obtenidos con los distintos métodos analíticos existentes. Hay que tener en cuenta que la farmacocinética de este producto dependerá de la vía de administración y de la forma de consumo. Además, se revisan las distintas opciones existentes para detectar el cannabis en los fluidos corporales y se apuntan algunas consideraciones médico-legales.

FARMACOCINÉTICA

Los preparados del cannabis proceden en gran medida de la planta *Cannabis sativa*. El principal componente psicoactivo del cannabis es el Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) y, en menor cantidad y ligeramente menos potente, el Δ^8 -THC, aunque la planta del cannabis contiene al menos 60 cannabinoides distintos entre los 400 compuestos químicos identificados (Dewey, 1986). Hay diversas variedades de *Cannabis sativa*, su contenido en THC varía y puede llegar a ser superior al 20%. La parte de la planta que contiene mayor cantidad de THC son los brotes florecientes de la parte superior y en menor cantidad las hojas, tallos y semillas. La marihuana, con un contenido de THC del 0,5 al 5%, se prepara a partir de las flores, hojas y tallos de pequeño tamaño desecados y triturados. El hachís consiste en un preparado de resina exudada y flores prensadas. El hachís puede contener del 2 al 20% de THC. La resina o aceite de cannabis, que puede llegar a contener del 15% al 50% de THC, se recoge de la secreción de las brácteas y de las terminaciones de los tallos, esta secreción también cubre las flores.

Las concentraciones de THC en plasma o en otros fluidos biológicos dependerán en gran medida de la procedencia de la planta, de la forma de preparar la droga y de la vía de administración. La forma más frecuente de consumir el cannabis es fumado en cigarrillos ("porros") o pipas, mezclándolo con tabaco. Habitualmente los consumidores realizan inhalaciones profundas para incrementar la absorción de THC a través de los pulmones. La marihuana y el hachís también se pueden consumir a través de la vía oral, pero esta es una vía de administración menos usada porque retrasa y disminuye los efectos psicoactivos de la droga.

Un cigarrillo suele contener entre 0,5 y 1 gramo de cannabis, cuyo contenido en THC dependerá del preparado. En función del número de inhalaciones y de su intensidad la cantidad de THC que suministra el "porro" varía entre el 20% y el 70% de su contenido. Del THC inhalado, sólo del 10% al 25 % pasa

al torrente circulatorio. De estas consideraciones se desprende que la dosis de THC que se absorbe con un cigarrillo está entre 0,2 mg y 4,4 mg. Cuando se fuma, la dosis mínima de THC necesaria para producir efectos farmacológicos está entre 2 mg y 22 mg. La dosis que induce la aparición de efectos psicoactivos depende de la frecuencia del consumo (Martin, 1986). Los fumadores ocasionales pueden obtener efectos psicoactivos con una dosis de 2-3 mg (aproximadamente un cigarrillo). Los fumadores habituales pueden necesitar 5 o más cigarrillos para desarrollar manifestaciones psicoactivas. Precisamente, debido a la incertidumbre sobre el contenido de THC y por tanto la cantidad real que se absorbe, el consumo excesivo de cannabis se define en función del patrón de consumo (diario o casi diario) y no de la dosis que teóricamente se consume (Adams and Martin, 1996).

Tras inhalar el humo de un cigarrillo, las concentraciones plasmáticas de THC alcanzan su máximo (alrededor de 100 ng/ml) en poco minutos y desaparecen rápidamente, gracias a un importante proceso de redistribución. Los efectos psicotrónicos del THC son tempranos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 20-30 minutos y pueden durar de 2 a 3 horas. La dosis oral tiene menos efectos que la dosis inhalada y en general debe ser 3 a 5 veces mayor para que aparezcan las mismas manifestaciones. (Hall, W. And Solowij N., 1998).

Una vez el THC entra en el torrente circulatorio es redistribuido por el organismo. La mayor parte del THC circula unido a proteínas, preferentemente a lipoproteínas (LDL). Una parte del THC que se une a proteínas se encuentra acoplado a las células sanguíneas. Sólo el 3% del THC circula libre en el plasma, lo que explica que sólo una pequeña proporción penetre en el sistema nervioso central (alrededor del 1%). Una vez entra en el sistema nervioso central, el THC se concentra sobretodo en tálamo, núcleo estriado, amígdala, hipocampo, septum y cortex. (Harris S.L. and Martin W. D. ,1991).

Los cannabinoides actúan en un receptor cerebral específico, que esta ampliamente

distribuido en regiones cerebrales implicadas en la cognición, memoria, percepción del dolor y en la coordinación motora. Estos receptores se activan mediante un ligando endógeno, la anandamida, que tiene menor potencia y menor duración que el THC. La identificación de antagonistas específicos para los cannabinoides puede mejorar en un futuro próximo nuestra comprensión sobre las acciones de los cannabinoides en el funcionamiento cerebral. En estudios experimentales en animales, se ha observado que los niveles cerebrales de THC son muy bajos, llegando al cerebro únicamente un 1 % de la dosis disponible en el pico plasmático (Aguirell et al., 1986). Si inferimos una distribución similar en humanos, solo de 2 a 44 µg de THC traspasarían la barrera hemato-encefálica.

El THC experimenta una primera metabolización a nivel pulmonar y hepático, transformándose en 11-hidroxi-THC (11-OH-THC). Este metabolito es activo y posee una potencia ligeramente superior al Δ^9 -THC. Además, el 11-OH-THC atraviesa más fácilmente la barrera hemato-encefálica. Después de una segunda metabolización hepática el 11-OH-THC se convierte en varios metabolitos inactivos como el 11-nor-carboxi- Δ^9 -THC (THC-COOH), que es el metabolito más abundante en plasma y en orina. Existen otras rutas metabólicas alternativas; se han identificados más de 80 metabolitos distintos del THC. Estos metabolitos sufren diversos procesos de metabolización que incluyen la conjugación con ácidos grasos de cadena larga (oléico y esteárico). Los metabolitos del THC se excretan principalmente por la bilis y las heces (65-70%); el resto se elimina por la orina. La eliminación urinaria tiene mayor importancia en consumidores crónicos, siendo los metabolitos urinarios fundamentalmente ácidos como el THC-COOH (Adams and Martin, 1996). Esta sustancia se utiliza habitualmente como marcador biológico de consumo. Los cannabinoides pueden interferir con el metabolismo de otros medicamentos, porque tienen efectos inhibidores sobre enzimas del grupo citocromo P450. La inhibición de estas enzimas por parte de THC produce un aumento de las con-

centraciones plasmáticas de algunos fármacos (Huestis et. Al., 1992).

Los metabolitos del THC tienen un elevado periodo de eliminación debido a la alta liposolubilidad de estos compuestos y por su elevado volumen de distribución. La semivida de las concentraciones plasmáticas de los cannabinoides, tras la inhalación del humo del cigarrillo, es de 56 horas en individuos no consumidores y 28 horas en consumidores crónicos. Sin embargo es posible detectar metabolitos de THC en orina o heces después de transcurrido un mes desde el consumo. Se ha calculado que al cabo de una semana se ha excretado un 50-70% de la sustancia absorbida. El THC y sus metabolitos se concentran en los tejidos con alto contenido lipídico, como el tejido adiposo, pulmones, riñones, hígado, corazón, bazo y glándula mamaria, que se comportan como reservorios de THC y justifican la elevada duración de estos compuestos en el organismo. Se ha implicado a la acumulación de THC en tejidos grasos en el fenómeno de la tolerancia inversa, que se asocia al consumo crónico de cannabinoides. Este fenómeno consiste en el desarrollo de una intoxicación aguda por cannabinoides en sujetos consumidores habituales en periodos de abstinencia tras la inhalación de dosis mínimas o tras periodos de ayuno prolongado por liberación de sustancias activas a la sangre desde los reservorios en tejidos grasos.

Aunque al igual que en el caso del tabaco, existe la posibilidad de sufrir una exposición pasiva al humo del cannabis, se considera muy difícil que esta fuente de exposición produzca concentraciones plasmáticas o urinarias lo suficientemente elevadas como las que se detectan en los fumadores activos de cannabis. Este es un aspecto muy controvertido, que tiene importantes consecuencias médico-legales (Perez-Reyes et al 83; Cone et al 87).

ANÁLISIS DE LABORATORIO

Es posible detectar el consumo de cannabis analizando diversas muestras corporales.

La detección de cannabinoides han de interpretarse en función de las circunstancias en que se realizó el consumo, el análisis y la recogida de la muestra. Un resultado positivo, una vez excluida una reacción falsa, indican que ha habido exposición a cannabis. Sin embargo, como se deduce de las características farmacocinéticas del THC, en muy raras ocasiones será posible estimar la intensidad de la exposición. Por estos motivos un resultado positivo en una prueba de detección, únicamente indica la existencia de consumo o exposición previa. Existen diversos métodos de laboratorio para demostrar la presencia de cannabinoides. Los diversos métodos de laboratorio se diferencian en su sensibilidad, especificidad, complejidad y coste. La elección de un método de laboratorio depende de los objetivos de la prueba: control de un tratamiento deshabitador, selección de personal laboral, diagnóstico clínico, determinación en accidentes de tráfico o determinación en accidentes laborales.

Cromatografía

La cromatografía consiste en la separación del componente sólido y del contenido líquido del fluido que se examina. El sedimento sólido es tratado químicamente para extraer los compuestos que contiene. Tras exposición a diversos preparados, la presencia de una droga determinada produce un cambio de color. Este cambio de coloración se interpreta como un resultado positivo. La cromatografía es un método sencillo y de bajo coste, que por estos motivos se emplea con mucha frecuencia para la detección de diversas drogas en orina. Sin embargo, esta técnica es poco sensible para la detección de cannabinoides. Para la identificación de una muestra positiva se requieren concentraciones de 1000-2000 ng/ml, mientras que con el inmunoensayo bastan concentraciones de 20 ng/ml. (Gold et al., 1987)

Inmunoensayo

Este método se fundamenta en el uso de un anticuerpo dirigido contra los cannabinoides.

Es un método sensible que se puede emplear en forma de enzimo inmunoensayo (ELISA) o radio inmunoensayo (RIA). El principal inconveniente de este método es la presencia de reacciones cruzadas con otras sustancias, por lo que puede dar lugar a resultados que son falsos positivos. Así mismo, diversas sustancias adulterantes, como por ejemplo cloro, cloruro de sodio o vinagre, pueden dar lugar a falsos negativos. Algunas compañías, que se anuncian en internet, ofrecen productos para negativizar los resultados. La prueba de inmunoensayo más empleada es el EMIT (enzyme multiple immunoassay technique) y el EMIT-d.a.u.. Esta prueba detecta concentraciones de 200 ng/ml. La fiabilidad del EMIT es del 95%. (Gold et al., 1987).

Cromatografía de gases. Espectrometría de masas

La cromatografía de gases se basa en calentar la muestra orgánica hasta la ebullición y analizar de mediante una columna de cromatografía que separa los componentes en función de sus características fisicoquímicas. Esta técnica se puede complementar con la espectrometría de masas que consigue una precisión del 100% y detecta cantidades muy pequeñas de cannabinoides. (Gold et al., 1987). El elevado coste de esta prueba, hace que se limite la realización de esta prueba a casos seleccionados en los que se precise confirmar el resultado.

Detección de THC en sangre

A diferencia de otras intoxicaciones, como la intoxicación etílica, no existe una buena correlación entre las concentraciones plasmáticas de cannabinoides en sangre y los efectos psicoactivos. Además, los niveles de THC son muy bajos y desaparecen rápidamente tras el consumo. Por estos motivos no se suele utilizar la sangre para determinar la presencia cannabinoides. Este método puede emplearse para el diagnóstico de la intoxicación aguda y en caso de accidentes en los que sólo se dispone muestras de sangre. Las concentraciones suelen ser indetectables

después de 22 horas de haberse producido la inhalación. (Hall, W. And Solowij N., 1998).

Detección de THC en orina

La orina es el fluido biológico que se emplea con mayor frecuencia para el diagnóstico de consumo de THC. Las concentraciones de THC en orina son bajas. Sin embargo es posible detectar diversos metabolitos, como el 11-OH-THC, que se encuentra en concentraciones elevadas. En el consumidor esporádico, la detección de cannabinoides en muestras de orina se puede detectar hasta 6 días después del consumo. En el consumidor crónico la presencia de cannabinoides en orina se mantiene hasta 25 días después del último consumo.

Detección de THC en otras muestras

Aunque el THC no se secreta en saliva, su presencia puede detectarse porque durante el consumo puede adherirse a la mucosa oral. Por lo tanto la detección de THC en saliva puede ser útil para detectar que se ha fumado un cigarrillo que contiene cannabis durante las últimas 12 horas. También es posible la detección de THC en muestras de sudor, cabellos y uñas (Lemos et al, 1999).

Aspectos médico-legales

Los dos motivos más frecuentes por los que se solicita la detección de cannabinoides en muestras orgánicas son para el esclarecimiento de la existencia de consumo de cannabis y para determinar la imputabilidad legal en un caso de accidente o agresión. En el primer caso una de las consideraciones a tener en cuenta es la posibilidad de un resultado falso positivo. En estos casos se puede utilizar la técnica de cromatografía de gases/espectrometría de masas para confirmar los resultados. Otra posibilidad es que mediante el uso de técnicas de elevada sensibilidad se detecten concentraciones de cannabinoides que sean secundarias a una exposición pasiva. Aunque se ha demostrado en diversos estudios, la posibilidad de detectar THC en

sangre y orina tras exposición pasiva, las concentraciones que se alcanzan en esta circunstancia (<10 ng/ml) están por debajo de los niveles que se consideran positivos en las pruebas de detección estándar.

Es difícil determinar la responsabilidad atribuible a los efectos del cannabis, porque a diferencia de otras drogas, no existe una buena correlación entre las concentraciones plasmáticas y los efectos psicoactivos. El cannabis produce alteraciones cognitivas y motoras que se relacionan con la dosis, pero hay una gran variabilidad interindividual. Estas alteraciones pueden interferir en la capacidad de conducir un vehículo o manejar maquinaria pesada. Los trastornos más importantes se observan en los que dependen del mantenimiento de la atención. Las consecuencias más graves son los accidentes de tráfico después del consumo agudo de cannabis. Se han estudiado los efectos del cannabis en la capacidad de conducir en situaciones de laboratorio, con resultados dispares. Algunos investigadores consideran que los efectos del cannabis en la conducción son similares a niveles sanguíneos de alcohol de 0,07% a 10%. Otros estudios consideran que los efectos sobre la conducción son menores (Perez-Reyes et al., 1988). Los estudios epidemiológicos en accidentes de tráfico son de difícil interpretación por la presencia asociada de alcohol u otras drogas. Es probable que en estos casos el cannabis actúe potenciando los efectos del alcohol.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams BI. And Martin RB. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. **Addiction (1996)** 91(11) 1585-1614.
- Agurell S., Halldin M., Lindgren J. E. Pharmacokinetics and metabolism of tetrahydrocannabinol and other cannabinoides with emphasis on man. **Pharmacological Reviews (1986)**, 38, 21-43.
- Cone EJ., Johnson RE., Darwin WD., Youseffnejad D Mell LD Paul BD and Mitchell J. Passive inhalation of marijuana smoke: Urinoanalysis and room air levels of delta-9-tetrahydrocannabinol. **J Anal Toxicol (1987)** 11: 89.

- Dewey WL. Cannabinoid pharmacology. **Pharmacol Rev (1986)** 38:151-178.
- Gold MS., Bensinger PB. **The Complete Guide to Drug Testing (1987)**, Random House (NY)
- Hall W. And Solowij N. Adverse effects of cannabis. **The Lancet** (1998); 352: 1611-16.
- Harris S.L. and Martin W.D. Marijuana and the Cannabinoids. In **Drug abuse and drug abuse research (1991)** DHHS Publication No. (ADM) 91-1704 pp131-144.
- Huestis M.A., Hennindfield J.E and Cone E.J. Blood cannabinoids: I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. **Journal of analytical Toxicology (1992)**, 16, 276-282.
- Martin BR. Cellular effects of cannabinoids. **Pharmacol Rev (1986)** 38:45-74.
- Lemos NP, Anderson RA. And Robertson JR. Nail analysis for drug of abuse: extraction and determination of cannabis in fingernails by RIA and GC-MS. **Journal of Analytical Toxicology. (1999)** 23(3): 147-52.
- Perez-Reyes M., Guiseppi SD., Mason AP. and Davis KH. Passive Inhalation of Marijuana Smoke and Urinary excretion of Cannabinoids. **Clin Pharmacol Ther (1983)** 34: 36-41.
- Perez-Reyes M Hicks RE Blumberg J Jeffcoat AR and Cook CE. Interactions between Marijuana and Ethanol: Effects on Psychomotor Performance. **Alcoholism** (NY) (1988) 12: 268-276.