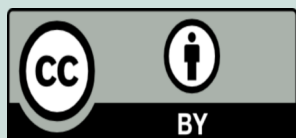


Tesis de Posgrado

Montero Sánchez, Christian Albert

El impacto del cannabis en la enfermedad cardiovascular : ¿Es hora de considerarlo factor de riesgo para infarto de miocardio?

2024 *Universidad Nacional Arturo Jauretche*
Carrera: Especialización en Cardiología



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons.

Atribución 4.0

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Montero Sánchez, C. A. (2024). *El impacto del cannabis en la enfermedad cardiovascular : ¿Es hora de considerarlo factor de riesgo para infarto de miocardio?* [Tesis de especialización, Universidad Nacional Arturo Jauretche]. <https://rid.unaj.edu.ar/handle/123456789/3719>

Este documento es resultado del financiamiento otorgado por el Estado Nacional, por lo tanto, queda sujeto al cumplimiento de la Ley N° 26.899.



CARRERA DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA – UNAJ

TEMA: El impacto del cannabis en la enfermedad cardiovascular. ¿Es hora de considerarlo factor de riesgo para infarto de miocardio?

Alumno: Montero Sanchez Christian

Índice

1. Introducción.....	3
2. Metodología.....	4
3. Desarrollo.....	5
3.1 Definiciones.....	5
3.2 Epidemiología.....	5
3.3 Farmacocinética y Farmacodinamia.....	7
3.3.1 Preparaciones.....	7
3.3.2 Dosificación.....	7
3.3.3 Vía endocannabinoide.....	9
3.4 Efectos sobre el organismo.....	10
3.4.1 Efectos sistémicos y uso terapéutico.....	10
3.4.2 Efectos cardiovasculares.....	13
3.5 Evidencia actual.....	15
4. Discusión.....	22
5. Conclusiones.....	24
6. Referencias bibliográficas.....	25
7. Tablas y figuras.....	28
8. Agradecimientos.....	32

1. Introducción

El ser humano a lo largo de su historia ha destinado el uso de recursos botánicos de acuerdo a su necesidad, dándole suma importancia a las propiedades curativas o medicinales de cada especie. Este es el resultado de miles de años de búsqueda y selección, que inició con el uso empírico de plantas y derivados, y con el advenimiento de tecnologías más avanzadas ha podido profundizar en la comprensión de los mecanismos subyacentes que respaldan sus propiedades medicinales (1). El uso del cannabis data aproximadamente de 12000 años atrás en la región de Asia central y la migración de tribus nómades facilitó su difusión a lo largo del continente. Los registros más antiguos de su uso se descubrieron en China, Egipto y Grecia, y posteriormente cerca del siglo XIX fue introducido en Europa (2). Si bien se podía aprovechar la fibra para la elaboración de cuerdas, redes y semillas para extracción de aceite, su cultivo se realizó principalmente por los efectos adjudicados sobre el sistema nervioso (3), tales como analgésico, antiemético, ansiolítico, relajante muscular, mejorador de apetito, sueño y productor de sensación de euforia.

Actualmente se ha demostrado su actividad antimicrobiana, antiproliferativa sobre células neoplásicas, como antiepiléptico en casos refractarios al tratamiento, enfermedad de Parkinson, mejorador del apetito, entre otros (4, 5 ,6).

La problemática acerca del cannabis recae en que existen reportes que indican que más de 200 millones de personas admiten su uso y al menos la tercera parte tiene un consumo problemático de esta sustancia y, al igual que otras preparaciones a base de hierbas, existen algunos efectos sobre la salud que no han quedado totalmente dilucidados (7,8).

En vista de la creciente evidencia en la literatura médica, se hipotetiza que la exposición prolongada al cannabis se asocia con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, arritmia, entre otros.

Se buscó identificar los posibles mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales el consumo de cannabis podría contribuir al desarrollo y la exacerbación de enfermedades cardiovasculares, incluyendo la interacción con el sistema endocannabinoide, efectos sobre la función endotelial y potencial desarrollo de aterosclerosis, inflamación, estrés oxidativo y disfunción plaquetaria.

Se consideró la presencia de factores potencialmente confundidores como el tabaquismo, el consumo de alcohol, el sedentarismo y la dieta, así como modificadores de efecto como la edad, el sexo y otros factores demográficos.

Esta monografía tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica para evaluar la evidencia actual sobre los efectos del consumo de cannabis en la incidencia y progresión de enfermedades cardiovasculares, haciendo énfasis en el infarto de miocardio.

3

2. Metodología

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica que incluyó artículos originales, reporte de casos y revisiones sistemáticas a través de la herramienta de búsqueda de Pubmed, con los siguientes términos como parte de la estrategia de registro:

- ("Cannabis"[Mesh]) AND ("Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Heart Disease Risk Factors"[Mesh])
- ("Cannabis"[Mesh]) AND "Myocardial Infarction"[Mesh]
- ("Marijuana Abuse"[Mesh] OR "Medical Marijuana"[Mesh]) AND "Myocardial Infarction"[Mesh]

Se seleccionaron artículos en idioma inglés y español. Se indagó en las citas bibliográficas de los artículos seleccionados para ampliar la búsqueda. Adicionalmente se tomaron en cuenta reportes de organismos internacionales sobre epidemiología y normativa legal acerca del uso del cannabis.

No se utilizaron límites de tiempo para la selección de artículos.

3. Desarrollo

3.1 Definiciones

El género cannabis ha sido descrito históricamente mediante la nomenclatura taxonómica clásica en base a sus características físicas, morfológicas y geográficas, y dividido en tres especies: Cannabis sativa por C. Linneo (1753), indica por J.B Lamarck (1785) y ruderalis por D. Janischewsky (1924) (3). Hace referencia a aquella planta perteneciente a la familia Cannabaceae, la cual se caracteriza por ser de tipo herbácea, alcanzando una altura estimada de 4-5 m, se propaga mediante semillas y crece dependiente de luz brillante y suelos bien drenados, al reducirse las horas de luz, la planta femenina florece produciendo racimos abarrotados (9). La selección y cruzamiento en especies híbridas con fines comerciales ha ido dificultando su diferenciación; sin embargo la secuenciación genética ha colaborado en descubrir especies adicionales no descritas previamente.

Los cannabinoides son todas aquellas sustancias químicas del grupo de terpenofenoles, ya sean de origen natural o sintético, inicialmente aislados en la planta de cannabis, que se unen sobre los receptores de cannabinoides (CB). Se han identificado más de 100

cannabinoides, de los cuales se reconocen el tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) como los 2 compuestos más estudiados (2,10), aunque también se debe mencionar el cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabielsoina (CBE), cannabiciolol (CBL), etc (4). El CBD fue el primer compuesto aislado en la década del 40 pero fue dejado de lado por la ausencia de efectos psicotrópicos. Posteriormente el THC fue aislado a mediados de los años 60 a partir de experimentos en monos (6).

La quimiotaxonomía es una nueva forma de clasificación, que se basa en la relación que existe entre la concentración de THC y CBD de cada planta. Es sabido que el contenido de cannabinoides varía de acuerdo al origen de la cepa de cannabis (10), de modo que el quimiotipo I está formado por plantas de tipo narcótico provenientes originalmente del centro-sur de Asia de variedad *sativa*, poseedoras de altas concentraciones de THC (relación THC/CBD >1), el quimiotipo II está formado por plantas de tipo intermedio de variedad *indica* con concentraciones balanceadas de cannabinoides (relación THC/CBD ~1) y el quimiotipo III que abarca la variedad *ruderalis*, de tipo fibrosa productora esencialmente de CBD (relación THC/CBD <1).

3.2 Epidemiología

De acuerdo con el Reporte Mundial de Droga (2023) perteneciente a las Naciones Unidas, 1 de cada 17 personas entre 15-64 años en el mundo ha consumido algún tipo de droga en el último año. En la última década, los usuarios crecieron cerca de un 25%, pasando de 240 millones (2011) a 296 millones (2021), siendo el cannabis la droga más consumida, con aproximadamente 219 millones de consumidores en 2021.

5

El patrón de consumo de drogas ilícitas varía entre diferentes regiones del mundo Mientras que en Europa y la mayoría de regiones de Asia los opioides son la droga más frecuente, en América Latina lo es la cocaína, en África el cannabis y en el este y sudeste de Asia la metanfetamina (7).

Con respecto a la edad de inicio del consumo, el 5% de los jóvenes entre 15-16 años a nivel mundial habían consumido cannabis en los últimos 12 meses. El inicio temprano del consumo de drogas puede conducir a un rápido desarrollo de dependencia en comparación con usuarios mayores (7).

La Encuesta Nacional de Consumos y Prácticas de Cuidado (ENCoPraC) publicada en el 2023, mostró que en Argentina la población de 16-75 años, la prevalencia de consumo de marihuana fue del 26,3%, solamente detrás de sustancias de consumo legal como el alcohol y el tabaco (ver Tabla 1). De este porcentaje, más de las dos terceras partes estaba ligada al uso no terapéutico de la misma. La prevalencia de consumo de acuerdo al sexo muestra que en el caso de los varones incurrían más en el uso no terapéutico que las mujeres, pero

esto se invierte cuando se trata del uso terapéutico (ver Gráfico 1). En la distribución por quintiles de acuerdo a la edad, se observó que los usuarios con mayor consumo se situaban entre los 25-34 años, seguido por población más joven de 16-24 años, siendo la edad de inicio de consumo entre los 17 y 25 años. Con respecto al perfil general de consumidor, suele corresponder a un varón, menor de 35 años, de nivel educativo secundario completo, con una autopercepción buena sobre su estado de salud y poseedor de cobertura médica (8, 12).

En la mayor parte del mundo, su producción, comercialización y consumo se encuentra prohibido al ser considerada como sustancia narcótica, pero en los últimos años se han iniciado procesos políticos y legislativos para permitir el uso de cannabis con fines medicinales y en algunos casos, recreativos. Hasta el 2020, 64 países tenían un marco jurídico que permitía la comercialización de preparaciones a base de cannabinoides. Sin embargo el enfoque regulatorio varía de manera que se generan diferencias con respecto a su accesibilidad, formulación y eventualmente en el impacto sobre la salud.

En algunos países, como la Argentina, existe un enfoque punitivo sobre el consumo, tráfico, producción, comercialización y distribución de sustancias psicoactivas en general. Sin embargo la ley 27350, promulgada el año 2017, establece un marco regulatorio que permiten el uso terapéutico del cannabis y sus derivados, además de establecer lineamientos sobre su uso, posibilitar la investigación y conocer sus posibles efectos secundarios instaurando limitaciones sobre su aplicación (13).

3.3 Farmacocinética y Farmacodinamia

3.3.1 Preparaciones

El THC puede ser absorbido por vía oral mediante aceites o preparados comestibles, o inhalatoria, específicamente mediante cigarrillos que contienen marihuana, producto obtenido a partir de la desecación y troceado de las flores y tallos de la planta, el hachís es un compuesto resinoso con mayor contenido de THC o últimamente con vaporizadores (14). En el mercado actual también se pueden encontrar diversas formulaciones, dentro de las cuales tenemos la nabilona y el dronabinol; que son cannabinoides sintéticos químicamente similares al THC, y el nabiximol compuesto tanto por CBD como THC en relaciones iguales. Los efectos farmacológicos derivados del uso del cannabis van a depender de la dosis, vía de administración, el contexto de uso y la vulnerabilidad individual ante los efectos psicoactivos.

3.3.2 Dosificación

La vía más usada es la inhalatoria, tradicionalmente con el uso de cigarrillos. Teniendo en cuenta que un cigarrillo contiene 1 g de cannabis, y que el contenido de THC corresponde aproximadamente al 20% del peso total, un cigarrillo contiene aproximadamente 200 mg de THC, aunque podría presentar variabilidad de acuerdo a la subespecie utilizada. En una persona adulta (aproximadamente 70 kg), al fumar cerca de ¼ de cigarrillo (0.25 g), absorbe 0.3 mg/kg de THC en una inhalación, teniendo en cuenta cierta pérdida por pirólisis del producto, además del método de incineración, frecuencia y profundidad de la inhalación. Esto conduce a una rápida absorción en cuestión de pocos minutos, no sujeto a un primer paso hepático de metabolismo, estimando su biodisponibilidad entre 2-56%. Su naturaleza lipídica permite su rápida distribución en tejidos muy vascularizados como cerebro, corazón, pulmones e hígado, estimándose su volumen de distribución en 10 l/kg. Al atravesar la barrera hematoencefálica se acumula en el parénquima cerebral donde actúa durante 2-3 horas.

En comparación con el THC, existe menor información con respecto a la farmacocinética luego de la inhalación de CBD, aunque se sabe que se absorbe en cuestión de 3-5 minutos con una biodisponibilidad sistémica de 11-45%, con mayor volumen de distribución (32.7 l/kg) y duración similar al THC.

Recientemente se ha detectado un aumento en el consumo de cannabis en bebidas y alimentos. En contraste con la vía inhalada, la absorción oral de THC es más lenta, variando entre 30 minutos y 2 horas, con menor biodisponibilidad (4-20%) por poseer un primer paso hepático extenso, su exposición es más prolongada, de 5 a 8 horas, debido a que sus metabolitos disminuyen lentamente, incluso luego de una sola ingesta. Por ejemplo, la concentración en porciones consumibles de 10-20 mg correspondientes a 0,15-0,3 mg/kg

7

de THC parecen ser suficientes para alcanzar efectos psicotrópicos; en cambio dosis mayores de 0,45-0,6 mg/kg de THC producen cuadros marcados de intoxicación. Con respecto a la administración oral de CBD, se sabe que alcanza una meseta plasmática que varía durante horas. En modelos in vivo posee una biodisponibilidad de 6-33%, lo que se explicaría por su probable interacción con los fluidos gástricos, y dura entre 12-24 horas posterior a su ingesta.

Independientemente de la vía de administración, el THC posee un tiempo de vida media de 20-30 horas, es procesado en el hígado implicando oxidación alílica, epoxidación, descarboxilación y conjugación en la cual participa el citocromo P450 (CYP), dando como metabolitos el 11-hidroxi-THC y el 11-nor-9-carboxi-THC, y finalmente es excretado mayormente en las heces (65%) y en menor proporción por el riñón (20%). El 11-nor-9-carboxi-THC, metabólicamente inactivo es el principal residuo excretado en la orina y es usado para análisis de screening. Se demostró que tanto el THC como su metabolito

psico inactivo, fueron detectados aún 30 días posterior a su cesación. No se sabe con certeza si a largo plazo permanece acumulado en tejido cerebral, pero la presencia residual de déficit cognitivo en fumadores de larga data sugieren que podría ser el caso.

El CBD posee características farmacocinéticas similares con respecto a su tiempo de vida media (18-32 horas), posee un extenso metabolismo de fase I resultando en metabolitos 7-carboxi-CBD hidroxilados, pero la eliminación mediante heces y por vía renal es variable, dependiendo de la administración (15, 16, 17, 18) (ver Gráfico 2).

Debido a las diferencias de biodisponibilidad y duración de efectos de acuerdo a la vía utilizada, se ha propuesto estandarizar y crear equivalencias entre las distintas formas de consumo. Previamente se pretendía utilizar los gramos de cannabis. Sin embargo, este método no tenía en cuenta la heterogeneidad en las concentraciones de THC entre diferentes productos de cannabis. En base a la farmacocinética se consideró la equivalencia de 1 mg de THC vía oral con 5,7 mg de THC en forma inhalada. Estudios actuales recomiendan la dosis estándar de THC en 5 mg independientemente del tipo de producto y método de administración al considerarlo como dosis base para alcanzar el máximo efecto psicotrópico (19).

Se ha postulado que la administración previa de CBD podría potenciar los efectos del THC, posiblemente al inhibir su metabolismo a nivel hepático, dando como resultado mayores concentraciones plasmáticas. La relación entre ambos fitocannabinoides parece determinar la naturaleza del efecto general. Si la proporción entre CBD/THC es 8:1 se induce un efecto de atenuación, sin embargo el CBD potencia la acción de THC cuando su relación es cercano a 2:1 (16)

3.3.3 Vía endocannabinoide

El sistema de endocannabinoides está formado básicamente por enzimas metabolizadoras, cannabinoides endógenos y sus respectivos receptores. Los endocannabinoides tenemos el araquidonoil-etanolamida-N (anandamina o AEA), 2-araquidonoil-glicerol (2-AG) como los más importantes, seguidos de otros compuestos como el araquidonoil-etanolamina-O, di-homo-N-linoil etanolamina, docosateranoico-N-etanolamina, oleamida, araquinodonil-2-gliceril-eter, araquidonoil-N-dopamina y oeloil-N-dopamina. Estos se van a unir con dos receptores cannabinoides primarios, tipo 1 (CB1) y tipo 2 (CB2), encontrados en el sistema nervioso central, tejido conectivo, glándulas y células inmunes (4). Su mecanismo de acción puede ser: acoplado a proteína G (GPCR) produciendo la inhibición de la adenilato ciclasa, inhibiendo a los canales de Ca^{+2} regulados por voltaje o estimulando canales de K^{+} de rectificación de entrada sensibles a proteína G (5,6), como se detalla a continuación.

El receptor CB1 está acoplado a la proteína G y se encuentra con mayor proporción en el organismo. Estudios inmunohistoquímicos revelan su ubicación en axones y terminales neuronales (19), expresándose densamente en áreas del sistema nervioso central como la sustancia negra, globo pálido, hipocampo, corteza cerebral, putamen, cerebro y amígdala; y en menor medida en adipocitos, hepatocitos, tejido conectivo, músculo esquelético y gónadas. A su vez, su ausencia en el tronco del encéfalo podría explicar la imposibilidad de producir depresión de función respiratoria y cardiovascular. Se postula también que su localización en el tejido adiposo podría inducir lipogénesis al ser activado, e influir sobre el peso corporal. Específicamente se hallan en la membrana plasmática de células nerviosas, en la que inhiben la despolarización y entrada de Ca^{+2} , interfiriendo con la liberación de transmisores en las terminaciones presinápticas. Igualmente, los receptores CB1 afectan la expresión génica de manera directa por activación de proteína cinasa activada por mitógenos e indirectamente por reducción de la actividad de la proteína cinasa A.

El receptor CB2 presenta cierta homología con respecto al CB1, pero se localiza principalmente en tejido linfóide (bazo amígdalas, timo, linfocitos, monocitos y mastocitos tisulares), en neuronas sensoriales del ganglio de la raíz dorsal, y médula espinal. La diferencia con el CB1 es la capacidad diferente de reaccionar ante ligandos cannabinoides; sin embargo tiene prácticamente los mismos mediadores a excepción de canales de Ca^{+2} activados por voltaje (6).

Los endocannabinoides se sintetizan a demanda cuando se necesitan, en lugar de presintetizarse y almacenarse para luego ser liberados. La AEA o arandamina se sintetiza mediante una fosfolipasa D (PLD) selectiva para la N-acil-fosfatidietanolamina (NAPE). De la misma forma, el 2-AG es resultado de la hidrólisis de fosfolípidos, participando dos serina

9

lipasas selectivas para sn-1 (DAGL-a, DAGL-b), estas últimas están ubicadas en terminaciones presinápticas y axones durante el desarrollo embrionario y en posición postsináptica en las dendritas y somas de células neuronales adultas. Una vez que finalizan su acción, estos difunden con rapidez la membrana plasmática dado su liposolubilidad siguiendo un gradiente de concentración. La ARA es metabolizada por una enzima hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH), transformándola en ácido araquidónico y etanolamina, de la misma manera el 2-AG es hidrolizado en ácido araquidónico y glicerol por la monoacilglicerol lipasa (MGL). Se plantea también que podrían ser metabolizados mediante esterificación, acetilación y oxidación por la ciclooxygenasa 2 para formar prostaglandinas (5, 6).

3.4 Efectos sobre el organismo

3.4.1 Efectos sistémicos y uso terapéutico

El THC actúa principalmente sobre el sistema nervioso central, donde a través del sistema cannabinoide produce cambios a nivel del estado de ánimo, motivación y percepción, principalmente sobre los colores y sonidos, con menor intensidad a los producidos con el ácido lisérgico. En promedio el efecto por vía inhalatoria dura entre 2-3 horas, dentro de las cuales disminuye el tiempo de reacción, así como la capacidad de aprendizaje y memoria. Pasado el efecto psicotrópico puede persistir la alteración sobre la coordinación y el comportamiento, seguido de un estado de mareo y apetito aumentado.

Los efectos más buscados por los usuarios son la euforia y la relajación, aunque también se ha descrito la sensación de bienestar, grandiosidad y percepción alterada del tiempo. De manera sistémica se propone que el THC, CBD y demás cannabinoides poseen propiedades de acuerdo al tipo de receptor activado. Entre las asociadas a la activación de CB1 tenemos a nivel del sistema nervioso central: incremento del apetito, descenso de temperatura corporal. A nivel dérmico: aumento de enzimas antioxidantes, disminución de peroxidación lipídica y baja proliferación de queratinocitos; en tejido musculoesquelético y adiposo: aumenta la lipogénesis e insulinoresistencia, desciende niveles de adiponectina, colesterol HDL y tolerancia a la glucosa (ver Gráfico 3).

La estimulación del receptor CB2 produce en el tracto gastrointestinal la disminución la secreción de ácido gástrico, peristaltismo y dolor visceral. A nivel hematológico incrementa la movilización de células madre hematopoyéticas, modula la respuesta inmune disminuyendo la actividad de mastocitos así como disminuyendo citoquinas de linfocitos Th1 y Th2 (16, 17, 21).

En términos de dolor, en modelos animales se ha demostrado la respuesta a dolor agudo inducido experimentalmente. Estudios con cannabis inhalado, oral, extracto o nabilona

10

sugieren un efecto dosis dependiente, produciendo analgesia a bajas dosis e hiperalgesia en altas dosis.

El dolor crónico es una de las razones más citadas para el uso terapéutico de cannabis, ya sea de tipo inflamatorio o neuropático. Existe evidencia que sugiere su efectividad con la ventaja de poseer tasas significativamente menores de mortalidad asociadas a sobredosis en comparación con los opiáceos.

Está demostrado que el THC, CBD y derivados ácidos suprimen las náuseas y vómitos, sin existir superioridad con respecto a la vía de administración utilizada. Sin embargo, su uso diario y prolongado, produce a largo plazo hiperemesis por mecanismo de regulación negativa de receptores CB1 en el tubo digestivo. El dronabinol podría incrementar la ingesta calórica, promoviendo el aumento de peso en pacientes con infección asociada por VIH, aunque la evidencia es modesta en pacientes con caquéticos secundaria a daño tisular,

infección o tumores (22, 23).

Por lo antes mencionado se desprende su uso en cuidados paliativos, donde la evidencia basada en estudios observacionales sugiere que el cannabis y derivados sintéticos podrían aliviar las náuseas y vómitos inducidos por quimio y radioterapia, anorexia, caquexia, dolor refractario a analgésicos comunes y trastornos del ánimo es este subgrupo de pacientes (24).

En el caso de enfermedad epiléptica, se demostró que derivados de CBD poseen actividad anti epileptiforme y anticonvulsivante. Se observó una relación entre el consumo de CBD y una reducción de frecuencia de episodios convulsivos, mejorando la calidad de vida en personas jóvenes con formas infrecuentes de epilepsia refractaria a tratamiento, como en síndrome Dravet o encefalopatía de Lennox-Gastaut (17).

Existe evidencia que respalda el uso de formulaciones orales de extracto de cannabis y nabiximol para reducir la espasticidad, temblor e inflamación en pacientes con esclerosis múltiple y en aquellos con lesiones medulares se le suma el efecto analgésico. Se ha demostrado que la estimulación de receptores CB1 y CB2 alivia los síntomas relacionados con osteoartritis y artritis reumatoide. Con respecto al dronabinol y nabilona se postula una efecto modesto en disminución del dolor y ansiedad generados en pacientes con fibromialgia (16).

En otras condiciones con menor evidencia, pacientes con glaucoma podrían ser beneficiados a corto plazo con preparaciones orales de THC al reducir la presión intraocular, efecto totalmente contrario a lo observado con la administración de CBD (16). El THC también podría actuar de manera bifásica, produciendo en dosis bajas efecto ansiolítico y mejorador del estado de ánimo, Y en dosis altas podría producir un efecto ansiogénico, el cual no se ha observado en preparaciones con misma relación de THC/CBD (16).

11

Con respecto a los trastornos de movilidad, la evidencia es limitada en pacientes con espasticidad, donde se sostiene que agonistas sintéticos de receptores CB1 y CB2 podrían demorar la progresión de la distonía. Los resultados de pacientes con enfermedad de Huntington y Parkinson no son concluyentes con respecto a mejoría sintomática (22).

Estudios sugieren que en enfermedad inflamatoria intestinal el uso de THC, CBD, agonistas de receptores y el extractos sintéticos podrían limitar y reducir el grado de inflamación al inhibir mediadores proinflamatorios (IL-1, TNF, etc), en estudios de bajo número poblacional se observó la mejoría sintomática en pacientes usuarios de cannabis inhalado en los que había fallado la terapia convencional (16;17)

Por último, se postuló también que ciertos cannabinoides podrían suprimir el crecimiento y supervivencia de múltiples tipos de células neoplásicas actuando sobre vías de señalización celular, aunque sus efectos podrían variar de acuerdo al tipo de célula, sumado al efecto

indirecto sobre la respuesta inmune y la inhibición sobre la neovascularización pero en modelos animales a dosis muy elevadas no utilizadas clínicamente (4).

Muchos de estos hallazgos pueden ser resumidos en el mapa de evidencia realizada por Montero-Oleas y col., en la cual analizaron 44 revisiones sistemáticas acerca del uso terapéutico del cannabis en condiciones médicas tales como esclerosis múltiple, desórdenes de movimiento (Síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson), condiciones psiquiátricas, Alzheimer, epilepsia, dolor agudo y crónico, cáncer, dolor neuropático, emesis y anorexia relacionadas al cáncer, desórdenes reumatológicos, síntomas relacionados al VIH, glaucoma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los autores de esta extensa revisión describieron que la evidencia sobre el uso de cannabis medicinal es heterogénea con respecto a los resultados hallados y la calidad de estudios analizados, concluyendo que las recomendaciones para el uso de cannabinoides eran desde “probablemente beneficiosas” en algunos casos, hasta “poco claras”, incluso inconsistente o contradictorias en otros (25).

El efecto adverso o no buscado vendrían con un aumento en la dosis usada, generalmente relacionada con la ingestión por vía oral, en la cual se apreciaría el desarrollo de alucinaciones visuales, despersonalización, pánico o pudiendo desencadenar un estado de psicosis. Estos episodios se producen usualmente en individuos con un consumo temprano de cannabis, historial de esquizofrenia u otros trastornos de personalidad (6,14, 26).

A pesar de estos efectos adversos, se remarca la seguridad con su consumo en caso de sobredosis ya que produce somnolencia y confusión, pero a comparación de los opiáceos, no deprime la función respiratoria o cardiovascular.

La tolerancia suele aparecer de forma rápida aún con el uso de dosis bajas, aunque suele desaparecer de la misma forma. Suele aparecer como resultado de cambios de disponibilidad de los receptores de cannabinoides especialmente CB1, involucrando

12

mecanismos de desensibilización del receptores resultando en desacoplamiento de sus señales intracelulares, y regulación negativa del mismo produciendo su internalización o degradación, esto sucede con mayor magnitud en el hipocampo y en menor medida en el caudado, putamen y sus áreas de proyección. Esto suele repercutir en efectos como la alteración de la percepción, euforia, deterioro cognitivo, ansiedad, presión intraocular y náuseas, sin embargo no parece ocurrir con la analgesia o espasticidad (5,16).

Como cualquier agente psicotrópico, el cannabis no está exento de producir un síndrome de abstinencia al recibir una dosis constante; sin embargo particularmente en este caso; sólo se ha observado en individuos cuyo uso era diario con un súbito detenimiento. Los síntomas son similares a los asociados al abandono del etanol u opioides y se manifiesta mediante períodos de corta duración que incluye irritación, insomnio, náuseas, pérdida de peso,

incluyendo síntomas físicos como dolor abdominal, espasmos, escalofríos, etc (14, 26).

Se conoce como trastornos por consumo de cannabis al desarrollo de tolerancia, sumado a la aparición de síndrome de abstinencia, con un patrón de conducta errático en torno a su consumo (27).

3.4.2 Efectos cardiovasculares

Los mecanismos involucrados sobre la función cardiovascular del consumo de cannabis no están del todo esclarecidos. Los primeros ensayos en humanos fueron realizados en la década de los 70, donde se administraban cigarrillos a pacientes sanos y se observó a cabo de pocos minutos un aumento en la frecuencia cardíaca y la presión sistólica (28, 29, 30), hecho que motivó a cuestionarse si con ese aumento del trabajo cardíaco era posible desencadenar eventos isquémicos.

Los efectos cardiovasculares derivados del uso de cannabis son múltiples y han sido objeto de revisión hasta la actualidad (31, 32, 33). Se postula que son secundarios a la activación del sistema nervioso simpático adicionado a la inhibición del sistema parasimpático (29). El hecho de fumar marihuana se ha asociado con un aumento en la frecuencia cardíaca del 20-100% dentro de los primeros 10 minutos al incrementar el automatismo a nivel del nódulo sinusal (34). Adicionalmente la presión arterial suele estar aumentada en posición supina, sin embargo en altas dosis se puede presentar hipotensión postural asociado a mareos. Estos cambios pueden ser mediados por mecanismos vagales. Al ser consumida de forma inhalada se produce un aumento en los niveles de carboxihemoglobina y consecuentemente una disminución en la capacidad de transporte de oxígeno, por lo que, en una situación de demanda de oxígeno elevada sumado a un suministro disminuido da como resultado una disminución del umbral anginoso en pacientes con enfermedad coronaria previa o inclusive en individuos sin factores de riesgo cardiovasculares clásicos (34, 35, 36) (ver Gráfico 4).

13

En los últimos años, se ha estudiado la activación de receptores cannabinoides y su posible asociación con el desarrollo de enfermedad aterosclerótica (37, 38). En modelos experimentales han detectado que los receptores CB2 también están presentes en lesiones ateroscleróticas y se postula que su activación reduce la proliferación y liberación de IFN- γ por parte de las células linfoides (39). A su vez, se han encontrado receptores CB1 en lesiones ateroscleróticas de pacientes con angina inestable y en monocitos, los cuales se diferencian en macrófagos y aumenta la producción de radicales libres. A diferencia del efecto observado con los receptores de tipo CB2, el receptor CB1 estimula la proliferación y migración de células musculares lisas. De manera similar al efecto visto en macrófagos se van a producir especies reactivas de oxígeno (40) (ver Gráfico 5).

Se ha propuesto que la activación plaquetaria a través de los receptores CB1 y CB2

conduce a un aumento de la expresión de GP IIb-IIIa y selectina P (41) o mediado la activación de la ciclooxygenasa por 2-AG (42) los cuales justificarán su papel pro agregante en ciertos casos (43). A esto se le suma la capacidad de los cannabinoides de producir inflamación vascular y vasoconstricción (31). Todo este estrés hemodinámico podría conducir a la disrupción de la placa aterosclerótica y oclusión trombótica aguda aún en arterias coronarias sanas (44). Se ha descrito una relación temporal entre el consumo del cannabis y el desarrollo de infarto agudo de miocardio dentro de la primera hora de uso (45), que podría condicionar una mayor tasa de internaciones y mortalidad a corto plazo (46, 47). Se pudo demostrar que fumar cigarrillos de marihuana (700-900 mg) producía un incremento de 5 veces los niveles de carboxihemoglobina en sangre, en comparación con fumar tabaco. Siendo influenciado en parte por la dinámica al momento de fumar; volumen inhalado, tiempo de retención, etc (48). Se ha demostrado que altos niveles de carboxihemoglobina son predictores de infarto agudo de miocardio, ya que al inducir el metabolismo anaeróbico induce hipoxia, acidosis láctica y apoptosis en miocitos. Sumado al daño endotelial, oxidación de lipoproteínas de baja densidad da como resultado en trombosis venosa, arterial e incluso del stent (49).

Se ha descrito también una disminución en la resistencia periférica particularmente en vasos sanguíneos del músculo esquelético, vasos conjuntivales y en sistema nervioso. Sin embargo no todos los lechos vasculares se dilatan, por ejemplo los vasos de menor calibre como dedos de manos y pies tienden a contraerse. Este fenómeno vascular se refleja en una disminución de 2-4 °C en la temperatura corporal (29, 30, 34). Adicionalmente a nivel periférico se produce un efecto inflamatorio similar a la producida en la tromboangitis obliterante. No es muy frecuente su asociación con claudicación, fenómeno de Raynaud, úlceras isquémicas y necrosis digital, aunque su cese produce mejoría sintomática (32, 50).

14

La estimulación adrenérgica inducida por el uso de cannabis puede conducir a la aparición de taquiarritmias en el corto plazo al estimular el automatismo del nódulo sinusal y la conducción sobre el nódulo aurículo ventricular (AV). La presentación de taquicardia/fibrilación ventricular, bradicardia sinusal y bloqueo AV de segundo grado fue relacionado con los estados hiperadrenérgicos en contexto de isquemia miocárdica y disfunción microvascular, lo que induce al desarrollo y perpetuación de arritmias potencialmente mortales (35).

Se realizaron múltiples estudios mediante ultrasonografía, en uno de los cuales se utilizó 18 mg de THC y posterior al consumo se evidenció disminución del volumen telediastólico ventricular izquierdo, presumiblemente por aumento de frecuencia cardíaca (51). Al usar dosis menores de 6 mg de THC no se evidenció disminución de dimensiones ventriculares pero sí un aumento en las velocidades medias durante al menos 1 hora (52), demostrando

un efecto hemodinámico luego del consumo.

Por último, si bien se han reportado series de muerte súbita en usuarios de marihuana, pareciera ser un evento raro y darse con menor frecuencia que lo informado con el uso de otras drogas (53, 54). Todos estos efectos adversos han sido compilados y reportados no solamente con uso de marihuana sino ligados a preparaciones sintéticas de cannabinoides (55).

Cabe remarcar que el uso concomitante de otros tóxicos podría suponer un factor confundidor en este grupo de pacientes. Ha sido considerada una droga puente para el consumo de otras sustancias y en adolescentes, su consumo está relacionado con la dependencia a otras drogas ilícitas (32)

3.5 Evidencia actual

La información inicial se obtenía a partir de reporte de casos, posteriormente se fue publicando en base de estudios observacionales. Dentro de los cuales cabe citar a Mittleman y col., los cuales realizaron un estudio multicéntrico de casos cruzados durante 7 años, para evaluar el riesgo de infarto de miocardio posterior al consumo de cannabis en 3882 pacientes internados. Se comparó el consumo informado de marihuana en la hora anterior a la aparición de síntomas de infarto de miocardio con su frecuencia esperada. Se observó que aproximadamente la tercera parte del grupo consumidor de marihuana había fumado el mismo día del infarto y menos del 10% la hora previa al evento. Sobre el análisis cruzado de datos, se encontró que dentro de la 1° hora después de fumar marihuana, el riesgo de aparición de infarto se elevó en casi 5 veces en comparación con períodos de no uso (RR 4,7; IC 95% 2,9-9,5; $p < 0,001$), con una disminución marcada en la 2° hora de consumo, (RR 1,7 (0,6-5,1) $p = 0,34$) (45).

15

DeFilippis y col., evaluaron la prevalencia de consumo de cocaína y/o marihuana en 2097 pacientes que sufrieron un primer episodio de infarto de miocardio a temprana edad y determinaron su asociación con eventos a largo plazo. Los pacientes con historial de abuso de sustancias tendían a presentar infarto de miocardio a edad más temprana y con mayor prevalencia comparado con los que no consumían (64,7% vs 52,1%, $p < 0,001$). En el seguimiento a largo plazo (media 11.2 años) se determinó que los individuos consumidores de cocaína tenían mayor riesgo de muerte cardiovascular (RR 2,18; IC 95% 1,14-4,19; $p = 0,02$), seguido por usuarios de marihuana (RR 1,66: IC 95% 0,84-3,29; $p = 0,15$), en comparación con los no consumidores. Aunque los pacientes con consumo de sustancias eran más jóvenes y con menor prevalencia de factores de riesgo tradicionales como diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, estos tenían mayor probabilidad de sufrir infarto

de miocardio. Aún con menor carga de factores de riesgo tradicionales en individuos consumidores, el uso de cocaína o marihuana podrían influir en el desarrollo de eventos cardiovasculares con pronóstico adverso a largo plazo (44).

Winhusen y col., quienes tomando información proveniente del sistema de salud Metrohealth compararon el riesgo de mortalidad e infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, arritmia y hemorragia subaracnoidea entre 8944 individuos usuarios de cannabis y aquellos sin consumo. Los resultados sugieren que el uso de cannabis se asociaba significativamente con mayor riesgo de muerte por todas las causas (OR 1,39; IC 95% 1,11-1,73; $p=0,003$), aún en el subgrupo no tabaquista. Sin embargo no hallaron diferencia estadísticamente significativa con respecto a tasas de infarto de miocardio (OR 1.34; IC 95% 0,79-2,28; $p=0,27$). En los tabaquistas, no se evidenció una diferencia significativa en prevalencia de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio (56).

Desai y col (2017) analizaron la asociación entre el consumo de cannabis y el riesgo de infarto de miocardio en aproximadamente 2,5 millones de pacientes hospitalizados. Los consumidores de marihuana fueron predominantemente hombres jóvenes, afroamericanos. Se demostró que el uso de marihuana se asociaba con un aumento del riesgo significativo en el desarrollo de infarto de miocardio corregido por edad, sexo y raza (OR 1.079, IC 95% 1.065-1.093; $p<0.001$), edad, sexo femenino, raza, tabaquismo y consumo de cocaína (OR 1.041; IC 95% 1.027-1.054; $p<0.001$), y edad, sexo femenino, raza, cobertura de salud, tabaquismo, consumo de cocaína y consumo de anfetaminas y alcohol (OR: 1.031; IC 95% 1.018-1.045, $p<0.001$). Se pudo determinar también que complicaciones como insuficiencia respiratoria, enfermedad cerebrovascular, shock cardiogénico, sepsis y arritmia fueron predictores independientes de mortalidad en el grupo usuario de cannabis. Los consumidores de marihuana presentaron menor mortalidad que aquellos sin el antecedente de consumo (OR 0,74; IC 95% 0,69-0,79; $p<0,001$), probablemente relacionado con la menor edad y menos comorbilidades de estos pacientes. Adicionalmente, se visualizó una

16

tendencia temporal al aumento de mortalidad relacionada al infarto de miocardio en usuarios de cannabis de manera anual (aproximadamente 15%) aunque sin incremento en relación a los no consumidores (57).

Posteriormente en 2019, estos autores examinaron nuevamente la tendencia de eventos cardiovasculares en 52 millones de pacientes internados a lo largo de 7 años, de los cuales aproximadamente 700000 eran consumidores de cannabis y se excluyeron aquellos que presentaban historial de uso de alcohol, tabaco, cocaína y anfetaminas, eliminando así estos potenciales confundidores. En adultos jóvenes sin historial de consumo concomitante de sustancias, la frecuencia de internaciones por infarto (0,23% vs 0,14%), arritmia (4,02% vs 2,84%) y accidente cerebrovascular (0,33% vs 0,26%) fueron mayores en usuarios de cannabis ($p<0,001$). Asimismo hubo un incremento temporal relativo en las hospitalizaciones

por infarto de miocardio, arritmias, accidente cerebrovasculares y enfermedad tromboembólica en individuos consumidores durante los años del estudio. Si bien el tabaquismo, la cocaína y el alcohol son factores de riesgo ya establecidos para el accidente cerebrovascular en adultos jóvenes, este estudio suma nueva evidencia a favor del efecto del cannabis en el desarrollo de enfermedad cardiovascular (58).

Bahji y col., midieron la asociación entre el trastorno por consumo de cannabis y los posibles efectos adversos cardiovasculares (infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arritmia, enfermedad vascular periférica) en 59528 individuos de Alberta, Canadá. Si bien la prevalencia de trastorno por consumo de cannabis fue bajo a nivel general (0.8%), el riesgo de sufrir un evento adverso cardiovascular en este grupo fue un 60% mayor (RR 1,57; IC 95% 1,40-1,77; $p < 0,001$) que en los no expuestos. Se observó también una asociación dosis dependiente entre el consumo y los eventos cardiovasculares. Este estudio contribuye a la hipótesis de que en individuos aparentemente sanos, sin antecedentes médicos de relevancia, existe mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular ligado al consumo problemático de cannabis (59).

Sandhyavenu y col., realizaron un análisis retrospectivo de 819.175 internaciones por infarto de miocardio en adultos jóvenes, donde la tercera parte de ellos era usuario regular de cannabis. Las comorbilidades y los factores de riesgo convencionales en el grupo no consumidor fueron significativamente más prevalentes, incluyendo obesidad, hipertensión, diabetes e insuficiencia cardíaca. Se encontró un aumento significativo en la incidencia de infarto de miocardio entre los usuarios de cannabis, de 2,3% a 6,5%, independientemente de la dosis y la modalidad de consumo, con una proporción mayor en el grupo etario de 18-34 años. A pesar de esta incidencia elevada, la mortalidad entre los usuarios de cannabis fue menor, probablemente por poseer menor prevalencia de comorbilidades y menor edad. Al igual que en otros estudios, la tendencia de consumo de cannabis fue en aumento en correlación con la legalización para fines médicos y recreacionales (60).

17

Chami & Kim determinaron la incidencia de infarto de miocardio y su asociación con el uso de cannabis entre 292.770 pacientes con historial de abuso de cannabis y aproximadamente 10.500.000 de individuos en el grupo control. En el grupo con historial de abuso poseía mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos (hipertensión, diabetes, dislipidemia, obesidad). Al analizar la incidencia acumulada de infarto a los 3 años se encontró que esta era significativamente mayor en el grupo con historial de abuso de cannabis (RR 2,53; IC 95% 2,45-2,61)), especialmente en el grupo de adultos jóvenes. Estos hallazgos fueron confirmados en el análisis multivariado, donde se demostró la misma asociación para infarto de miocardio (OR 1,72; IC 95% 1,67-1,77; $p < 0,0001$), independientemente de la edad, sexo, hipertensión, enfermedad coronaria, diabetes y consumo de otras sustancias (61)

Johnson-Sasso y col., examinaron la asociación entre el uso de marihuana y el riesgo de resultados adversos en aproximadamente 1,2 millones de pacientes internados por infarto de miocardio, habiendo excluido pacientes ancianos o consumidores de otras sustancias. Al ser estratificado por edad y comorbilidades, se observó que los individuos del grupo marihuana eran en su mayoría varones con una media de edad 10 años menor que el grupo control, además de poseer comorbilidades como tabaquismo, EPOC, dislipidemia y enfermedad renal crónica, pero menor prevalencia de hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria previa, etc. El uso de marihuana no tuvo asociación significativa con el punto final primario (compuesto de muerte, ventilación mecánica, paro cardíaco y utilización de balón de contrapulsación) (OR 0.97; IC 95% 0,89-1,06; p=0,53). Sin embargo, los usuarios de marihuana presentaron menor mortalidad (OR 0,79; IC 95% 0,65-0,96; p=0,016). Estos resultados reproducen los hallados en otros estudios, mostrando una menor mortalidad en consumidores de cannabis luego de un infarto de miocardio, y pueden ser adjudicados a la menor edad de los pacientes, baja prevalencia de comorbilidades, así como también a un menor tamaño de área del miocardio infartado. Algunos autores hipotetizan un potencial efecto cardioprotector relacionado con la activación de receptores CB2, aunque por el momento no hay evidencia sólida que lo sustente (62).

Patel y col., buscaron determinar la tendencia de infarto de miocardio en usuarios de cannabis. Por lo que analizaron información proveniente de la base de datos nacional de pacientes hospitalizados (NIS) de 45 estados de EE.UU durante 5 años. Se identificaron 379843 pacientes internados por infarto de miocardio, de los cuales el 3.3% tenía trastorno por consumo de cannabis como segundo diagnóstico. La proporción de admisiones por infarto de miocardio en relación al cannabis aumentaron en 32% a lo largo de los 5 años que duró el estudio. Se observó una tendencia en ascenso con respecto a la severidad del cuadro al ingreso y sobre la mortalidad intrahospitalaria (1.0% a 1.6%, p=0.007). Además de

18

aumento en los gastos hospitalarios (media USD 65879), evidenciando no solamente un impacto a nivel individual sino que también sobre el sistema de salud (46). En el 2020, Patel y col., publicaron una revisión sistemática que incluyó 46 estudios con pacientes con infarto de miocardio posterior al consumo de marihuana. Se analizaron en total 62 pacientes, con una media de edad de 27 años, predominantemente de sexo masculino, con un consumo promedio de 3,7 g de marihuana durante aproximadamente 10 años y al menos el 50% de los individuos era usuarios de nicotina. En los casos que midieron el tiempo desde el consumo de marihuana hasta el inicio de síntomas se halló que estos comenzaban en promedio 5 horas antes del evento (1-12 h). Angiográficamente se encontraron en el 36% de pacientes arterias coronarias sin lesiones. En el 42% se encontró como vaso culpable la arteria descendente anterior, seguida de la coronaria derecha(10.5%), 2 vasos (5.3%) y

lesión de tronco de coronarias (3.5%). Se trataron el 46% de manera conservadora. El resto fue sometido a angioplastia coronaria o trombolisis y solo 2 individuos fueron sometidos a cirugía de bypass coronario por enfermedad multivazo (63). En Francia Jouanjus y col., recolectaron información proveniente de la Red Francesa de Adicto Vigilancia. Observaron un aumento en la prevalencia de complicaciones cardiovasculares ligadas al consumo de cannabis de 1.1% a 3.6% en un lapso de 4 años. Estas incluían episodios de síndrome coronario agudo, arritmias, enfermedad vascular cerebral y periférica, con una mortalidad del 25.6%. Si bien la población estudiada era muy limitada (n=35), los autores resaltan las limitaciones para compararlo con los 1.2 millones de usuarios de cannabis en Francia (64). Recientemente, Jeffers y col., publicaron un estudio transversal basado en la Encuesta de Vigilancia de Factores de Riesgo de Comportamiento (BRFSS) en 27 estados de EE.UU. Se buscó valorar la asociación entre el consumo reciente de cannabis (durante los últimos 30 días) y eventos cardiovasculares autoinformado (enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y una medida compuesta de los tres). Se tuvieron en cuenta otros factores influenciadores como el consumo de tabaco, alcohol, índice de masa corporal, diabetes y actividad física. En el análisis multivariado no alcanzó una asociación significativa entre el consumo diario de cannabis y la enfermedad coronaria (OR 1.16; IC 95% 0.98-1.38; p=0.09), sin embargo hubo un incremento del 25% de infarto de miocardio (OR 1.25; IC 95% 1.07-1.46; p<0.05) y sobre el compuesto de eventos cardiovasculares combinados (OR 1.28; IC 95% 1.13-1.44; p<0.05) comparado con los no usuarios. Se obtuvieron resultados similares al analizar el consumo de cannabis sin uso concomitante de cigarrillo de tabaco en infarto de miocardio (OR 1.49; IC 95% 1.03-2.15 p<0.05) y en eventos cardiovasculares combinados (OR 1.77; IC 95% 1.31-2.4; p<0.05) (65).

Si bien existe un buen número de estudios observacionales y reporte de casos que asocian el consumo de cannabis a eventos cardiovasculares, al mismo tiempo se han publicado análisis que difieren con estos resultados.

A mediados de los años 80, se empezó a reclutar individuos jóvenes como parte del estudio multicéntrico "Coronary Artery Risk Development in Young Adults" (CARDIA), con el objetivo de recopilar información sobre factores que podrían contribuir sobre el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Se evaluaron periódicamente a los 5115 voluntarios hasta 30 años después de su enrolamiento. Los autores estimaron la exposición acumulada a cannabis a lo largo del estudio y su relación con muerte cardiovascular, síndromes coronarios, enfermedad cerebrovascular y vascular periférica. El 84% de individuos encuestados hasta ese momento reportó haber tenido historial de consumo de cannabis y se dividieron en subgrupos en términos de consumo de marihuana-año. En el análisis

multivariado, el consumo acumulado de cannabis a lo largo de la vida no se asoció significativamente con aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares de ningún tipo. Los autores explican este resultado argumentando una dosis relativamente baja a lo largo de la vida con un cese temprano de consumo en la edad adulta, en comparación con la carga de otros factores de riesgo cardiovascular (66).

Frost y col., analizaron los datos provenientes del estudio multicéntrico “Determinantes de Inicio de Infarto de Miocardio” (MIOS). En 3886 sobrevivientes de infarto de miocardio durante una media de 12.7 años de seguimiento. Al excluir a los mayores de 63 años, quedaron un total de 2097 individuos, de los cuales el 5.2% reportó haber usado marihuana en el año previo al infarto de miocardio. A pesar de haberse asociado con una tasa 29% mayor de mortalidad por todas las causas en comparación con los no consumidores (HR 1.29; IC 95% 0.81-2.05; $p=0.28$), no se reportó asociación estadísticamente significativa entre el consumo de marihuana y mortalidad por todas las causas (67).

Watanabe y col., a partir de 47 estudios evaluaron la toxicidad cardiovascular asociado al uso de cannabis medicinal. En los 2800 pacientes involucrados se pudo determinar una duración media de uso de 15.8 días. Si bien el 45% de los estudios revisados excluyeron a los pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente. Se pudo asociar de manera significativa el uso de cannabis medicinal con mayor riesgo de hipotensión ortostática (RR 3.16; IC 95% 2.27-4.4), taquicardia (RR 3.55; IC 95% 1.45-8.71), sin embargo no se reportaron eventos cardiovasculares graves. (68)

Theerasuwipakorn y col., analizaron 183.410.651 pacientes provenientes de 20 estudios, los cuales describen eventos adversos cardiovasculares, incluyendo infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular. La prevalencia infarto de miocardio fue de 0.22% y de eventos cardiovasculares 0.17%, donde el consumo de cannabis no predijo una asociación

20

significativa para infarto de miocardio (OR 1.29; IC 95% 0.80-2.08; $p<0.01$) ni para el combinado de eventos cardiovasculares (OR 1.47; IC 95% 0.98-2.20; $p<0.01$) (69). El enfoque de randomización mendeliana analiza la causalidad entre las exposiciones y los resultados utilizando variantes genéticas. De esta forma, se evitan variables ambientales que podrían generar confusión al momento de analizar los resultados. Vale la pena mencionar estudios basados en este método, como el análisis de Zhao y col., donde examinaron diez polimorfismos de un solo nucleótido relacionado al consumo de cannabis en 32330 participantes. Los resultados de análisis ponderado de varianza inversa entre el consumo de cannabis en enfermedad coronaria (OR 0.99; IC 95% 0.94-1.04; $p=0.61$) e infarto (OR 0.99; IC 95% 0.92-1.02; $p=0.24$) no revelaron asociaciones significativas. Después de ajustar por consumo de tabaco, se sugirió un efecto causal del consumo de cannabis con enfermedad de vasos pequeños (OR 1.17; IC 95% 1.02-1.35; $p=0.03$). Los

resultados de análisis multivariable no proporcionaron evidencia de que el consumo de cannabis genéticamente determinado, tuviera un efecto perjudicial sobre las enfermedades cardiovasculares (70).

Finalizando con esta revisión de evidencia, de La Harpe y col., emplearon 65 polimorfismos de un solo nucleótido asociado al consumo de cannabis a lo largo de toda la vida, para estimar el riesgo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular. Para el análisis de enfermedad coronaria, se analizaron 60.801 casos y 123.504 controles, y para accidente cerebrovascular fueron 24.217 casos y 406.111 controles. Se llegó a la conclusión de que no hubo ningún efecto del cannabis para el desarrollo de enfermedad coronaria (OR 0.93; IC 95% 0.83-1.03; p 0.185) ni para accidente cerebrovascular (1.05; IC 95% 0.93-1.19; p 0.053) comparado con los no usuarios (71).

4. Discusión

El primer punto a abordar en la discusión está relacionado con las limitaciones que presenta la información científica relacionada con esta temática, que dificultan poder llegar a una conclusión definitiva en la asociación causal entre el consumo de cannabis y la enfermedad cardiovascular, en particular con el infarto agudo de miocardio y la enfermedad aterosclerótica.

La primera limitación para estudiar el efecto terapéutico del cannabis recae en las restricciones con respecto a su uso, ya que continúa siendo considerada un producto ilegal en muchos países y regiones del mundo. Abordar el estudio del consumo de sustancias ilícitas y su efecto sobre la salud presenta mayores dificultades que otros factores de riesgo o que el consumo de sustancias lícitas. El miedo de los pacientes a reconocer el consumo

de sustancias ilícitas, en particular bajo legislaciones punitivas puede afectar la calidad de la información recolectada por los investigadores.

Otra de las limitaciones halladas en los múltiples estudios sobre su impacto en la enfermedad cardiovascular, está relacionada con la variabilidad en cantidad, calidad y diversos preparados a base de cannabis. Los resultados de los primeros experimentos fueron obtenidos a partir del uso de THC aislado en modelos animales, pero se desconocía si eran los mismos a partir de las diferentes formas de consumo de cannabis (inhulado, comestible, etc.) en humanos. Adicionalmente, el cannabis como planta no posee solamente el THC y CBD como compuestos activos, sino también una variedad de cannabinoides, así como terpenos, alcaloides, ácidos grasos, etc, los cuales podrían influir en los resultados finales.

El diseño de los estudios constituye otra limitación. Si bien no es una asociación que pueda estudiarse con un diseño aleatorizado, los estudios observacionales, en su mayoría, fueron retrospectivos. A su vez, muchos de ellos fueron realizados como sub estudios de cohortes desarrolladas con otros objetivos de investigación.

Si bien existen en la literatura numerosos estudios que analizaron el efecto del cannabis en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, la asociación entre los factores de riesgo convencionales (hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, diabetes) fue evaluada en mayor número de estudios, incorporando una mayor cantidad de pacientes y con diseños más apropiados, lo que permitió obtener resultados más robustos.

Otra limitación tiene que ver con el estudio de los mecanismos fisiopatológicos (como la activación simpática, disfunción endotelial, aumento en la carga trombótica, etc), que podrían apoyar la hipótesis isquémica aguda. Estos están basados mayoritariamente en experimentos in vitro o modelos en animales. Con respecto al consumo crónico, los resultados son heterogéneos, no demostrándose un aumento significativo en eventos cardiovasculares en todos los estudios. En este aspecto hay que considerar que en muchos

22

casos no se mantiene un consumo intenso y constante de cannabis en el tiempo. Esto podría enmascarar, al menos parcialmente, un efecto potencial del cannabis sobre el desarrollo de enfermedad cardiovascular y aterosclerótica. A nivel molecular se planteó que, dependiendo del tipo de receptor activado y su localización, se podrían activar mecanismos con potencial anti aterosclerótico, lo que conjuntamente con la existencia concomitante de otras patologías podrían suponer un factor confundidor al momento de sacar conclusiones.

Por último, teniendo en cuenta que métodos como la randomización mendeliana superan las limitaciones de estudios observacionales en cuanto a los factores de confusión ambiental, minimización de sesgos de causalidad y dan como resultado evidencia de mayor calidad. Estos inicialmente no mostraron asociación entre consumo de cannabis y eventos

adversos cardiovasculares, lo que sumaría mayor duda con respecto al papel del cannabis como factor de riesgo coronario.

Son necesarios nuevos estudios elaborados específicamente para este objetivo, con diseño prospectivo, con un número de pacientes apropiado y un seguimiento suficiente para definir la asociación entre el consumo de cannabis y la enfermedad cardiovascular, corrigiendo por los confundidores habituales.

Con la información que contamos actualmente, ¿deberíamos desaconsejar el uso de cannabis?

En relación al consumo recreativo de cannabis, si bien la evidencia de su efecto cardiovascular no es completamente concluyente, la existencia de estudios que sugieren un potencial incremento en eventos cardiovasculares ante el consumo agudo o crónico, además de otros efectos deletéreos sobre funciones cognitivas a largo plazo, constituirían un argumento relativo para desaconsejar su uso.

Con respecto al uso medicinal, en pacientes que presentaron una respuesta favorable con el uso de cannabis para alguna patología o dolencia, podría implementarse una decisión pragmática evaluando en cada caso el balance beneficio/potencial riesgo

5. Conclusiones

El cannabis y su impacto en la salud continúa siendo objeto de debate entre la comunidad científica. Los partidarios de su uso resaltan su eficacia en ciertas patologías, así como el marco de seguridad de su consumo. A medida que avanzan las técnicas de estudio molecular, se esclarecen nuevas rutas metabólicas y dianas celulares con mayor impacto al que se creía tradicionalmente.

El uso de cannabis recreativo es cada año más frecuente, sólo por debajo del alcohol, con inicios a temprana edad y aumento en su prevalencia con respecto a otras sustancias. Su mayor accesibilidad y desregulación la convierte en un elemento de interés constante, de la

que se busca esclarecer su rol sobre la salud poblacional.

Es debatible su rol sobre la enfermedad cardiovascular, teniendo en cuenta que es la primera causa de muerte global. Sigue existiendo incertidumbre acerca de la asociación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de enfermedad cardiovascular, en particular con infarto de miocardio.

Existen publicaciones de casos aislados de infarto agudo de miocardio luego del consumo agudo de cannabis. Si bien fueron descriptos mecanismos fisiopatológicos que pueden justificar este evento, no conocemos la incidencia real de este fenómeno. Es menos clara la asociación entre el consumo crónico de cannabis y el infarto de miocardio y otras patologías cardiovasculares. Si bien se expusieron revisiones sistemáticas, estudios observacionales y numerosos reportes de casos que ligan el uso de cannabis con el potencial desarrollo de eventos coronarios, estos resultados pudieron haber sido influenciados por el consumo concomitante de otras sustancias (tabaco, cocaína, etc), así como por la existencia de factores de riesgo convencionales.

No se pudo llegar a demostrar que los individuos consumidores tuvieran peor desenlace posterior a un evento coronario y los metaanálisis y estudios genéticos más recientes tampoco encontraron asociación de eventos vinculado al consumo de cannabis, por lo que no se termina de esclarecer su verdadero impacto ante la falta de estudios a largo plazo e imposibilidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados.

Son necesarios nuevos estudios con diseño apropiado para definir la asociación entre el uso de cannabis y el infarto de miocardio y otras formas de enfermedad cardiovascular.

6. Referencias bibliográficas

1. Petrovska B. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacogn Rev.* 2012;6(11):1-5.
2. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020;22(3):223-228.
3. Lapierre É, Monthony AS, Torkamaneh D. Genomics-based taxonomy to clarify cannabis classification. *Genome.* 2023;66(8):202-211.
4. Fordjour E, Manful CF, Sey AA, Javed R, Pham TH, Thomas R, Cheema M.. Cannabis: a multifaceted plant with endless potentials. *Front Pharmacol.* 2023;14:1200269.
5. O'Brien C. Trastornos del uso de drogas y adicción. En: Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13va ed. Editorial McGraw-Hill, 2017, p 433-42
6. Rang H, Ritter J. Rang & Dale Farmacología. 8va ed. Editorial Elsevier, 2016.
7. UNODC. World Drug Report 2023. United Nations publication, 2023.

8. Observatorio Argentino de Drogas. Magnitud del Consumo de Sustancias Psicoactivas. Encuesta Nacional de Consumos y Prácticas de Cuidado (ENCoPraC). 2023
9. Klumbers L, Thacker D. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. *J AOAC Int.* 2019;102(2):412-420.
10. Bridgeman M, Abazia D. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *P T.* 2017;42(3):180-188.
11. Hillig K, Mahlberg P. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). *Am J Bot.* 2004;91(6):966-975.
12. Observatorio Argentino de Drogas. Principales resultados en relación con el consumo de marihuana. Encuesta Nacional de Consumos y Prácticas de Cuidado (ENCoPraC). 2023.
13. Ley 27350. Investigación Médica Y Científica Del Uso Medicinal De La Planta De Cannabis Y Sus Derivados.
14. Colado M, Alguacil L, Albadalejo M. Drogas de abuso. En: Lorenzo P, Moreno A, Leza J, Lizasoain I, Moro M, Portoles A. *Farmacología básica y clínica.* 19va ed. Editorial Panamericana, 2017. p 325-44
15. Stella N. THC and CBD: Similarities and differences between siblings. *Neuron.* 2023;111(3):302-327.
16. Health Canada. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. 2018.
17. Page R, Allen L, Kloner R, et al. Medical Marijuana, Recreational Cannabis, and Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(10):e131-e152.
18. Sharma P, Murthy P, Bharath M. Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. *Iran J Psychiatry.* 2012;7(4):149-156.
19. Freeman T, Lorenzetti V. 'Standard THC units': a proposal to standardize dose across all cannabis products and methods of administration. *Addiction.* 2020;115(7):1207-1216.
20. Elphick M, Egertová M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001;356(1407):381-408.
21. VanDolah H, Bauer B, Mauck K. Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(9):1840-1851.
22. Ebbert JO, Scharf E, Hurt R. Medical Cannabis. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(12):1842-1847.
23. Urits I, Charipova K, Gress K, et al. Adverse Effects of Recreational and Medical Cannabis. *Psychopharmacol Bull.* 2021;51(1):94-109.
24. Turgeman I, Bar-Sela G. Cannabis Use in Palliative Oncology: A Review of the Evidence for Popular Indications. *Isr Med Assoc J.* 2017;19(2):85-88.
25. Montero-Oleas N, Arevalo-Rodriguez I, Nuñez-González S, Viteri-García A, Simancas-Racines D. Therapeutic use of cannabis and cannabinoids: an evidence mapping and appraisal of systematic reviews. *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1):12.
26. Lüscher C. Drogas de abuso. En: Katzung, Bertram G. *Farmacología básica y clínica.* 14va ed. Editorial McGraw-Hill, 2018. p 575-90
27. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. 2013.
28. Thomas G, Kloner R, Rezkalla S. Adverse cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: what cardiologists need to know. *Am J Cardiol.* 2014;113(1):187-190.

29. Beaconsfield P, Ginsburg J, Rainsbury R. Marihuana smoking. Cardiovascular effects in man and possible mechanisms. *N Engl J Med.* 1972;287(5):209-212.
30. Benowitz N, Rosenberg J, Rogers W, Bachman J, Jones R. Cardiovascular effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol: autonomic nervous mechanisms. *Clin Pharmacol Ther.* 1979;25(4):440-446.
31. Singh A, Saluja S, Kumar A, Agrawal S, Thind M, Nanda S, Shirani J. Cardiovascular Complications of Marijuana and Related Substances: A Review. *Cardiol Ther.* 2018;7(1):45-59.
32. Subramaniam VN, Menezes AR, DeSchutter A, Lavie CJ. The Cardiovascular Effects of Marijuana: Are the Potential Adverse Effects Worth the High?. *Mo Med.* 2019;116(2):146-153.
33. Aryana A, Williams MA. Marijuana as a trigger of cardiovascular events: speculation or scientific certainty?. *Int J Cardiol.* 2007;118(2):141-144.

34. Jones R. Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(S1):58S-63S.
35. Gagnon L, Sadasivan C, Perera K, Oudit G. Cardiac Complications of Common Drugs of Abuse: Pharmacology, Toxicology, and Management. *Can J Cardiol*. 2022;38(9):1331-1341.
36. Ashton C. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry*. 2001;178:101-106.
37. Mach F, Montecucco F, Steffens S. Cannabinoid receptors in acute and chronic complications of atherosclerosis. *Br J Pharmacol*. 2008;153(2):290-298.
38. Martín V, Noriega S, Kassuha D, Fuentes L, Manucha W. Anandamide and endocannabinoid system: an attractive therapeutic approach for cardiovascular disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2018;12(7):177-190.
39. Steffens S, Mach F. Cannabinoid receptors in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17(5):519-526.
40. Singla S, Sachdeva R, Mehta J. Cannabinoids and atherosclerotic coronary heart disease. *Clin Cardiol*. 2012;35(6):329-335.
41. Deusch E, Kress H, Kraft B, Kozek-Langenecker S. The procoagulatory effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in human platelets. *Anesth Analg*. 2004;99(4):1127-1130.
42. Keown OP, Winterburn T, Wainwright C, et al. 2-arachidonyl glycerol activates platelets via conversion to arachidonic acid and not by direct activation of cannabinoid receptors. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(2):180-188.
43. Dahdouh Z, Roule V, Lognoné T, Sabatier R, Grollier G. Cannabis and coronary thrombosis: What is the role of platelets?. *Platelets*. 2012;23(3):243-245.
44. DeFilippis E, Singh A, Divakaran S, Gupta A, Collins B, Biery D, et al. Cocaine and Marijuana Use Among Young Adults With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(22):2540-2551.
45. Mittleman M, Lewis R, Maclure M, Sherwood J, Muller J. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*. 2001;103(23):2805-2809.
46. Patel R, Katta S, Patel R, Ravat V, Gudipalli R, Patel V, et al. Cannabis Use Disorder in Young Adults with Acute Myocardial Infarction: Trend Inpatient Study from 2010 to 2014 in the United States. *Cureus*. 2018;10(8):e3241.
47. Mukamal K, Maclure M, Muller J, Mittleman M. An exploratory prospective study of marijuana use and mortality following acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008;155(3):465-470.
48. Wu T, Tashkin D, Djahed B, Rose J. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med*. 1988;318(6):347-351.
49. Kaya H, Coşkun A, Beton O, Zorlu A, Kurt R, Yucel H, et al. COHgb levels predict the long-term development of acute myocardial infarction in CO poisoning. *Am J Emerg Med*. 2016;34(5):840-844.
50. El Omri N, Eljaoudi R, Mekouar F, Jira M, Sekkach Y, Amezyane T, et al. Cannabis arteritis. *Pan Afr Med J*. 2017 Feb 1;26:53.
51. Prakash R, Aronow W, Warren M, Lavery W, Gottschalk L. Effects of marijuana and placebo marijuana smoking on hemodynamics in coronary disease. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;18(1):90-95.
52. Gash A, Karliner J, Janowsky D, Lake C. Effects of smoking marijuana on left ventricular performance and plasma norepinephrine: studies in normal men. *Ann Intern Med*. 1978;89(4):448-452.
53. Rezkalla S, Stankowski R, Kloner R. Cardiovascular Effects of Marijuana. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21(5):452-455.

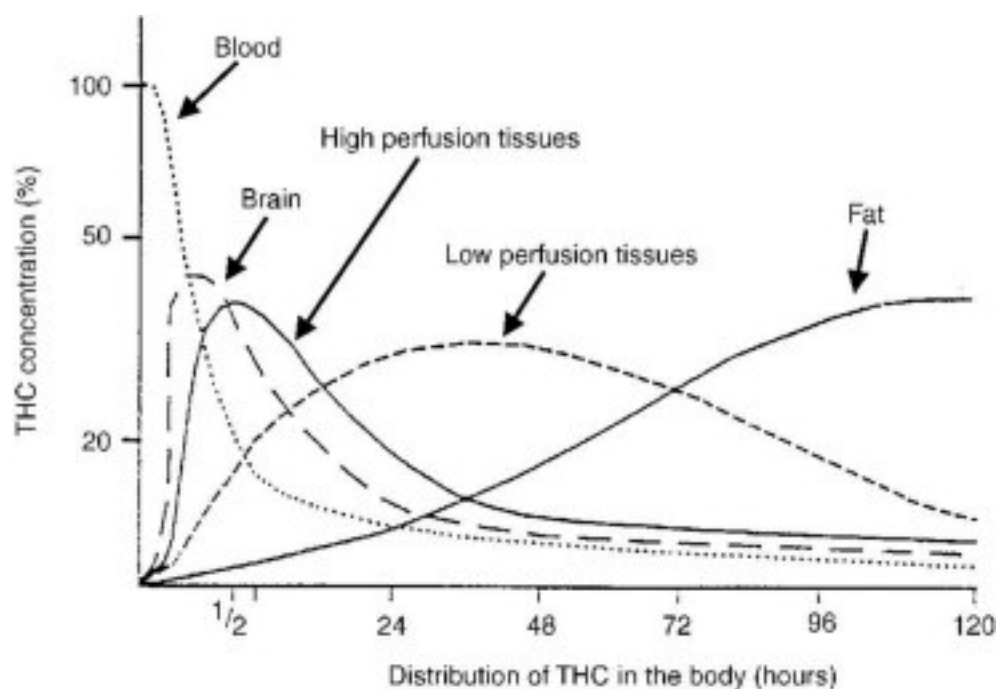
54. Hartung B, Kauferstein S, Ritz-Timme S, Daldrup T. Sudden unexpected death under acute influence of cannabis. *Forensic Sci Int*. 2014;237:e11-e13.
55. Goyal H, Awad H, Ghali J. Role of cannabis in cardiovascular disorders. *J Thorac Dis*. 2017;9(7):2079-2092.
56. Winhusen T, Theobald J, Kaelber D, Lewis D. The association between regular cannabis use, with and without tobacco co-use, and adverse cardiovascular outcomes: cannabis may have a greater impact in non-tobacco smokers. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2020;46(4):454-461.
57. Desai R, Patel U, Sharma S, Amin P, Bhuvra R, Patel MS, et al. Recreational Marijuana Use and Acute Myocardial Infarction: Insights from Nationwide Inpatient Sample in the United

- States. *Cureus*. 2017;9(11):e1816.
58. Desai R, Fong H, Shah K, Kaur V, Savani S, Gangani K, et al. Rising Trends in Hospitalizations for Cardiovascular Events among Young Cannabis Users (18-39 Years) without Other Substance Abuse. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):438.
 59. Bahji A, Hathaway J, Adams D, Crockford D, Edelman E, Stein M, et al. Cannabis use disorder and adverse cardiovascular outcomes: A population-based retrospective cohort analysis of adults from Alberta, Canada. *Addiction*. 2024;119(1):137-148.
 60. Sandhyavenu H, Patel H, Patel R, Desai R, Patel A, Patel B, et al. Rising trend of acute myocardial infarction among young cannabis users: A 10-year nationwide gender and race stratified analysis. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2022;16:200167.
 61. Chami T, Kim C. Cannabis Abuse and Elevated Risk of Myocardial Infarction in the Young: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(8):1647-1649.
 62. Johnson-Sasso C, Tompkins C, Kao D, Walker L. Marijuana use and short-term outcomes in patients hospitalized for acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2018;13(7):e0199705.
 63. Patel R, Kamil S, Bachu R, Adikey A, Ravat V, Kaur M, et al. Marijuana use and acute myocardial infarction: A systematic review of published cases in the literature. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(5):298-307.
 64. Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000638.
 65. Jeffers AM, Glantz S, Byers AL, Keyhani S. Association of Cannabis Use With Cardiovascular Outcomes Among US Adults. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(5):e030178.
 66. Reis J, Auer R, Bancks M, Goff D, Lewis C, Pletcher M, et al. Cumulative Lifetime Marijuana Use and Incident Cardiovascular Disease in Middle Age: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Public Health*. 2017;107(4):601-606.
 67. Frost L, Mostofsky E, Rosenbloom JI, Mukamal KJ, Mittleman MA. (2013). Marijuana use and long-term mortality among survivors of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2013;165(2):170-175.
 68. Watanabe A, Navaravong L, Sirilak T, Prasitwarachot R, Nathisuwan S, Page R, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cardiovascular toxicity of medical cannabinoids. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2021;61(5):e1-e13.
 69. Theerasuwipakorn N, Prechawat S, Chokesuwattanaskul R, Siranart N, Marsukjai A, Thumtecho S, et al. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Toxicol Rep*. 2023;10:537-543.
 70. Cannabis Use and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Mendelian Randomization Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:676850.
 71. de La Harpe R, Schoeler T, Thorball CW, Thomas A, Kutalik Z, Vaucher J. Cannabis use and atherosclerotic cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):611.

7. Tablas y figuras

Tabla 1. Prevalencia de vida de sustancias psicoactivas. Población de 16 a 75 años.

Extraído de Observatorio Argentino de Drogas. Principales resultados en relación con el consumo de marihuana. Encuesta Nacional de Consumos y Prácticas de Cuidado (ENCoPraC). 2023.



Gráfico

2. Distribución del THC en el organismo. La distribución del THC después de una sola administración en plasma y tejidos corporales. Extraído de Ashton C. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. Br J Psychiatry. 2001;178:101-106.

29

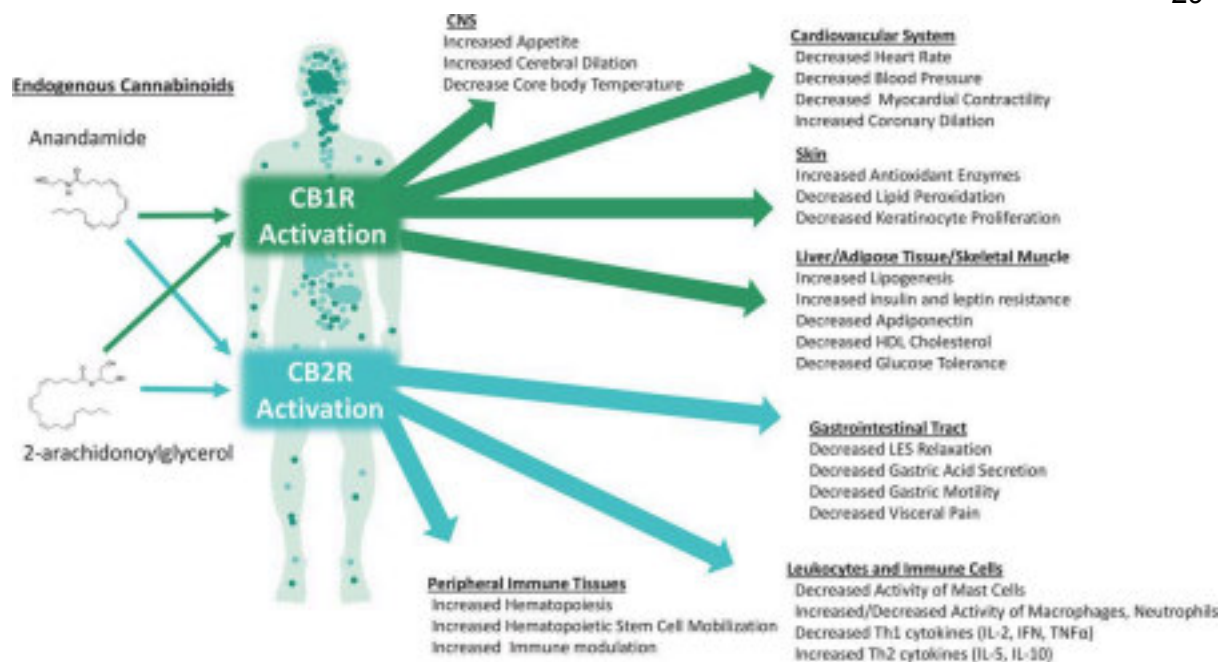


Gráfico 3. Efectos de los cannabinoides endógenos. Extraído de Page R, Allen L, Kloner R, et al. Medical Marijuana, Recreational Cannabis, and Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020;142(10):e131-e152.

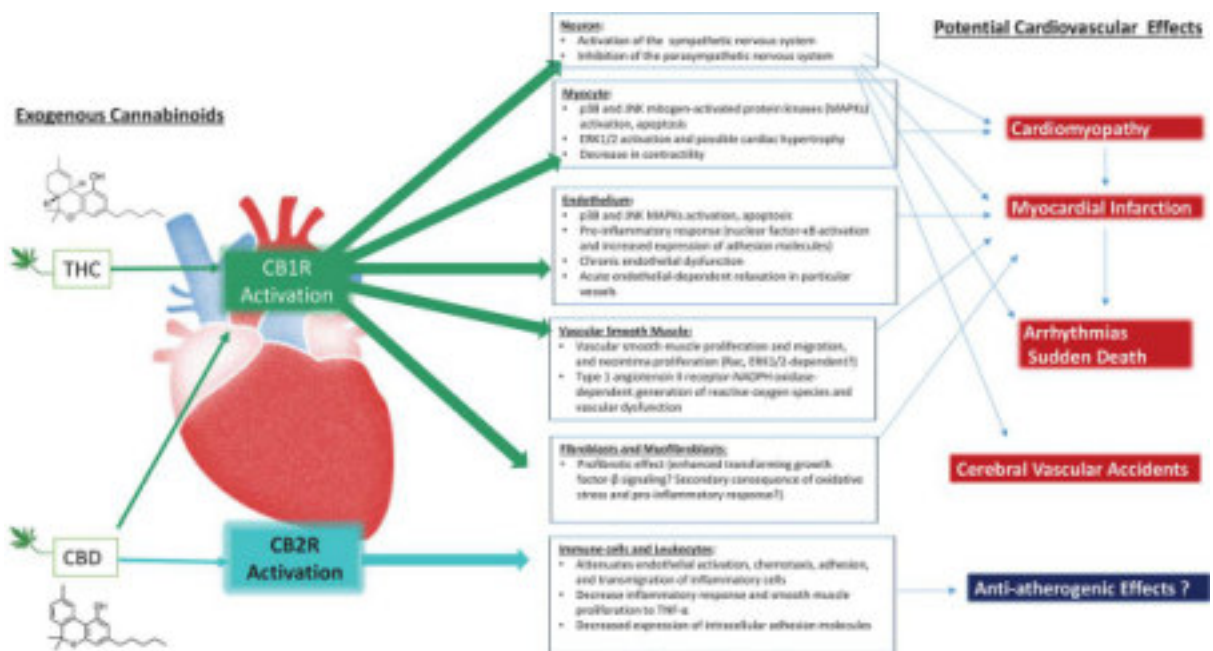
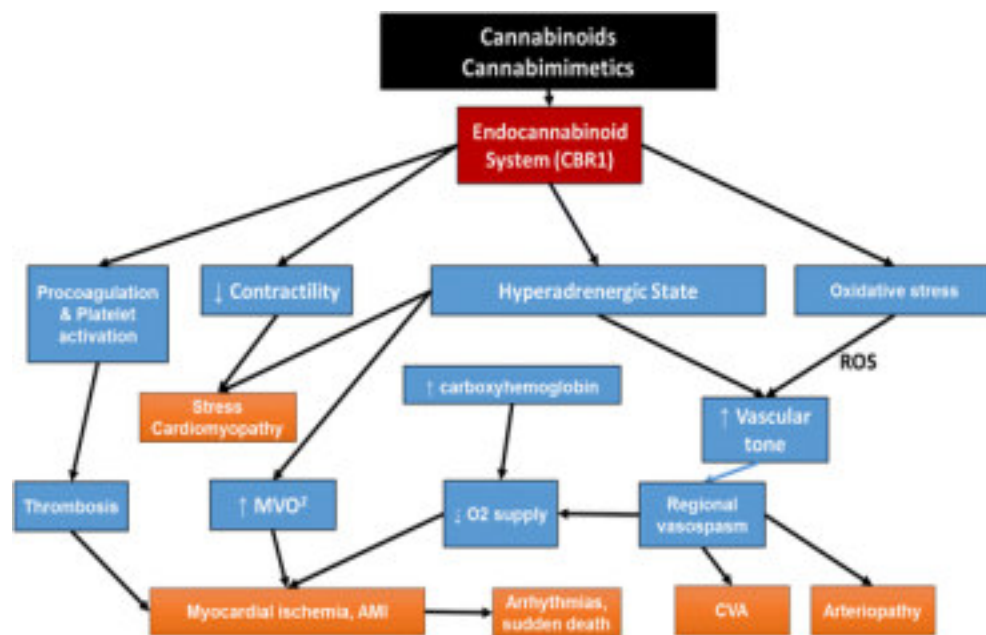


Gráfico 4. Efectos de los cannabinoides exógenos en el sistema cardiovascular. Extraído de Page R, Allen L, Kloner R, et al. Medical Marijuana, Recreational Cannabis, and Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020;142(10):e131-e152.

30



Gráfico

5. Diagrama de flujo que demuestra las vías fisiopatológicas de los principales eventos cardiovasculares adversos comunes notificados en consumidores de cannabis. Extraído de Singh A, Saluja S, Kumar A, Agrawal S, Thind M, Nanda S, Shirani J. Cardiovascular Complications of Marijuana and Related Substances: A Review. Cardiol Ther. 2018;7(1):45-59.

8. Agradecimientos

A mis padres, hermanos y Aira, que considero su apoyo incondicional e imprescindible para seguir transitando mi camino a ser mejor persona y profesional.

A mis amigos y colegas de residencia, por la compañía en tiempos de sacrificio y entrega a la profesión médica.

A Maximiliano por sus valiosas sugerencias, predisposición y dedicación para el desarrollo de actividades científicas.

