



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

DAÑO GENOTÓXICO POR EXPOSICIÓN  
RECREATIVA A LA MARIHUANA

TESIS PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA  
LIDIA ARELI AGUIRRE CASTAÑEDA

ASESORA  
DRA. en C.Q.B. JULIETA CASTILLO CADENA

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO

NOVIEMBRE, 2018

**El presente estudio se desarrolló en el laboratorio de Genética del Centro de Investigación en Ciencias de Médicas (CICMED) de la Universidad Autónoma del Estado de México. Bajo la dirección de la Dra. en C.Q.B. Julieta Castillo Cadena durante el año 2018.**

## ÍNDICE

Abreviaturas .....	8
Relación de tablas y figuras .....	10
RESUMEN .....	12
I. MARCO TEÓRICO.....	13
I.1 GENOTOXICIDAD ... ..	13
1. Factores que originan daño genotóxico .....	13
2. Tipos de pruebas toxicológicas.....	14
3. Biomarcadores de Genotoxicidad .....	16
3.1 Aberraciones estructurales de los cromosomas .....	16
3.2 Alteración en el número de cromosomas .....	21
4. Ciclo celular .....	22
I.2 DROGAS DE ABUSO .....	27
1. ¿Qué son? .....	27
2. Clasificación .....	27
3. Principales drogas de abuso .....	28
4. Exposición a drogas .....	30
A. I.2.1 CANNABIS	
SATIVA.....	31
1. ¿Qué es? .....	31

2. Composición de Cannabis sativa .....	31
3. Formas de consumo .....	33
4. Farmacocinética del THC .....	34
5. Sistema endocanabinoide .....	36
6. Usos de la planta Cannabis sativa .....	39
7.ASPECTOS LEGALES DE <i>CANNABIS SATIVA</i> .....	41
II. ANTECEDENTES .....	47
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	51
IV. JUSTIFICACIÓN .....	52
V. HIPÓTESIS .....	53
VI. OBJETIVOS .....	53
VII. MATERIAL Y MÉTODOS .....	53
VIII. RESULTADOS .....	56
IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	66
X. CONCLUSIONES .....	70
XI. SUGERENCIAS Y/O PLANES A FUTURO .....	71
XII. REFERENCIAS .....	72
XIII. ANEXOS .....	79

## ABREVIATURAS

ADN            Acido desoxirribonucleico

PA	Puntos apurínicos o apirimidínicos
AC	Aberraciones cromosómicas
MN	Micronúcleos
ICH	Intercambio de Cromátides Hermanas
BrdU	Bromodesoxiuridina
EC	Ensayo cometa
IP	Índice Proliferativo
CLNs	Ciclinas
Cdks	Cinasas dependientes de ciclinas
CPC	Complejo pasajero de los cromosomas
APC	Complejo promotor de la anafase
THC	1-delta-9-tetrahidrocannabinol
CBD	Cannabidiol
CBG	Cannabigerol
CBC	Cannabicromeno
CBN	Cannabinol
SNC	Sistema Nervioso Central
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
AEA	Anandamida

NAEs	N-aciletanolaminas
2-AG	2-araquidonil-glicerol
MAGs	2-monoacilgliceroles
ATV	Área Tegmental Ventral
NAc	Núcleo Acumbens
ENCODAT	Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco
LGS	Ley General de Salud
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
DEA	Administración de Drogas y Cumplimiento de la Ley
GC	Grupo control
GE	Grupo expuesto
Ho	Hipótesis nula
SMART	Sociedad Mexicana de Autoconsumo Responsable
AMEM	Autocultivo Medicinal en México
LSD	Dietilamida de Ácido Lisérgico
MDMA	3,4-metilendioxi-metanfetamina
IMCA	Instituto Mexiquense Contra las Adicciones

## RELACIÓN TABLAS FIGURAS

**FIGURA 1.** ABERRACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES: ESTABLES.

**FIGURA 2.** ABERRACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES: INESTABLES.

**FIGURA 3.** BIOMARCADORES DE GENOTOXICIDAD.

**FIGURA 4.** FASES DEL CICLO CELULAR.

**FIGURA 5.** FASES DE LA MITOSIS.

**FIGURA 6.** ESTRUCTURA MOLECULAR DEL TETRAHIDROCANABNOL.

**TABLA 1.** PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL THC.

**FIGURA 7.** RECEPTORES CANABINOIDES.

**FIGURA 8.** PERMISO PARA POSESION DE CANNABIS.

**TABLA 2.** DATOS GENERALES DEL GRUPO EXPUESTO Y NO EXPUESTO.

**FIGURA 9.** DISTRIBUCIÓN DE AC DE GRUPO EXPUESTO VS GRUPO NO EXPUESTO.

**TABLA 3.** ABERRACIONES CROMOSÓMICAS OBTENIDAS EN EL GRUPO EXPUESTO Y NO EXPUESTO.

**TABLA 4.** CARACTERIZACIÓN DEL GRUPO NO EXPUESTO DE AC.

Comentado [U1]: ¿son los no expuestos, no?

**FIGURA 10.** COMPARACIÓN DE AC GRUPO EXPUESTO VS GRUPO TESTIGO.

**FIGURA 11.** FRECUENCIA DE CONSUMO DEL GRUPO EXPUESTO

**FIGURA 12.** PORCENTAJE DE AC VS FRECUENCIA DE CONSUMO DEL GRUPO EXPUESTO.

**FIGURA 13.** CANTIDAD DE CONSUMO DEL GRUPO EXPUESTO.

**FIGURA 14.** PORCENTAJE DE AC VS CANTIDAD DE CONSUMO DEL GRUPO EXPUESTO.

**FIGURA 15.** FOTOGRAFIAS DE METAFASES NORMALES.

**FIGURA 16.** ABERRACIONES CROMOSÓMICAS: FRACTURAS CROMATÍDICAS.

**FIGURA 17.** ABERRACIONES CROMOSÓMICAS.

## RESUMEN

La Marihuana es el conjunto de hojas secas, flores, tallos y semillas de la planta *Cannabis sativa*. Contiene más de 400 compuestos químicos, dentro de los cuales el tetrahidrocanabinol (THC) es el psicoactivo más importante. En México la marihuana es la droga ilegal más consumida por personas de 18 a 65 años (Ecodat). En países como Colombia, Alemania, Estados Unidos, han utilizado biomarcadores como AC, IP, ICH y MN en sangre periférica de consumidores y no consumidores de marihuana. Sus resultados muestran incremento del daño genético en las personas expuestas (Carvajal, et. al., 2001). Sin embargo, en otros estudios no han demostrado daño genotóxico (FICF, 2007). En México no existe información acerca del daño genotóxico que provoca *Cannabis sativa* por uso recreativo. Los sectores político y legislativo, han abordado el tema de la legalización de la marihuana para distintos fines. Sin embargo, no se contemplan los efectos al material genético. Debido a que los datos existentes no son concluyentes, se requiere mayor investigación confiable y actual.

El presente trabajo, tiene como objetivo establecer si existe daño genotóxico en personas expuestas recreativamente a la Marihuana, empleando el biomarcador de Aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica.

Se realizó un estudio transversal comparativo. En 30 voluntarios expuestos y 30 no expuestos. Firmaron una carta de consentimiento informado. Llenaron un cuestionario con datos personales. Se tomó la muestra. Se hizo cultivo de linfocitos de 48 horas. Se leyeron 100 metafases por cada participante y se calculó la frecuencia de aberraciones cromosómicas. Se aplicó el estadístico U de Mann-Whitney, mediante el programa Prisma versión 6.0. Se obtuvo una  $p=0.0130$ . Lo cual muestra diferencia significativa entre el % de AC de expuestos vs no expuestos. Con base en los resultados obtenidos, se considera que la marihuana consumida de forma recreativa, se comporta como un agente genotóxico.

## DAÑO GENOTÓXICO POR EXPOSICIÓN RECREATIVA A LA MARIHUANA

### I. MARCO TEÓRICO

#### A. GENOTOXICIDAD

La toxicología es el estudio de los efectos nocivos que ejercen las sustancias químicas sobre los organismos vivos (OMS, 2018).

Un tóxico es una sustancia capaz de producir en un órgano o sistema de órganos lesiones estructurales o funcionales e incluso provocar la muerte (García E, 2018).

La genotoxicología es el área del conocimiento que estudia la acción de los tóxicos sobre componentes hereditarios de los seres vivos (Repetto, 2009). También es denominada como “toxicología genética” al estudio de los efectos que ejercen los agentes químicos, biológicos y físicos sobre el ADN y sobre los procesos genéticos de las células y organismos vivos (Casaret, 2005).

#### 1 Factores que originan daño genotóxico

Las alteraciones genéticas o daño al ADN se pueden originar por rupturas mono o bicatenarias de la doble cadena del ADN, entrecruzamientos de bases y proteínas hasta la adición de compuestos químicos (Casaret, 2005). Debido a factores químicos, físicos y biológicos, los cuales se muestran a continuación:

Factores químicos: Debido a la exposición a contaminantes químicos, como fármacos, hidrocarburos y metales pesados, entre otros. Alteran las bases nitrogenadas directamente formando aductos o indirectamente intercalando un producto entre las mismas. Los aductos pueden repararse, a pesar de ello, puede haber una mala reparación, lo cual se refleja en la pérdida de bases, causando mutaciones o puntos apurínicos o apirimidínicos (PA).

Factores físicos: Generalmente se estudia el espectro de las distintas radiaciones, como las radiaciones ionizantes, que producen rupturas mono o bicatenarias en el ADN y daños en las bases. La proporción del daño depende del tipo de radiación. La luz ultravioleta provoca dos lesiones predominantes que son dímeros de pirimidina ciclobutano y fotoproductos. Se cuantifican con métodos químicos e inmunológicos.

Factores biológicos: Agentes vivos como hongos, bacterias y virus. Ejemplo de ello son las aflatoxinas, micotoxinas producidas por algunos hongos unicelulares, que pueden ser carcinógenos. Dentro de esta categoría se encuentran los xenobióticos de origen vegetal, en donde son consideradas las plantas que contienen compuestos que provocan daño al ADN.

Agentes endógenos: Causan alteraciones de bases y puntos AP. Los procesos celulares que pueden dañar al ADN, son formación de especies reactivas de oxígeno, desaminación de citocinas y de S-metilcitocinas para dar lugar a uracilos y timinas. Del mismo modo, el proceso de replicación del ADN es propenso al error (Casaret, 2005).

Sin embargo, la capacidad de daño está influenciado por la dosis, tiempo y frecuencia de exposición y la constitución genética del individuo (Abrevaya, 2018).

## **2 Tipos de pruebas toxicológicas**

Las pruebas toxicológicas sirven para reconocer los mutágenos, identificar el peligro y para caracterizar la relación dosis-respuesta, así como los mecanismos mutagénicos, entre otros. Existen 2 tipos de pruebas para detectar sustancias que provocan daño genético directa o indirectamente:

In vitro: Es un conjunto de fenómenos observados en el laboratorio a partir de productos biológicos vivos (UAM, 2018). Se prefieren debido a que se minimiza el

maltrato a los animales, al igual que el tiempo, los costos, ya que se ocupa menos material y reactivos, del mismo modo puede ser monitorizado y controlado. Es una técnica aceptada para fines de investigación. Las desventajas de este tipo de estudio es que son difíciles de extrapolar, simplicidad en los datos, complejidad en la interpretación, no sustituyen los ensayos *in vitro* y requieren validación (Hazen M, 2018). Generalmente se realizan en cultivos de embriones, cultivos celulares, órganos perfundidos y cultivos organotípicos, entre otros (Repetto M, 2009).

*In vivo*: Es la experimentación con un todo, es decir, dentro de un organismo (UAM, 2018). Se emplean animales vivos, una de las especies más utilizadas son los roedores como rata o ratón. Si existen datos que indiquen diferencia metabólica entre macho y hembra, se sugiere utilizar animales del sexo que se desea investigar. El hecho de tener resultados positivos o negativos de una sustancia en roedores, no es extrapolable en humanos (Hernández G, 2010).

Permiten conocer las interacciones bioquímicas y metabólicas, la posible actividad fisiológica, es útil para detectar la toxicidad crónica o retardada, la posibilidad de analizar la farmacocinética, farmacodinamia y la reparación del ADN (Casaret, 2005). Las desventajas son que existen muchos parámetros que no se pueden controlar y la variabilidad individual de los seres vivos (UAM, 2018).

La evaluación del riesgo genético se realiza calculando la frecuencia de la alteración genética en las células, algunas miden el daño del ADN y otras mutaciones al mismo. De forma directa mediante indicadores como aductos químicos y rupturas de cadenas o indirecta midiendo los procesos de reparación (Casaret, 2005).

### **3 Biomarcadores de Genotoxicidad**

#### **3.1 Aberraciones estructurales de los cromosomas**

Son aquellas alteraciones en la morfología de los cromosomas del cariotipo de una especie.

Aberraciones cromosómicas (AC): Detecta cambios citológicamente identificables que afectan el número o estructura de los cromosomas del cariotipo de la especie estudiada. Son identificables mediante microscopía directa en metafase. Pueden ser rompimientos y rearrreglos en los mismos o diferentes cromosomas. Las aberraciones estructurales se consideran marcadores de riesgo (Martínez V, 2007).

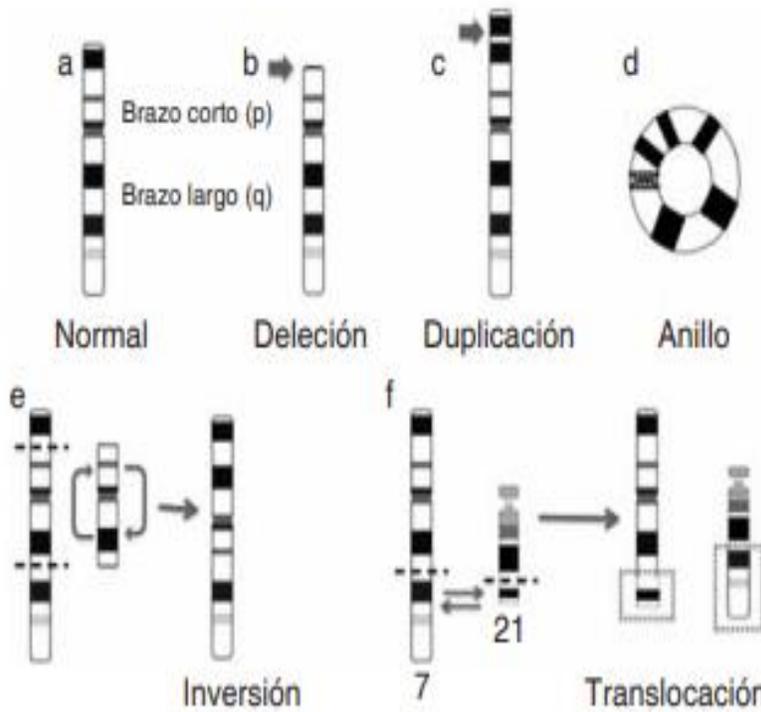
Las células se exponen durante el periodo del ciclo celular "S" y las aberraciones se analizan en la primera división mitótica después del tratamiento. En las pruebas *in vivo* se expone al animal íntegro y después se obtienen células para su análisis citogenético (Casaret, 2005).

Los tipos de Aberraciones estructurales pueden ser estables o inestables:

Estables: Los cambios se transmiten a las células hijas.

- a) Translocación: Intercambio de material genético entre cromosomas no homólogos. Puede ocurrir en el centrómero y produce cromosomas fusionados.
- b) Deleción: Pérdida de una parte del cromosoma.
- c) Inversión: Debido a un corte en ambas cromátidas y se reúnen en sentido inverso al original. Las inversiones pueden involucrar al centrómero (Pericéntrica) o no (Paracéntrica).
- d) Isocromosoma: Un cromosoma se divide transversalmente y se replica, por lo que solo tiene secuencias duplicadas de brazos largos o cortos.
- e) Inserciones: Un fragmento intersticial de un cromosoma se transfiere a una nueva posición en otro cromosoma.

- f) Duplicaciones: Pueden ser directas, la repetición del fragmento está en la misma orientación respecto al centrómero (tándem). O Invertidas, el fragmento duplicado esta en orientación opuesta (Huret J, 2018).



**FIGURA 1. ABERRACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES: ESTABLES.**

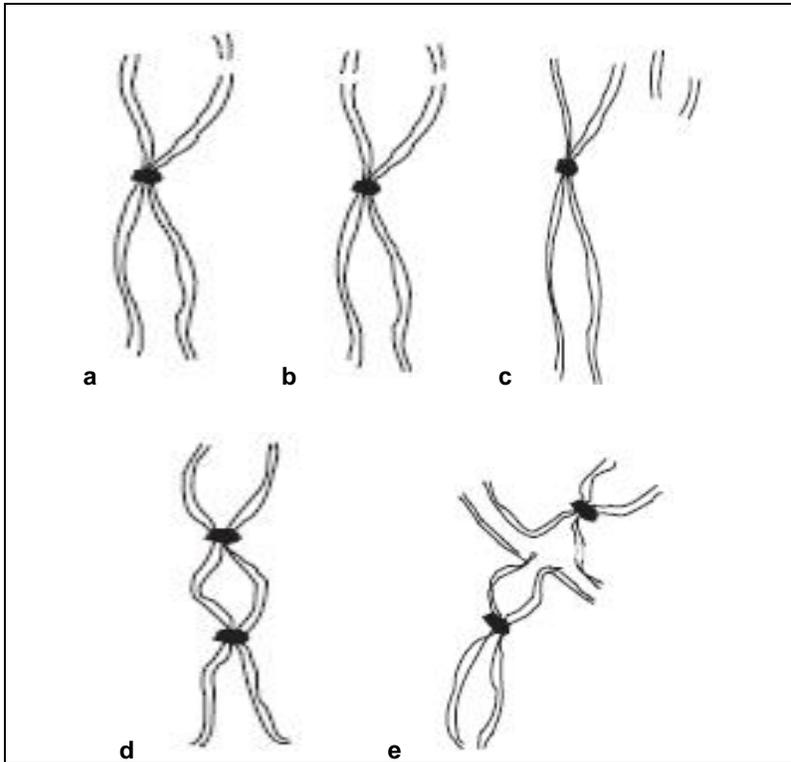
Fuente: Cruz M, 2016.

Inestables: No segregan a las células hijas.

- a) Cromosomas dicéntricos: Tienen dos centrómeros debido a la fusión de dos cromosomas delecionados.

- b) Cromosomas acéntricos o fragmentos acéntricos: Son fragmentos de cromosomas sin centrómeros, por lo cual tienden a perderse en la siguiente división.
- c) Fracturas cromatídicas: Un fragmento de una cromátide se separa, puede unirse a él, pero no en la posición normal. Se producen generalmente por rupturas bicatenarias y reparación incompleta de lesiones al ADN.
- d) Fracturas cromosómicas: Son fracturas de ambas cromátides de un cromosoma.
- e) Cromosomas en anillo: Los extremos del cromosoma o telómeros se unen formando un anillo. Ocurre cuando los extremos del cromosoma tienen lesiones, lo cual los vuelve pegajosos. El efecto fenotípico depende de cuánto material genético se perdió por la lesión antes de la formación del anillo. También puede ser una alteración estable si involucra al centrómero y no se encuentra afectado.
- f) Reordenamientos múltiples: Las cromátides de 2 o más cromosomas se reordenan de tal forma que se observan figuras con 3 o 4 radios (Triradiales o tetraradiales) (Prieto E, 2009).

Este tipo de aberraciones cromosómicas inestables se utilizan como biomarcadores de genotoxicidad.



**FIGURA 2. ABERRACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES: INESTABLES.** a) Fractura cromatídica. b) Fractura cromosómica. c) Fragmentos acéntricos. d) Cromosoma dicéntrico. e) Re arreglos: tetradio.

Fuente: Cruz M, 2016.

**Micronúcleos (MN):** Representan fragmentos acéntricos en interfase que al no tener centrómero no interactúan con el huso mitótico en anafase, por lo que no se incluyen en los núcleos hijos. Se rodean de membrana celular y aparecen como pequeños núcleos en interfase (Martínez V, 2007). Véase en Figura 3.

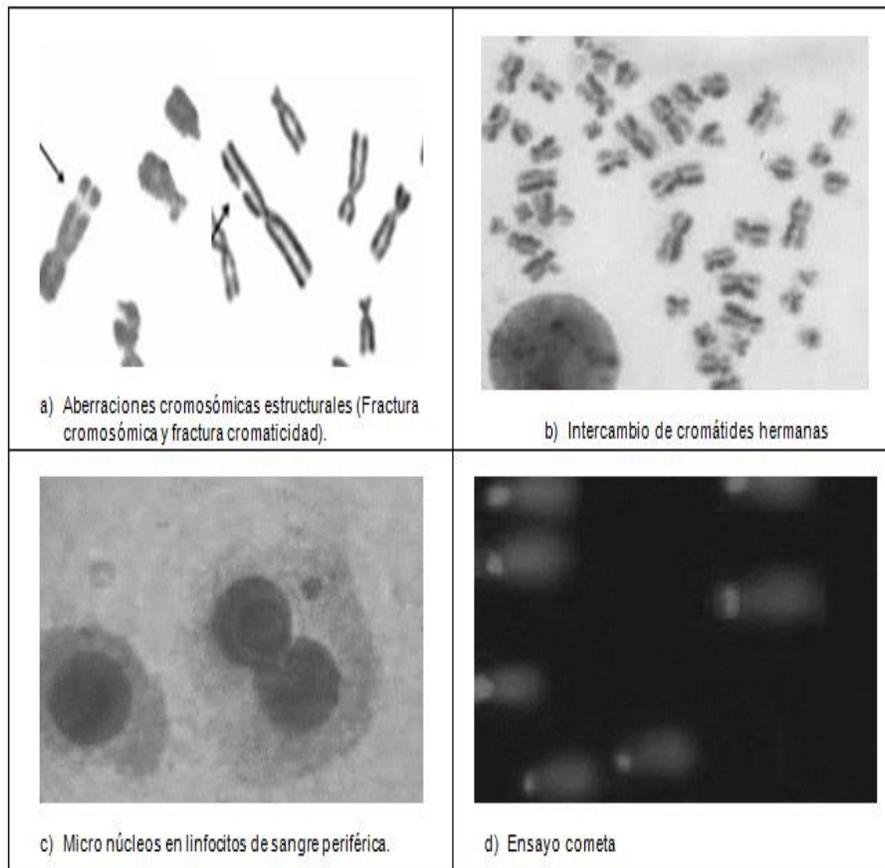
Así mismo, cuando se daña el centrómero, por alteración en el cinetocoro o las fibras del huso acromático, hay desequilibrio en la distribución de los cromosomas ocasionando que queden fuera de la cinética normal en anafase. Se rodean de envoltura nuclear y aparecen como pequeños núcleos en interfase, de mayor tamaño que cuando ocurre con los fragmentos acéntricos (Martínez V, 2007).

Intercambio de Cromátidas Hermanas (ICH): Son intercambios de segmentos aparentemente recíprocos entre dos cromátidas de un mismo cromosoma (Casaret, 2005). Indican el intercambio simétrico entre loci homólogos de productos de replicación (Martínez V, 2007). No hay pérdida de ADN ni cambios morfológicos en los cromosomas, Figura 3.

Se detectan en metafases de cultivos adicionados con bromodesoxiuridina (BrdU), análogo de la timina. Se producen en la fase de síntesis. No son letales para la célula. Aumentan cuando son expuestas a agentes mutagénicos y clastogénicos, por lo cual se puede considerar como indicador de daño al ADN. Se pueden originar debido a errores en la replicación del ADN sobre una plantilla dañada.

Ensayo cometa (EC): También conocido como electroforesis unicelular alcalina. Detecta el daño inducido en el ADN en células embebidas en agarosa, lisadas y sometidas a electroforesis en pH alcalino, para que los fragmentos de cromosomas se dirijan hacia el ánodo. Se observan semejantes a colas de cometas, al teñir con un colorante fluorescente, Figura 3.

La capacidad de migración del ADN depende de la cantidad de rompimientos producidos por el agente estudiado. Si la célula no está dañada se observan núcleos intactos. Sin embargo, entre más daño tenga la célula, mayor será el tamaño de la cola del cometa (Martínez V, 2007).



**FIGURA 3. BIOMARCADORES DE GENOTOXICIDAD.**

Fuente: Alassa D. 2018, Álvarez C. 2003, Hernán C. 2008, Universidad de Coruña. 2018.

### 3.2 Alteración en el número de cromosomas

Se refiere a la alteración del número de cromosomas en las células de una determinada especie, ya sea por exceso o disminución de los mismos.

Aneuploidía: Es el aumento o ausencia del número diploide de cromosomas de la especie estudiada. Se identifican mediante el recuento de cromosomas (Casaret, 2005).

Poliploidia: Cuando una célula posee 3 o más juegos completos de cromosomas.

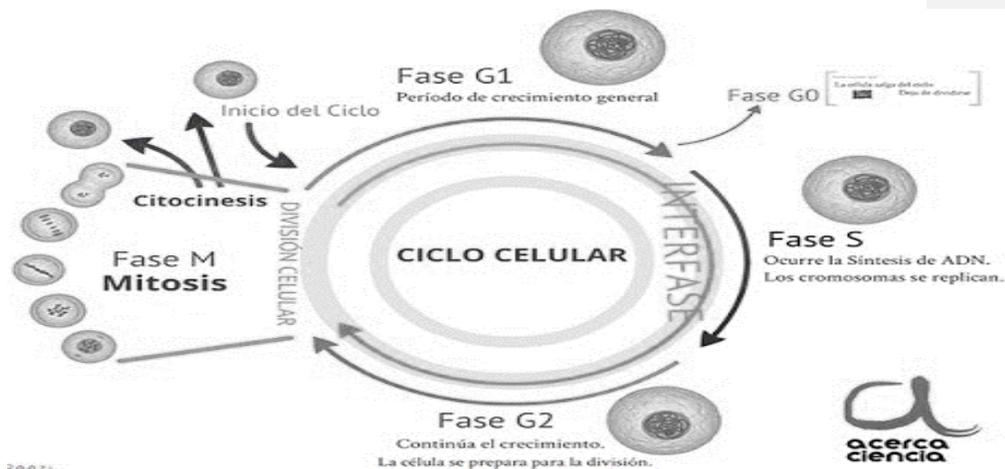
Endoreduplicación: Los cromosomas se duplican sin ocurrir división celular o citocinesis. Es un tipo de aberración inestable.

#### **4 Ciclo celular**

Es el proceso de una célula para convertirse en 2 células idénticas. Este proceso tiene 4 fases G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> y M.

Las células somáticas humanas tienen 4 variantes: Ciclo celular embrionario (Fase M y S) y Ciclo celular somático estándar (Fases G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> y M).

Este proceso está controlado por la síntesis y degradación de proteínas llamadas Ciclinas (CLNs), las cuales son proteínas reguladoras de cinasas dependientes de ciclinas (Cdks). Estos complejos son responsables del inicio y duración del ciclo celular, el inicio depende de la síntesis de ciclinas y formación de complejos Cdks/ciclinas activas y el final depende de la destrucción de ciclinas, lo cual ocurre después de la adición de péptidos llamados ubiquitinas (Lisker R, 2013).



**FIGURA 4. FASES DEL CICLO CELULAR.**

Fuente: Menéndez V. 2018.

#### Fases del ciclo celular

- Fase G<sub>1</sub> o “Gap”: Es un espacio temporal entre “S” y “M”, para integrar información de su entorno y determinar el destino de la célula. En esta fase puede responder a estímulos de citosinas u hormonas. Al estar expuesto a alguno de estos agentes, se activan procesos citoplasmáticos y al llegar al núcleo, producen cambios en la expresión génica como el cambio de estadio, cambios fenotípicos o inducir a la apoptosis.

La célula responde a estímulos proliferativos o anti proliferativos. La señal proliferativa requiere Cdk4, Cdk6, Ciclinas D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> y E. Un ejemplo de células que se encuentran en este estadio son las células epiteliales.

- Fase S: En esta fase, las células estimuladas replican el material genético generalmente entre las 3 a 6 horas, lo cual está controlado por Cdk 2 y Ciclina A. La replicación inicia en sitios específicos de los cromosomas y cada

cromosoma humano tiene 25 sitios. El complejo Cdk2/Ciclina A, previene la replicación más de una vez, mediante la fosforilación de Cdc6.

El ADN se replica mediante el apareamiento de bases. La probabilidad del error es mínima ( $1/10^9$ ). La replicación del genoma no es sincronizada.

- Fase G<sub>2</sub> o "Gap 2": Espacio temporal de crecimiento, verificación de la cromatina, reparación de posibles daños generados durante la replicación, formación de proteínas y complejos requeridos en la mitosis.
- Fase M: En el ciclo celular somático estándar se le conoce como mitosis. Los dos juegos de material genético se segregan de forma balanceada. La célula madre se divide en 2 células hijas. Está controlado por el complejo Cdk1/Ciclina B.
- Interfase: Comprende el estado G<sub>0</sub>, G<sub>1</sub>, S y G<sub>2</sub>.
- Estado G<sub>0</sub>: Estadio en el que la célula abandona el ciclo celular y se encuentra en un estado de quietud. Un ejemplo de estas células son las neuronas y fibras musculares (Lisker R, 2013).

### Mitosis

Es el mecanismo por el cual se dividen las células somáticas del cuerpo para la producción de 2 células hijas idénticas, mediante segregación balanceada (Lisker R, 2013). Este proceso se divide en 5 etapas:

- Profase: Ocurre al final de la interfase, cuando los cromosomas se condensan y se hacen visibles. En esta etapa los cromosomas están formados por 2 cromátides hermanas unidas por su centrómero. Los cinetocoros permiten el enlace con el huso mitótico. La recombinación entre cromátides hermanas es muy baja en células somáticas, por lo cual se asocia más a procesos de reparación.

La envoltura nuclear se desarma mediada por el complejo Cdk1/ciclina B. Los centrómeros se asocian con proteínas que forman el cinetocoro y el complejo pasajero de los cromosomas (CPC). Los ásteres del aparato mitótico migran a regiones opuestas, le crecen microtúbulos de tubulina, los cuales forman el huso mitótico (Lisker R, 2013).

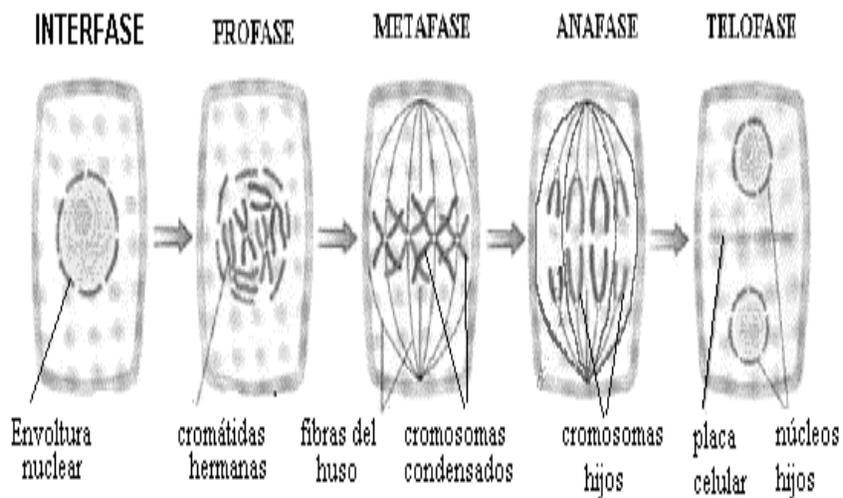
Se forman 3 tipos de microtúbulos; Microtúbulos astrales, que fijan los ásteres con la malla cortical de actina en los polos; Microtúbulos interpolares, forman puentes entre los 2 ásteres; Microtúbulos de los cinetocoros, los extremos de los ásteres se unen a los cinetocoros de los centrómeros, por lo que cada centrómero se encuentra unido a 2 microtúbulos, uno de cada polo.

- **Metafase:** En este estadio, los cromosomas alcanzan su máximo estado de condensación y se ubican en el ecuador del huso mitótico debido a la fuerza de polimerización de los microtúbulos sobre los centrómeros, formando la placa metafásica.
- **Anafase:** En esta fase se separan las cromátides hermanas y se acercan a cada uno de los ásteres, lo cual es activado por el complejo promotor de la anafase (APC). El complejo Cdk1/ciclina B permite la afinidad de APC por cdc20 formando el complejo APC7/cdc20, este complejo tiene actividad de ligasa de ubiquitinas, especialmente a la ciclina B.

La disminución del complejo Cdk1/ciclina B provoca inestabilidad de las cohesinas que mantienen unidas a las cromátides hermanas, del centrómero y los extremos de los microtúbulos de los cinetocoros.

Al desestabilizarse el extremo de los microtúbulos unidos a los cinetocoros, en lugar de polimerizar, despolimeriza, lo cual atrae a las cromátides a cada uno de los polos (Lisker R, 2013).

- **Telofase:** Comienza cuando las cromátides llegan a cada uno de los polos de la célula. Los microtúbulos astrales e interpolares se desestabilizan y se forma la envoltura nuclear al fusionarse los fragmentos de la misma, alrededor de las cromátides.
- **Citocinesis:** Se inicia con el estrangulamiento de la membrana celular, debido a la formación del cinturón de actina unida a la miosina en la placa metafásica, la cual en las fases anteriores se encuentra inactiva por la fosforilación del complejo Cdk1/ciclina B. El retículo endoplásmico y el aparato de Golgi de cada célula se reforma y se restablece el tránsito vesicular (Lisker R, 2013).



**FIGURA 5. FASES DE LA MITOSIS.**

Fuente: Peña C. 2016

## B. DROGAS DE ABUSO

### 1. ¿Qué son?

Las drogas en farmacología se definen como sustancias químicas que modifican los procesos fisiológicos y bioquímicos de los tejidos u organismos. En términos médicos son sustancias con potencial para prevenir, curar una enfermedad o aumentar la salud física o mental. En el lenguaje coloquial se hace referencia a las drogas ilegales (OMS, 1994).

Las drogas de abuso son sustancias de uso no médico con efectos psicoactivos, es decir, capaces de producir cambios en la percepción, el estado de ánimo, la conciencia y el comportamiento, y susceptibles de ser autoadministradas (Caudevilla F, 2018).

### 2. Clasificación

Las drogas se clasifican de acuerdo a:

Su Status legal

- a) Drogas legales: Sustancias que su consumo es permitido en un país determinado, con base en su normatividad.
- b) Drogas ilegales: Sustancias no permitidas para su consumo en un país específico, debido a las distintas regulaciones legales de dicho país (Caudevilla F, 2018).

Su origen:

- a) Drogas naturales: Aquellas que se encuentran directamente de la naturaleza. Provenientes de hongos o vegetales.

- b) Drogas sintéticas: Aquellas que se generan a partir de procesos químicos y/o físicos. Ejemplos son Dietilamida de Ácido Lisérgico (LSD) o 3,4-metilendioxi-metanfetamina o extasis (MDMA).

El riesgo

- a) Drogas duras: Aquellas que producen graves riesgos para la salud. Provocan una dependencia física y psicosocial.
- b) Drogas blandas: Aquellas que producen riesgos menos peligrosos para la salud. Provocan dependencia psicosocial.

Por sus efectos:

- a) Estimulantes o psicoactivos: Sustancias que activan el Sistema Nervioso Central (SNC).
- b) Depresores: Drogas que disminuyen el grado de actividad del SNC.
- c) Psicodélicos: Sustancias que alteran la cognición y la percepción de la mente, causando alucinaciones (Caudevilla F, 2018).

### **3. Principales drogas de abuso**

Existe una gran variedad de drogas tanto legales como ilegales que la población consume. Entre las principales se encuentran:

Alcohol: El alcohol etílico que se encuentra en bebidas, es depresor del SNC. Se obtiene de la fermentación de azúcares de frutas y cereales y su destilación. Una persona con función hepática normal puede metabolizar de 6 a 8 gramos de alcohol por hora. Si se ingiere una cantidad mayor de 40 mL, puede acumularse en la sangre, llegar al cerebro e incrementar los efectos tóxicos. Los efectos que puede provocar son afección en la función cerebral y motora, su consumo crónico incluso provoca cirrosis.

Tabaco: Se obtiene de la planta *Nicotiana tabacum*, el principal componente adictivo es la nicotina. El humo del cigarrillo contiene monóxido de carbono, el cual disminuye el transporte de oxígeno, alquitrán, formaldehído, cianuro y amoníaco, sustancias que producen cáncer. Los efectos que puede generar son adicción, cáncer de pulmón, enfisema y trastornos bronquiales.

Solventes inhalables: Sustancias volátiles que producen vapores que al inhalarlos provocan efectos psicoactivos o de alteración mental. Se encuentran en productos industriales, domésticos y médicos. Contienen sustancias como tolueno en pinturas y gasolina; hidrocarburos clorados en líquidos de corrección; hexano en pegamentos y gasolina; benceno en gasolina; cloruro de metileno en removedores de barnices y diluyentes de pintura; butano en gas para encendedores; óxido nitroso en aerosoles. Pueden provocar intoxicación, pérdida del conocimiento, daño cerebral y en la médula ósea.

Marihuana: Se obtiene de la planta *Cannabis sativa*, su principal ingrediente es el Tetrahidricannabinol (THC). Según la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT), es una de las principales drogas consumidas en México entre personas de 12 a 65 años. Produce euforia, percepción distorsionada, pérdida de memoria y dificultad para pensar.

Cocaína: Es un estimulante adictivo que afecta al SNC, se obtiene del arbusto del género *Erythroxylum*. El "Crack" es el polvo de clorhidrato de cocaína con forma de roca de cristal que se fuma. Produce euforia, aumento de la temperatura corporal, presión arterial y frecuencia cardíaca. Puede llegar a un paro cardíaco (IMCA, 2014).

#### 4. Exposición a drogas

La exposición es la situación en la cual una sustancia puede incidir, por cualquier vía, sobre una población, organismo, órgano, tejido o célula diana (Repetto M, 1993).

Con base en el tiempo se clasifica en:

Aguda.- es aquella de corta duración en la cual el agente químico o físico es absorbido rápidamente, ya sea en una o varias dosis, en un periodo no mayor de 24 horas, los efectos aparecen de manera inmediata (Itvh, 2011).

Subaguda.- ~~es ante~~ exposiciones frecuentes o repetidas durante varios días o semanas, los efectos aparecen relativamente retardados. Generalmente se estima en un periodo no mayor a 1 mes.

Subcrónica.- ~~es la~~ exposición a un agente físico o químico en un periodo de no mayor a 3 meses (RSS, 2011).

Crónica.- se produce con repetidas dosis bajas durante un largo período o una fracción significativa del tiempo de vida (Repetto M, 1993). Comprende un periodo mayor a 3 meses.

La exposición a una droga fumada, puede ser:

Exposición pasiva, es el riesgo de la población general de estar en contacto con sustancias liberadas por individuos próximos (Repetto M, 1993).

Un fumador activo es aquel que absorbe los componentes del humo de forma directa y voluntariamente (Rodríguez A, 2018).

## C. CANNABIS SATIVA

### 1 ¿Qué es?

La planta *Cannabis sativa*, llega a medir 6 metros de altura en condiciones favorables. Es un vegetal dióico, es decir, tiene plantas macho y hembra, las cuales crecen por separado. La clasificación en función de la parte consumida de la planta y su elaboración son:

Marihuana: Es el preparado de hojas secas, flores, tallos y semillas. Contiene de 6 a 14% de Tetrahidrocanabinol (THC). Sin embargo, con las modificaciones genéticas recientes a la planta, la cantidad de THC puede ser mayor.

Hachís: Preparado de resina segregada por la planta de cannabis o el extracto caliente esta planta. Contiene de 15 a 30% de THC, dependiendo de la variedad.

Aceite de hachís: Destilado de la planta en disolventes orgánicos. Dependiendo de la técnica se puede obtener hasta 65% de THC (Infodrogas, 2018).

### 2 Composición de Cannabis sativa

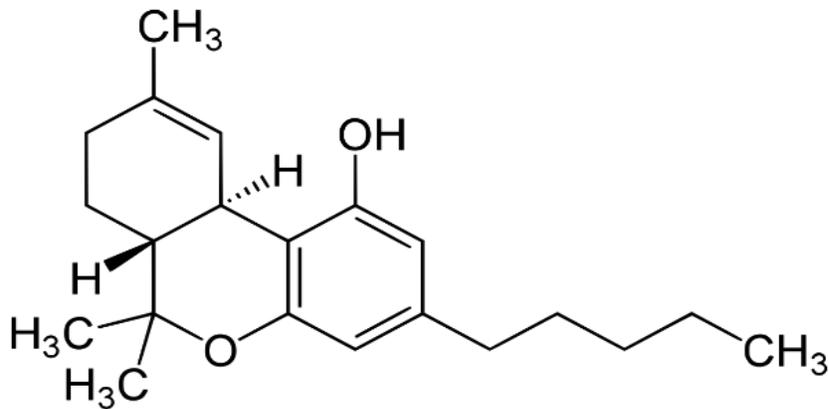
Contiene más de 400 compuestos químicos diferentes. El compuesto psicoactivo más importante y abundante de la planta es el 1-delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). Otros compuestos son el cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC) y cannabinol (CBN). También contiene otras sustancias que no son cannabinoides como alcaloides, terpenos, fenoles, flavonoides y azúcares (Ernest L, 1986).

La mayoría de los componentes se encuentran en las flores de la planta hembra, las hojas y los tallos presentan menos cantidad.

El Tetrahidrocanabinol (THC), es el componente psicoactivo, es decir, altera la percepción y modifica el estado de ánimo. Proviene de la planta *Cannabis sativa*. Las plantas no psicoactivas deben tener menos del 1% de THC. Imita la acción de la anandamida, un neurotransmisor endógeno implicado en el circuito de recompensa, ligando para receptores de vanilloinoides, relacionados a las señales agudas del dolor (Ramos J, 2017).

La cantidad de THC que contienen las plantas es variable, dependiendo de la cepa y condiciones del cultivo, entre otros. Los cannabinoides psicoactivos son el cannabiol, el delta-8-THC, y el THC el cual es más potente y abundante, generalmente para uso recreativo se busca este efecto. Los cannabinoides psicotrópicos (cambios en el estado de ánimo o humor) son el CBD, el CBG y THCV, los cuales tienen afinidad por el SNC, en el que ejercen sus efectos (García I, 2018).

En los años 70's los cigarrillos podían contener de 5-30 mg de THC, hoy en día pueden alcanzar hasta 150 mg de THC.



**FIGURA 6.** ESTRUCTURA MOLECULAR DEL TETRAHIDROCANABNOL.

Fuente: Wikipedia, 2018.

**TABLA 1. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL TETRAHIDROCANABINOL**

Nombre:	Delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC)
Nombre IUPAC:	Tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenceno[b,d]piran-1-ol
Formula:	$C_{21}H_{30}O_2$
Aspecto	Sólido blanco cristalino
Peso molecular:	314.45 g/mol
P. de ebullición:	157 °C
Solubilidad en agua:	2.8 mg/mL (23 °C)

Fuente: Wikipedia, 2018

### 3 Formas de consumo

La planta de *Cannabis sativa*, es consumida de distintas formas y en preparados como lo son:

Fumada o inhalada: Es la forma más usual de ser consumida, en cigarrillo o porro, canuto, petardo, pipas cortas y con cazueleta ancha (hachicheros). En las pipas (argilas), el pie de la pipa contiene líquido para humedecer el humo y que no dañe la garganta.

Esta práctica debería evitarse debido a que se asocia con efectos nocivos como tos crónica, bronquitis e inhalación de productos de combustión tóxicos por la combustión como monóxido de carbono, alquitrán y amoníaco entre otros (Infodrogas, 2018).

Oral o ingerida: La resina es consumida en los alimentos como pasteles, caramelos, etc. Las hojas y tallos son utilizados para el consumo alimentario como tortillas,

empanadas, entre otros (Infodrogas, 2018). Los efectos son más tardados que por vía inhalatoria (0.5-6 horas) y duran más a igualdad de dosis utilizada.

El efecto es menos intenso, debido a la biodisponibilidad de 10% aproximadamente, por la degradación de los cannabinoides en el hígado antes de llegar a la sangre.

Tópica: Se utiliza en cremas y ungüentos tópicos. Sin embargo, existe poca información sobre la distribución y biodisponibilidad de esta vía. Se han investigado parches térmicos en donde la absorción es lenta y duradera. Su pico máximo en plasma es de 1.5 horas y dura aproximadamente hasta 48 horas (Ramos J, 2017).

El efecto psicoactivo no es muy alto. Generalmente se utiliza para aplicaciones terapéuticas.

Rectal: Es utilizado generalmente para fines terapéuticos. Los pacientes pueden utilizar cantidades hasta de 1g sin sentir efectos psicotrópicos. Se estima que puede ser por la baja absorción de esta vía. Aún no existe información concreta de la farmacocinética (Ramos J, 2017).

#### **4 Farmacocinética del THC**

Absorción: La cantidad y velocidad de la absorción depende de la vía de administración. Por inhalación de humo, la absorción es rápida, aproximadamente entre 10 a 50% es absorbido. El 40% de CBD y el CBN es absorbido por vía inhalatoria, los efectos inician en segundos y terminan en media hora.

Por vía oral, la absorción es lenta, irregular y variable. Su biodisponibilidad es de 5 a 10% por la digestión del jugo gástrico y la metabolización hepática de primer paso. Los efectos inician entre media hora y 2 horas; duran de 2 a 6 horas. La

concentración plasmática es variable debido a los alimentos consumidos, como lípidos, los cuales aumentan su absorción entre 90 a 95%, sin embargo, la biodisponibilidad sigue siendo baja de 10 a 20% por la transformación de primer paso en el hígado.

Por vía intravenosa, se disuelve en alcohol y solución salina. Por vía rectal con hemosuccinato, la biodisponibilidad es de 13.5% aproximadamente. La cantidad mínima de marihuana con efectos psicoactivos es de 5 mg (FICF, 2007).

Distribución: El 95 a 99% del THC absorbido se une a proteínas plasmáticas, del cual el 70% es captado por los tejidos y el resto es metabolizado. En circulación se distribuye a tejidos más irrigados como el cerebro, riñón, estómago, pulmones, hígado, corazón, bazo, etc. Se acumula en tejido adiposo, lo cual provoca la liberación paulatina a la sangre, por lo que su eliminación puede ser de 30 días (FICF, 2007).

Metabolismo: Son metabolizados en el hígado por hidroxilación y oxidación microsomal en el citocromo P450 por la subunidad CYP2C9. Se han identificado más de 100 metabolitos del THC, algunos activos como el 11-hidroxi-THC (11-OH-THC) con un tiempo de vida media de 15 a 18 horas, el retraso de los efectos psicológicos y cardiovasculares respecto a la elevación de concentración plasmática de THC es por la aparición tardía de este analito por vía inhalatoria 0.5 horas y por vía oral 2 horas. El 11-OH-THC puede tener varias modificaciones, como la oxidación a 11-nor-9-carboxy-THC (THC-COOH) y posterior glucoronido conjugación y otros metabolitos que tienen recirculación enterohepática, lo cual alarga su efecto.

El CBD, el CBN y el THC se metabolizan de forma similar, sin embargo, el CBD inhibe la subunidad CYP2C9 del citocromo P450, pero puede inducir otras subunidades (FICF, 2007).

Eliminación: La mayoría de los compuestos de la marihuana se eliminan en 56 horas en consumidores ocasionales y 28 horas en consumidores crónicos.

El 12 % de los metabolitos activos (11-OH-THC) e inactivos (THC-COOH) se eliminan por la orina y el 68% por las heces. El THC-COOH es el predominante en la orina, el 50% se excreta el primer día de la administración. El THC se reabsorbe en el riñón y frecuentemente no se detecta en orina, sin embargo, se puede encontrar presente en sudor, la saliva y el cabello.

Los cannabinoides por su naturaleza lipídica atraviesan placenta y pueden excretarse por leche materna. Existen estudios en ratones en los cuales se ha observado que el plasma del feto puede tener hasta el 10% de la concentración de cannabinoides de la madre. Otros estudios apuntan que la administración crónica de THC se acumula en tejido mamario, alcanzando hasta 8 veces más en plasma en madres fumadoras de 2 cigarrillos diarios en promedio (FICF, 2007).

## **5 Sistema endocanabinoide**

El sistema canabinoide, es un sistema endógeno de señalización implicado en vías metabólicas. Debido a la localización de los receptores se encuentra ligado a varios procesos fisiológicos centrales y periféricos, como el apetito, la ingesta, el dolor, el estado de ánimo, la transmisión sináptica, neuroprotección, nocicepción, control motor, memoria, aprendizaje, miedo, desarrollo neuronal, inflamación, liberación y acción hormonal, sensibilidad a la insulina, función cardiovascular, respiratoria y reproductiva, modulación del sistema inmune, formación ósea, metabolismo energético y adiposo, entre otras. Se conoce que los cannabinoides estimulan a las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), las cuales se asocian a la proliferación y diferenciación celular (FICF, 2007).

Receptores canabinoides: Los receptores canabinoides más conocidos son CB1 y CB2. Son receptores transmembrana de siete segmentos acoplados a la proteína G Figura 7. No se descarta la existencia de otros receptores, debido a que no todos los efectos de los canabinoides se explican con estos receptores.

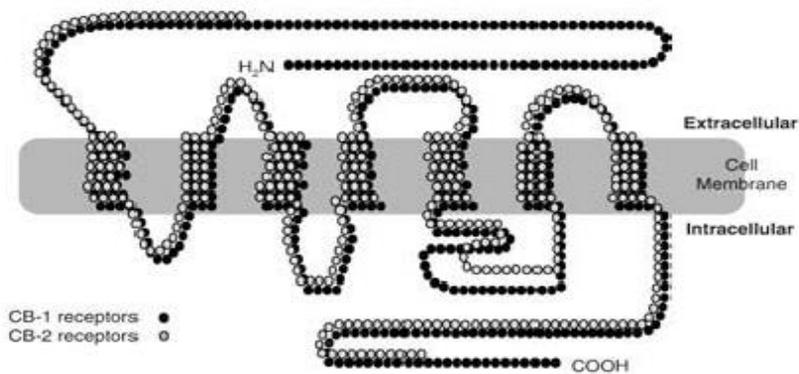


FIGURA 7. RECEPTORES CANABINOIDES.

Fuente: FICF, 2007.

- Receptor CB1: Se encuentra principalmente en el Sistema Nervioso Central (SNC), en regiones implicadas con funciones cognitivas, de memoria, ansiedad, dolor, percepción visceral, coordinación motora y funciones endocrinas. En el SNC se encuentra en mayor cantidad en ganglios basales, el cerebelo, el hipocampo e hipotálamo. En el Sistema nervioso periférico en retina, testículos, corazón, intestino delgado, próstata, vejiga urinaria, útero, espermatozoides, amígdalas, timo, bazo y médula ósea. En el cerebro el receptor CB1 se encuentra en neuronas GABAérgicas.

Las acciones sobre el CB1, inhiben los canales de calcio dependientes de voltaje, y aumenta la conductancia del potasio, lo cual disminuye la excitabilidad neuronal y la supresión de la liberación del neurotransmisor. Al activarse CB1, también se

inhibe la liberación de ácido gamma-aminobutírico(GABA) o glutamato y la liberación de neuropéptidos por las terminales nerviosas.

Se ha encontrado que CB1 puede estar presente en mitocondrias del musculo estriado, inhibe el adenilatociclasa soluble, y a su vez la proteína quinasa A y la fosforilación dependiente del sistema mitocondrial de electrones. Provocando la disminución de la respiración celular.

Su presencia en los ganglios basales puede explicar el efecto de los cannabinoides sobre la actividad locomotora, y en áreas hipocampales y corticales sobre el aprendizaje, la memoria y su efecto anticonvulsivo (Ramos J, 2017).

- Receptor CB2: Se encuentra en células y tejidos periféricos como el bazo, amígdalas y células del sistema inmune (linfocitos B, monocitos y linfocitos T). También en el corazón, endotelio, hueso, hígado y páncreas. No se ha encontrado que su activación produzca efectos psicoactivos y está relacionado con las propiedades inmunomoduladoras de la marihuana (Ramos J, 2017).

Canabinoides endógenos: Son compuestos derivados de los ácidos grasos poliinsaturados.

Los principales endocannabinoides son la anandamida y el 2-araquidonil-glicerol.

- Anandamida (AEA): Pertenece al grupo de los N-aciletanolaminas (NAEs). Se encuentra asociada a la felicidad y bienestar. Su concentración en el cerebro es baja. Tiene menos afinidad por CB2 (Débil agonista/antagonista) que por CB1 (agonista), en determinadas circunstancias inhibe la liberación pre-sináptica de los neurotransmisores GABA y glutamato en el cerebro. Antagoniza el canal TRP de melastatina tipo 8 (TRPM8), responsable de la

sensación de frío causada por el mentol o temperaturas menores a 25°C (FICF, 2007).

- 2-araquidonil-glicerol (2-AG): Pertenece al grupo de los 2-monoacilgliceroles (MAGs). Su concentración en el cerebro es más elevada que AEA. Tiene afinidad similar tanto para CB1 como CB2, es intermediario en la síntesis de lípidos suministrando ácido araquidónico. Regula la sensación de apetito y de la temperatura corporal.

Los endocannabinoides no se almacenan en vesículas, sino que se liberan y sintetizan a demanda. Sin embargo, estudios más recientes indican que podrían almacenarse en tejido adiposo (FICF, 2007).

## **6. Usos de la planta *Cannabis sativa***

### Uso terapéutico

Los componentes de la planta *Cannabis sativa* más estudiados por fines terapéuticos son el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). Sin embargo, existen otros compuestos que se relacionan con potencial terapéutico.

Algunas propiedades terapéuticas del THC son la supresión de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapias, la estimulación del apetito, y ansiedad, neuroprotector, antiinflamatorio, antineoplásico, analgésico, relajante muscular, antioxidativo neuronal y antiespasmódico (Ramos J, 2017).

El CBD tiene efectos antipsicóticos, ansiolíticos y anticonvulsivantes y propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antieméticas, antitumorales, neuroprotectoras, antirreumáticas, inmunomoduladoras, antifúngicas, antibacterianas, entre otras. Se le relaciona mayormente con el efecto terapéutico.

El cannabicromeno (CBC) tiene propiedades antiinflamatorias, sedativas, analgésicas, antibacterianas y antifúngicas. (Ramos J, 2017).

La ventana terapéutica del THC no es tan amplia como el CBD, sin embargo, se debe proporcionar tratamiento con el aumento de dosificación lentamente progresivo, para evitar daños en la salud de los pacientes. Los efectos adversos son reversibles con la interrupción del tratamiento o la reducción de dosis (García I, 2018).

### Uso recreativo

El uso recreativo de la Marihuana se debe a la interacción de los cannabinoides con el sistema de neurotransmisión. Debido a que los cannabinoides activan las neuronas dopaminérgicas mesocortico límbicas del circuito de recompensa (SOPNIA, 2016).

- Sistema de recompensa reactivo: Es un sistema de estimulación que da señales de cualquier estímulo placentero o doloroso, lo cual activa la conducta de mantener el placer o evitar el dolor. Está formado por el área Tegmental Ventral (ATV), el Núcleo Acumbens (NAc) y la amígdala con conexiones para ATV y NAc.

Los eventos que producen gratificación o algún refuerzo positivo, aumentan la activación de neuronas dopaminérgicas en el NAc y a su vez de neuronas que responden a este estímulo. Del mismo modo la dopamina se incrementa en el NAc cuando hay predicción a la satisfacción, es por ello que las personas tienden a aumentar la frecuencia e intensidad de conductas de búsqueda de acciones que le produzcan bienestar (SOPNIA, 2016).

- Sistema dopaminérgico mesolímbico cortical: Esta mediado por diferentes neurotransmisores, aumentando el nivel de dopamina en el NAc,

aumentando el estado de gratificación. Sobre ellos actúan las drogas de abuso entre las cuales se encuentra la marihuana.

La amígdala, encargada del proceso de aprendizaje, puede asociar a una droga o señales de una droga con el placer. Por lo que, cuando reconoce las señales de la misma, manda señales a ATV que algo bueno va a pasar. Esto tiene como consecuencia la liberación de dopamina en el NAc mandando un impulso gabinérgico al tálamo para la búsqueda de drogas, lo cual puede generar adicción (SOPNIA, 2016).

- Cannabinoides exógenos: El THC que es el principal ingrediente activo de la planta *Cannabis sativa*, interactúa con el receptor CB1 activando el sistema limbicocortical y aumenta la dopamina en el NAc. El sistema endocannabinoide participa en el sistema de recompensa, relacionándose con el abuso de drogas como la marihuana (SOPNIA, 2016).

#### D. ASPECTOS LEGALES DE CANNABIS SATIVA

La marihuana es la droga ilegal más consumida en México, el 8.6% de los adultos entre los 18 y los 65 años de edad, la han probado al menos una vez, lo cual se duplico entre 2011 y 2015.

La Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (Encodat) entre 2016 y 2017 menciona el predominio de la marihuana, encima de la cocaína, los inhalables, los alucinógenos y otros tipos de anfetaminas, es la única con crecimiento significativo. El consumo se ha duplicado entre los menores de edad, pues el 5.3% de los jóvenes entre 12 y 17 años la han probado. La edad promedio de inicio del consumo es de 17.8 años, aunque se ha observado el consumo de la misma en personas más jóvenes entre 10 y 11 años de edad. El consumo

predomina más en hombres que en mujeres. Reportan mayor consumo en el norte del país que en el sur, debido a la prevalencia de los carteles de Sinaloa y los Zetas (Camhaji E, 2017).

En noviembre de 2015, la Suprema Corte de México autorizó el uso de marihuana para fines lúdicos y recreativos a 4 personas que integran la Sociedad Mexicana de Autoconsumo Responsable (SMART). La autorización les permite sembrar, cultivar, cosechar, preparar, poseer, transportar *Cannabis* s., sin realizar comercio con la misma. Esta autorización les otorga amparo ante la Secretaría de Salud y las prohibiciones realizadas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Se basaron en los derechos humanos universales y la libertad individual (Castillero O, 2018).

La Cámara de Diputados, el 28 de abril de 2017, aprobó el dictamen de cannabis medicinal, para sumar sus esfuerzos a países como Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Jamaica y Uruguay en el estudio de las propiedades de esta planta. La aprobación se logró con 301 votos a favor, 88 en contra y 2 abstenciones. Por lo que se reformaron diversas disposiciones de la Ley General de Salud (LGS) y el Código Penal. Esta propuesta ya había sido aceptada por el Senado de la República en diciembre de 2016 (Sánchez L, 2017).

La nueva ley permite el uso medicinal de los derivados farmacológicos de la marihuana y habilita a la Secretaría de Salud para diseñar y ejecutar políticas públicas que normen la investigación científica y la producción nacional. Regula el uso del THC en concentraciones menores al 1% como un estupefaciente con usos terapéuticos debido a que tiene menos problemas para la salud pública, y permite la comercialización, exportación e importación de productos derivados del cannabis para su uso industrial en concentraciones menores al 1%.

COFEPRIS, es el organismo encargado de autorizar la importación y adquisición en México de derivados farmacológicos del cannabis, con previa prescripción médica. Del mismo modo, en la nueva disposición marca el no castigo a la siembra, cultivo o cosecha de plantas de marihuana para fines médicos y científicos en las

condiciones que autorice el ejecutivo federal. Sin embargo, la autorización para el consumo de marihuana de forma recreativa, se encuentra en proceso (Sánchez L, 2017).

En la Ley General de Salud, el capítulo V, artículo 234, menciona todas las sustancias consideradas como estupefacientes, entre las cuales se encuentra *Cannabis sativa*, indica o americana, en resina preparados o semillas.

En el artículo 235, menciona que la siembra, cultivo, cosecha, elaboración, preparación, acondicionamiento, adquisición, posesión, comercio y transporte en cualquier forma de los estupefacientes están sujetos a la LGS, La Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, el Consejo de Salubridad General, así como los actos relacionados con estas sustancias son regulados por la Secretaría de Salud.

El 19 de Julio de 2017 se adicionó el artículo 235 Bis, el cual menciona que la Secretaría de Salud debe diseñar y regular el uso medicinal y científico de *Cannabis sativa*.

El artículo 237 de la LGS menciona la prohibición de estupefacientes del artículo 235, sin embargo, se modificó el 19 de Julio de 2017, quitando a *Cannabis sativa* de ahí.

En el artículo 245 de la LGS menciona la clasificación de las sustancias psicotrópicas de acuerdo a las medidas de control y vigilancia.

- I. Sustancias con valor terapéutico escaso o nulo, susceptibles de uso indebido o abuso y constituyen un problema grave para la salud pública. Se considera a los cannabinoides sintéticos.
- II. Sustancias con valor terapéutico y constituyen un problema grave para la salud pública. Se considera al THC, que contengan concentraciones mayores al 1%, de los isómeros  $\Delta 6a$  (10a),  $\Delta 6a$  (7),  $\Delta 7$ ,  $\Delta 8$ ,  $\Delta 9$ ,  $\Delta 10$ ,  $\Delta 9$  (11) y sus variantes estereoquímicas.

- III. Sustancias con valor terapéutico y constituyen un problema para la salud pública.
- IV. Sustancias con amplios usos terapéuticos y constituyen un problema menor para la salud pública. Se considera al THC, en concentraciones iguales o menores al 1%, de los isómeros  $\Delta 6a$  (10a),  $\Delta 6a$  (7),  $\Delta 7$ ,  $\Delta 8$ ,  $\Delta 9$ ,  $\Delta 10$ ,  $\Delta 9$  (11) y sus variantes estereoquímicas.
- V. Sustancias que carecen de valor terapéutico y se utilizan corrientemente en la industria. El 19 de Julio de 2017 se añadió a los productos derivados de cannabis en concentraciones igual o menor al 1% de THC y con amplios usos industriales, que podrán comercializarse, exportarse e importarse cumpliendo los requisitos establecidos en la regulación sanitaria.

El artículo 247 menciona que todo acto relacionado con sustancias psicotrópicas y prescripción médica queda sujeto a la LGS, la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, Consejo de Salubridad General, El Ejecutivo Federal y la Secretaría de Salud.

El artículo 248 de la LGS, prohíbe todo acto de los mencionados en el artículo 247 de esta Ley, con relación a las sustancias incluidas en la fracción I del artículo 245 (LGS, 2017).

El 31 de octubre de 2018, 3 personas alegaron que la actual legislación antidrogas es inconstitucional, así como varios artículos de la Ley General de Salud, que prohíben la producción, transporte y consumo de cannabis. Por lo que se les otorgó el permiso para el consumo recreativo de la marihuana. Esta decisión, implica que en un futuro el senado y la cámara de diputados modifiquen la ley, para convertir la solicitud de los demandantes en norma (Ferri P, 2018).

A raíz de la decisión a favor del consumo recreativo de marihuana de los 3 solicitantes. Muchas personas realizan el trámite para obtener la misma autorización, basándose en lo justificado por dichas personas. Inclusive se tienen formatos para la autorización ante Cofepris como el siguiente:

C. Lic. Julio Salvador Sánchez y Tépoz.  
Comisionado Federal de la Comisión para la Protección Contra Riesgos Sanitarios.  
Secretaría de Salud.

PRESENTE

(Nombre completo) \_\_\_\_\_, mexicano y mayor de edad, señalando como domicilio para oír y recibir notificaciones el ubicado en (domicilio) \_\_\_\_\_ con fundamento en el artículo 8 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, comparezco y expongo lo siguiente:

En el entendido de que la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos me confiere los derechos de libertad individual, autonomía, dignidad, salud y libre desarrollo de la personalidad y de que, de acuerdo con el artículo 1 de la misma, todas las autoridades, incluidas las administrativas, tienen la obligación de promover, respetar, proteger y garantizar los derechos humanos, solicito que esta Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios otorgue a mi favor una autorización para el consumo individual del estupefaciente Cannabis Sativa (índica y americana o marihuana, su resina, preparados y semillas), así como del psicotrópico THC (Tetrahidrocannabinol, los isómeros A6a (10a), A6a (7), A 7, A8, A 9 (11) y sus variantes estereoquímicas (conjuntamente "marihuana" o "cannabis").

Cabe decir que el máximo tribunal de nuestro país, la Suprema Corte de Justicia de la Nación, ya ha declarado inconstitucionales los artículos 235, último párrafo, 237, 245, fracción I, 247, último párrafo y 248, todos de la Ley General de Salud, ordenando, a su vez, a esta Comisión autorizar a diferentes quejosos el consumo individual y recreativo de la cannabis. Para dar cuenta de esto, basta revisar los puntos resolutivos de las sentencias de los amparos en revisión 237/2014 y 1115/2017.

La solicitud se realiza para que la autorización señale que el suscrito pueda, de manera efectiva, consumir marihuana regularmente, de forma personal y con fines meramente lúdicos y recreativos. Asimismo, se pide la autorización para ejercer los derechos correlativos al autoconsumo de marihuana; tales como la siembra, cultivo, cosecha, preparación, acondicionamiento, posesión, transporte en cualquier forma, empleo, uso, consumo, y, en general, todo acto relacionado con el consumo lúdico y personal de marihuana, excluyendo los actos de comercio tales como la distribución, enajenación y transferencia de la misma.

Con base en lo anterior, se solicita:

**ÚNICO.** Que se tenga por presentado este escrito y se otorgue la citada autorización.

Nombre y firma

#### FIGURA 8. PERMISO PARA POSESION DE CANNABIS.

Fuente: Autocultivo Medicinal en México (AMEM)

El gobierno del presidente electo Andrés Manuel López Obrador, se muestra a favor de la legalización de la marihuana para uso recreativa. El 8 de noviembre, Andrés

Manuel López Obrador lanzó una iniciativa de ley en el Senado en la que se regula, la producción, venta y consumo de *Cannabis sativa*. Por lo que se estima que la decisión se concrete en 2019.

En cuanto a consumo, el proyecto permite que los adultos carguen hasta 30 gramos de marihuana, cultiven hasta 20 plantas y puedan cosechar hasta 480 gramos al año. Los consumidores estarán autorizados a fumar en público siguiendo reglas parecidas al tabaco. Se mencionan sanciones contra la venta de marihuana a menores de edad. La iniciativa permite producción y venta con previa licencia. Además, se prevé la elaboración para uso industrial y terapéutico.

La iniciativa prevé la creación de El Instituto Mexicano de Regulación y Control de Cannabis, para hacer cumplir la normativa. Sin embargo, aún se encuentra pendiente el proceso que tendrán las personas previamente juzgadas por posesión de marihuana (Ferri P, 2018).

La Asociación Mexicana de Estudios sobre Cannabis, es una sociedad civil sin fines de lucro en la Ciudad de México. Recopila, estudia y difunde información científica y sustentada sobre la planta del cannabis. Organiza cada año una marcha por un cambio en las leyes que la prohíben.

HempMeds es la única empresa que importa medicamentos con derivados de la marihuana a México. El medicamento importado contiene CBD, el cual es utilizado en tratamientos de epilepsia (Corona S, 2017).

## II. ANTECEDENTES

El interés por conocer las propiedades de la planta *Cannabis sativa* ha ido en aumento, por lo que en muchos lugares del mundo se han realizado estudios que permiten conocer el daño al genoma que los derivados de esta planta pueden provocar. A continuación, se presentan los más relevantes.

En la Ciudad de Berlín se estudiaron a 20 personas expuestas a *Cannabis sativa* y 20 personas sin exposición a esta droga. Se realizaron cultivos de linfocitos de sangre periférica de 48 horas. Se analizaron 100 metafases para la búsqueda de AC. Se encontró mayor cantidad de AC en usuarios recreativos de Marihuana en comparación con el grupo control con una diferencia del 5%. Considerando que los opiáceos también provocan AC (Herna J, 1974).

En Colombia se han realizado diversos estudios para conocer la acción de drogas como la marihuana, bazuco, cocaína y éxtasis en el material genético. Los estudios incluyeron 30 personas en el grupo expuesto a estas drogas y 30 en el grupo sin exposición. Los biomarcadores que han trabajado son AC, en donde las principales aberraciones encontradas fueron rupturas cromatídicas y rupturas cromosómicas, se encontró diferencia significativa con una  $p=0.000$  (Carvajal S, 2001). Las pruebas con MN en linfocitos de sangre periférica en 2,000 linfocitos también mostraron diferencia significativa con una  $p=0.000$ , habiendo mayor frecuencia de AC y MN en las personas expuestas a dichas drogas respecto al grupo control (Hoyos L, 2001).

De igual forma en Colombia se estudió el Índice Proliferativo (IP) e ICH de 30 individuos expuestos a drogas como marihuana, cocaína, bazuco y éxtasis respecto a 30 individuos no expuestos a estas drogas. Encontraron mayor cantidad de ICH en el grupo expuesto con una  $p=0.001$ . En cuanto al IP, fue menor en los no expuestos respecto al grupo control con una de  $p=0.25$  (Hoyos L, 2001).

En Estados Unidos se realizó un estudio de fumadores de marihuana sola o en combinación con cocaína, respecto a no fumadores de marihuana en personas con cáncer de pulmón. Se estudió el daño al ADN mediante en macrófagos alveolares. Mediante el desenrollamiento alcalino para determinar las rupturas de una sola hebra de ADN. Encontraron mayor cantidad de ADN bicatenario en el grupo no

expuesto a Marihuana que en el grupo expuesto con una  $p=0.009$ . Por lo que el consumo de marihuana muestra una tendencia a dañar el ADN (Sherman M, 1995).

También se estudiaron los efectos mutagénicos potenciales de fumar marihuana mediante un ensayo de mutación de células somáticas que detecta mutaciones *in vivo* en el gen *hprt*, la cual es indicador de daño genético. Los voluntarios fueron mujeres embarazadas fumadoras y no fumadoras de marihuana. La frecuencia de variante de linfocitos mutantes fue mayor en las mujeres fumadoras que en las no fumadoras con una  $p<0.001$ , al igual que en bebés con madres expuestas a marihuana respecto a las no expuestas con una  $p<0.05$ . Esta variante se asocia al desarrollo de tumores malignos. Por lo que la marihuana presenta interacción de forma negativa en el material genético (Ammenheuser M, 1998).

En Canadá estudios sobre la marihuana y sus cannabinoides como el THC, CBN y CBD, revelaron que los cannabinoides inducen aberraciones cromosómicas *in vivo* e *in vitro*. Las aberraciones cromosómicas más frecuentes son rupturas cromosómicas, deleciones, translocaciones, errores en la segregación cromosómica e hipoploidía, debido a la acción clastogénica de los cannabinoides. Encontraron que los cannabinoides suprimen la síntesis de ADN, ARN y proteínas y reducen el nivel de expresión del gen de histonas. Por lo cual muestran un efecto dañino para los individuos (Zimmerman S, 1991).

Se han realizado estudios *in vitro* con explantes de pulmón humano expuestos al humo de marihuana o los cigarrillos de tabaco. El estudio indicó anomalías en la síntesis de ADN, la mitosis y el crecimiento. Así como alteraciones del ADN y del complemento cromosómico. Este efecto persistió en la exposición crónica (Leuchtenberger C, 1973)

Del mismo modo se conocen otros efectos perjudiciales sobre el consumo de marihuana. Se tiene la posibilidad de asociación del consumo de marihuana con cáncer de boca, mandíbula, lengua y pulmón en personas de 19 a 30 años. Un estudio de casos y controles, realizado en 204 de niños, mostró un riesgo 10 veces

mayor de leucemia en niños expuestos a marihuana en el útero, respecto a los no expuestos (Jih-Heng L, 1998).

El posible daño que se ha observado en los últimos años puede deberse a que las condiciones de cultivo de la planta van cambiando y por lo tanto también la composición interna de la *Cannabis sativa*. Una investigación realizada en Estados Unidos por la Administración de Drogas y Cumplimiento de la Ley (DEA), entre 1995 a 2014, mostró un incremento en las concentraciones de los cannabinoides  $\Delta^9$  THC y cannabidiol (CBD) de la marihuana. Se observó mayor frecuencia de la planta sin semilla y un aumento en la potencia de 4 al 12% de sus principios activos. El estudio se realizó mediante cromatografía de gases. Este cambio en la composición de la planta, puede generar mayor riesgo para el consumidor (EISOHLY M, 2016).

Por el contrario, se tiene registro de que, en algunos estudios, el consumo de marihuana no mostraba daño genotóxico al genoma.

En Chile 1998, se estudiaron a 45 estudiantes universitarios, 15 en el grupo control y 30 estudiantes expuestos a Marihuana con edades de 24.5 y 22.7 años en promedio respectivamente. El grupo expuesto tenía 5.6 años de consumo en promedio y 4.2 cigarrillos a la semana. Ambos grupos tenían hábitos de consumo de tabaco y alcohol similares. No se encontraron diferencias entre el porcentaje de aberraciones cromosómicas entre ambos grupos debido a la  $p > 0.05$  (García M, 1999).

En Dinamarca se comparó a un grupo de 22 fumadores de tabaco (grupo control) versus 22 fumadores de tabaco y marihuana (grupo expuesto). Realizaron una comparación mediante un cultivo de linfocitos de 72 horas. Se analizaron mediante el biomarcador de ICH en 30 metafases. Los resultados fueron que la marihuana no provocó daño genotóxico. Por lo que consideraron que el tabaco es uno de los causantes de AC (Jorgensen K, 1991).

En Estados Unidos se realizó un estudio de hombres entre 21 a 35 años de edad, en los cuales se formaron grupos para administrarles extracto de hachís, extracto

de marihuana o THC sintético y un grupo control. Se realizaron cultivos de 60 y 72 horas se linfocitos de sangre periférica y se estudiaron aberraciones cromosómicas. Sin embargo, no se encontró diferencia entre los grupos. Por lo que refieren que pudo deberse a la administración vía oral y a que las aberraciones pudieron ser causadas por factores externos (Nicfiols W, 1974).

Estudios realizados en ratas a las cuales se les administró THC desde el día 2 hasta el día 22 de gestación, los niveles de ADN y ARN de la descendencia no fueron afectados. Los niveles de proteína cerebral fueron significativamente más bajos que en el grupo control los días 7 y 14. Por lo que concluyeron que los efectos del THC en el crecimiento somático y cerebral son transitorios (Jih-Heng L, 1998).

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La marihuana es la droga ilegal más consumida a nivel mundial. Datos de la Ecodat, muestran que, en México, el 8.6% de los adultos entre 18 y 65 años la han probado y la frecuencia de consumo en adolescentes ha ido en aumento. Esta misma encuesta informa que la edad de inicio de consumo es de 17.8 años y va disminuyendo (Camhaji E, 2017).

Estudios recientes indican que la planta *Cannabis sativa*, ha tenido cambios a lo largo del tiempo, ya que las muestras recolectadas en los últimos años muestran que el contenido de cannabinoides como el THC ha aumentado, y por lo tanto el riesgo de sus efectos son mayores (EISohly M, 2016).

Entre los usos que se le da a la planta *Cannabis sativa* se encuentra el terapéutico y el recreativo. Sin embargo, la dosis de consumo aún no se encuentra regulada para ninguno de ellos.

Por otro lado, alrededor del mundo se han sumado esfuerzos para caracterizar los efectos de la marihuana sobre la salud, tanto terapéuticos como perjudiciales,

debido a su alto consumo. Sin embargo, los resultados obtenidos en varias investigaciones son contradictorios, ya que en algunos estudios mencionan daño al genoma y en otros no.

En México, el tema de la legalización de la marihuana está en proceso, debido a que en 2017 se autorizó el uso de extractos de Marihuana con fines medicinales y en materia de investigación. El cultivo, consumo y uso de la misma debe estar autorizado por la Secretaría de Salud. Del mismo modo, la regulación del cultivo, consumo, dosis autorizadas, proveedores, etc. debe estar regulado y normalizado por la misma. No obstante, en México no se tienen estudios sobre los efectos genotóxicos que puede ocasionar el consumo de Marihuana.

#### IV. JUSTIFICACIÓN

La marihuana es un tema de gran importancia en la actualidad, debido a que el consumo en México y a nivel mundial es alto y su impacto recae sobre los jóvenes y adolescentes principalmente. El principal uso que se les da es de forma recreativa, por lo cual no hay control sobre las dosis administradas.

En la bibliografía revisada alrededor del mundo, existen estudios que demuestran el daño causado a la salud por el consumo de marihuana, que van desde el daño psicológico, fisiológico hasta el genético e incluso puede ser heredado a los hijos de los consumidores. Por lo cual, es primordial el estudio de esta droga, para conocer el daño que causa en el material genético en población mexicana y recabar datos actuales sobre el efecto de la marihuana. El estudio *in vivo* permitirá considerar los hábitos cotidianos de los voluntarios, así como el metabolismo de los individuos.

El enfoque del estudio sobre jóvenes es debido a que son los principales consumidores de esta droga. De la misma forma, al estar expuestos en la adolescencia y juventud, las afecciones a la salud aparecen en la edad adulta. Por

lo cual, si se previene el consumo en edades tempranas concientizando a este sector de población, se podrían evitar enfermedades o afecciones a la salud en la población adulta futura.

No obstante, el tema de la legalización de la marihuana sigue en proceso, debido a que está autorizada para fines terapéuticos y de investigación y el uso recreativo se encuentra en etapa de proceso. Por lo cual, los resultados de esta investigación pueden aportar información para una toma de decisiones fundamentada buscando el bienestar de la sociedad.

## V. HIPOTESIS

Los individuos expuestos a la marihuana de forma recreativa, presentan mayor frecuencia de aberraciones cromosómicas en comparación con individuos no expuestos.

## VI. OBJETIVOS

**OBJETIVO GENERAL:** Establecer si existe daño genotóxico en personas expuestas recreativamente a la Marihuana.

**OBJETIVOS ESPECÍFICO:** Determinar la frecuencia de aberraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos de sangre periférica en individuos en el Estado de México expuestos recreativamente a la marihuana.

## VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal comparativo en el laboratorio de genética del Centro de Investigación en Ciencias Médicas durante el año 2018. El grupo de estudio fue de 60 individuos de ambos sexos de edades entre 18 a 30 años, de la comunidad de la ciudad de Toluca, Estado de México. Se invitó a participar voluntariamente a la población. Los que aceptaron firmaron una carta de consentimiento informado, en la cual se indicó el motivo de la investigación, el procedimiento de toma y procesamiento de muestra, derechos y restricciones del participante, confidencialidad de sus datos y la aceptación de participar en la investigación. Llenaron un cuestionario con datos personales, para documentar hábitos y exposición a la marihuana u otras drogas.

Fueron 30 individuos del grupo no expuesto o testigo (GNE), es decir, no expuestos recreativamente y 30 en el grupo expuesto recreativamente a marihuana (GE).

### 1. Criterios

Criterios de inclusión para el grupo expuesto (GE): Haber consumido marihuana de forma recreativa por un periodo mínimo de 6 meses. Ser habitantes del Estado de México. Estar aparentemente sanos en el momento de la toma de muestra. Sexo indistinto. Edad de 18 a 30 años.

Criterios de inclusión para el grupo no expuesto o control (GNE): No haber consumido marihuana. Ser habitantes del Estado de México. Sexo indistinto. Edad de 18 a 30 años.

Criterios de exclusión para ambos grupos: Estar enfermos en el momento de la toma de muestra y haber tomado medicamentos en un periodo menor a 2 meses.

Criterios de eliminación: Muestra insuficiente y/o hemolizada. Crecimiento insuficiente de las células. Retiro voluntario del participante.

## 2. Determinación de la frecuencia de aberraciones cromosómicas

### Cultivo de linfocitos de sangre periférica

Se utilizaron recipientes lavados por la técnica especial para cultivo de tejidos, el pH final de los mismos debe ser neutro. Cerraban herméticamente y no se encontraban deteriorados.

- Siembra

Se les tomó 3 mL de sangre periférica mediante punción venosa con jeringa heparinizada en condiciones de esterilidad. Se hizo el cultivo de linfocitos de sangre periférica en tubos Falcón de 50 mL adicionando 5 mL de medio RPMI-1640 (Gibco), 0.25 mL de fitohemaglutinina (Sigma), concentración de 10µg/mL, 0.2 mL de antibiótico penicilina/estreptomicina, (Microlab), 5000 U penicilina- 5000 µg/mL estreptomicina) y 0.75 mL de sangre periférica. Se agitaron suavemente. Se realizaron 2 tubos de cultivo por participante. Se incubaron los cultivos a 37°C durante 48 horas.

- Cosecha y preparación de laminillas

Después de 47 horas de incubación, se agregaron a cada frasco 0.2 mL de colchicina (Sigma), concentración de 10µg/mL. Se incubó 1 hora a 37°C. Posteriormente se trasvaso a tubos de 15 mL y se centrifugo a 1500 rpm durante 10 minutos. Se retiró el sobrenadante verificando la transparencia y al botón celular.

Se le agregaron 6 mL de solución hipotónica de Cloruro de Potasio (KCl) de 0.75 mM y a 37°C. Se resuspendió con vortex y se incubó a 37°C durante 20 minutos.

Posteriormente, se centrifugó a 1500 rpm durante 10 minutos y se retiró el sobrenadante verificando la hemólisis. Se resuspendió el botón celular y se le agregaron 5 mL de fijador Carnoy a 4°C (metanol: ácido acético 3:1) en agitación en el vortex. Se incubó a 4°C durante 30 minutos. Se centrifugó a 1500 rpm durante 10 minutos y se retiró el sobrenadante. Se realizaron lavados con fijador hasta obtener un botón blanco con el sobrenadante incoloro.

Se hicieron laminillas resuspendiendo el botón, por goteo en un portaobjeto frío. Se tiñeron con Giemsa Sigma al 10% durante 10 minutos. Se leyeron 100 metafases por participante y se calculó la frecuencia de aberraciones cromosómicas en cada uno.

#### Análisis estadístico

Se determinó la distribución de los datos, resultó no ser normal. Se aplicó el estadístico U de Mann-Whitney para comparar las frecuencias de AC entre el grupo expuesto vs no expuesto. Se usó el programa Prisma versión 6.0.

### VIII. RESULTADOS

Se estudiaron a 60 voluntarios de edades entre 18 a 30 años, para el grupo expuesto y el grupo testigo.

En la Tabla 2, se muestran datos generales sobre ambos grupos estudiados.

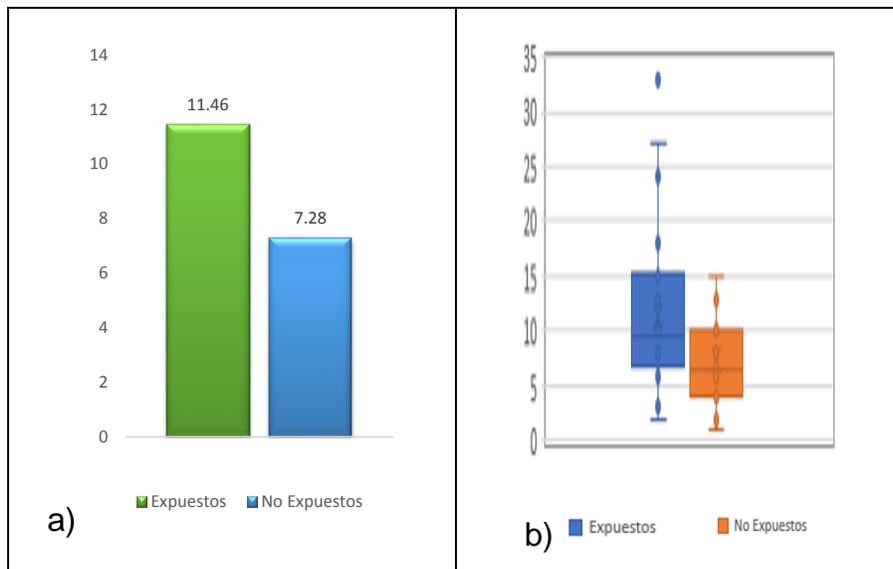
**TABLA 2.** DATOS GENERALES DEL GRUPO EXPUESTO Y NO EXPUESTO.

<b>Características</b>	<b>Grupo Expuesto</b>	<b>Grupo No Expuesto</b>
------------------------	-----------------------	--------------------------

<b>Número de individuos</b>	30	30
<b>Número de Estudiantes</b>	18	25
<b>Numero de Trabajadores</b>	11	4
<b>Número de Estudiantes y trabajadores</b>	1	1
<b>Mujeres</b>	4	14
<b>Hombres</b>	26	16
<b>Promedio Edad (años)</b>	20.57	21.7
<b>Promedio de consumo (años)</b>	4.29	-

Se analizaron 100 metafases de cada participante, para la búsqueda de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica. Se obtuvo el promedio de AC, del total de los participantes y por grupo.

En la Figura 9, se observa el promedio de AC y la distribución de los datos, entre ambos grupos, indicando mayor afección en el grupo expuesto en comparación con el grupo no expuesto.



**FIGURA 9.** DISTRIBUCIÓN DE AC DE GRUPO EXPUESTO VS GRUPO NO EXPUESTO.

a) Promedios de AC de ambos grupos. b) Distribución de los datos de AC de ambos grupos.

Se caracterizó el tipo de AC encontrada en cada participante y se obtuvo el %AC individual y total. Los resultados se encuentran en la Tabla 3.

**TABLA 3.** ABERRACIONES CROMOSÓMICAS OBTENIDAS EN EL GRUPO EXPUESTO Y NO EXPUESTO.

Tipo de aberración cromosómica	Grupo Expuesto (%)	Grupo No Expuesto (%)
Fractura Cromatídica	62.20	64.07

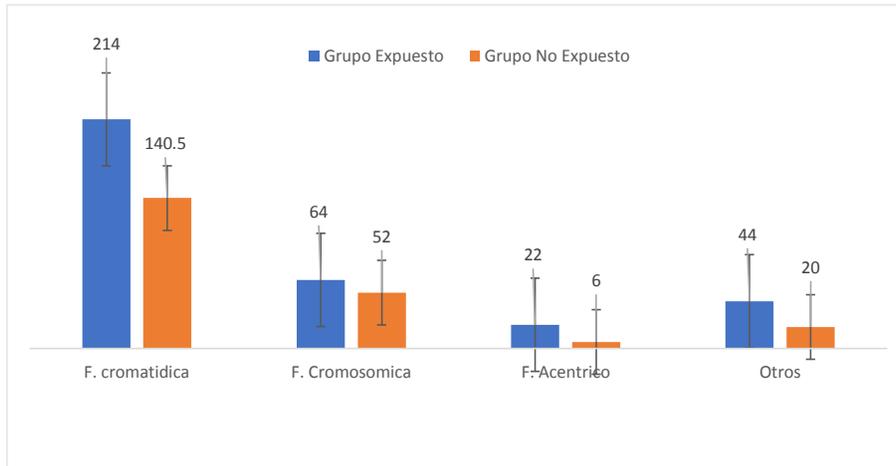
<b>Fractura Cromosómica</b>	18.60	21.51
<b>Fragmento Acéntrico</b>	6.39	27.40
<b>Otros</b>	12.79	9.15

entro de la clasificación de "Otros", los tipos de AC encontrados en los voluntarios se muestran en la Tabla 4.

**TABLA 4.** CARACTERIZACIÓN DE LAS ABERRACIONES CONSIDERADAS EN "OTROS"

<b>Tipo de AC en "Otros"</b>	<b>Grupo Expuesto</b>	<b>Grupo No Expuesto</b>	<b>Total</b>
<b>Endoreduplicacion</b>	44	18	62
<b>Tetraploidia</b>	0	1	1
<b>Tetradio</b>	0	1	1
<b>Total</b>	44	20	64

Como se muestra en la Figura 10, las fracturas cromatídicas fueron las de mayor presencia en ambos grupos. Seguidas de fracturas cromosómicas. Otros tipos de AC y por ultimo fragmentos acéntricos. La cantidad de AC en el grupo expuesto predomina sobre la cantidad encontrada en el grupo testigo, en todos los tipos de aberraciones cromosómicas.



**FIGURA 10.** COMPARACIÓN DE AC GRUPO EXPUESTO VS GRUPO NO EXPUESTO.

#### Análisis estadístico

Se determinó la distribución de los datos. Resulto no ser normal. Se aplicó el estadístico U de Mann-Whitney para datos no paramétricos. Se comparó las frecuencias de AC entre el grupo expuesto vs el grupo no expuesto. Se usó el programa Prisma versión 6.0.

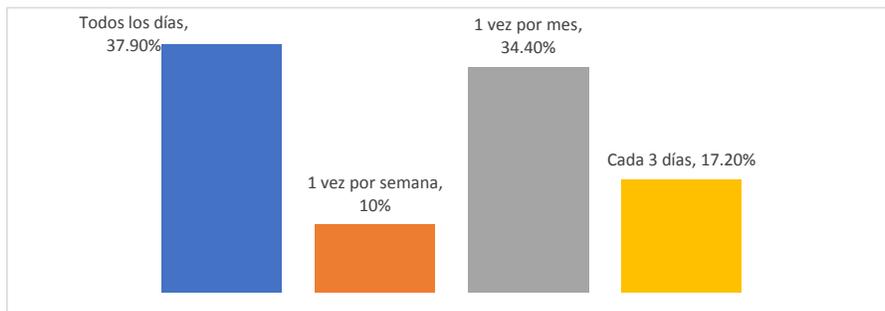
La hipótesis nula ( $H_0$ ) es: Los individuos expuestos presentan mayor frecuencia de AC en comparación con individuos no expuestos.

Se encontró que la  $p = 0.0130$ . Al ser  $p < 0.05$ . Se deduce que hay una diferencia significativa entre el porcentaje de aberraciones cromosómicas entre ambos grupos. Se comprueba la  $H_0$ , la cual confirma que los individuos expuestos a marihuana de forma recreativa, presentan mayor número de AC en linfocitos de sangre periférica.

Se realizó la correlación de Spearman de la cantidad de endoreduplicaciones encontradas en el grupo expuesto, debido a que se relacionan con el consumo de *Cannabis sativa* (Stuart A, 2016), respecto a la frecuencia y cantidad de consumo en el grupo expuesto. En contraste con la frecuencia de consumo se obtuvo una  $r =$

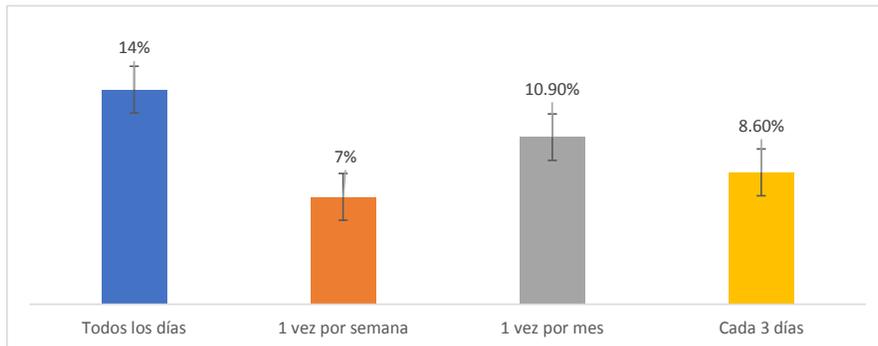
0.01967 con  $p= 0.9193$ . Con respecto a la cantidad se obtuvo una  $r= 0.09453$  con  $p= 0.6193$ .

En la Figura 11, se muestran los datos generales de la frecuencia de consumo del grupo expuesto recreativamente a la marihuana. La mayoría consumían todos los días (37.9%) o bien, una vez por mes (34.4%).



**FIGURA 11.** FRECUENCIA DE CONSUMO DE MARIHUANA DEL GRUPO EXPUESTO.

En la figura 12, se hace la comparación del %AC respecto a la frecuencia de consumo que presentaron los individuos del grupo expuesto.

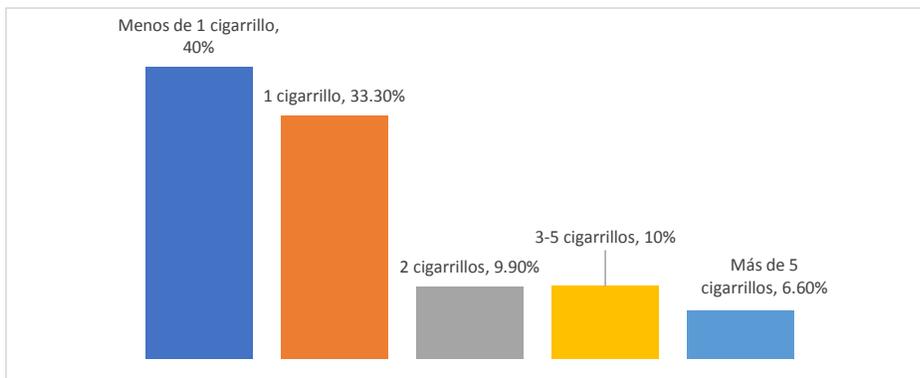


**FIGURA 12.** PORCENTAJE DE AC VS FRECUENCIA DE CONSUMO en el GRUPO EXPUESTO.

Se realizó el estudio de correlación de Spearman para datos no paramétricos mediante el programa Prisma versión 6.0. Se relacionó el % de AC, respecto a la

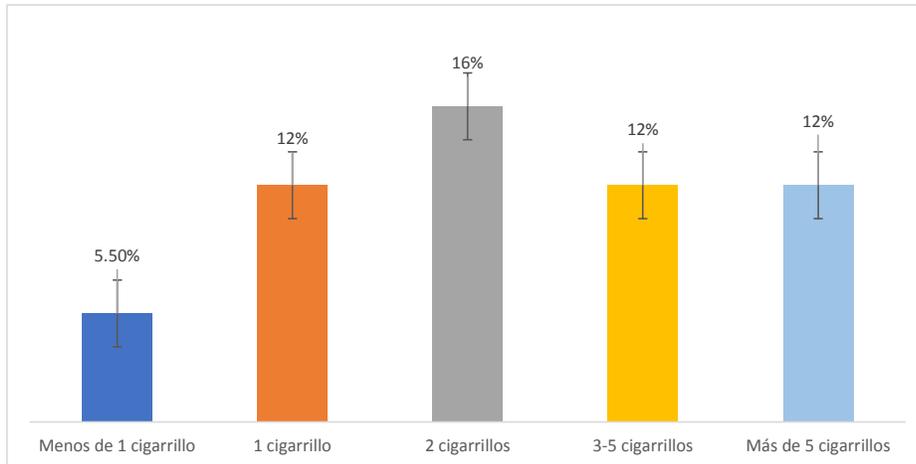
frecuencia del grupo expuesto. Se obtuvo una  $r = 0.3212$  con  $p = 0.0894$  para este estudio.

La cantidad de consumo de marihuana de los participantes expuestos fue variable, como se muestra en la Figura 13. Se encontró que el 40% fuman menos de un cigarrillo y sorprende que solo el 6.6% de los individuos fuman más de 5 cigarrillos por vez



**FIGURA 13.** CANTIDAD DE CONSUMO DE MARIHUANA EN EL GRUPO EXPUESTO.

En la Figura 14, se indica la relación entre el % de AC, respecto a la cantidad de marihuana consumida.

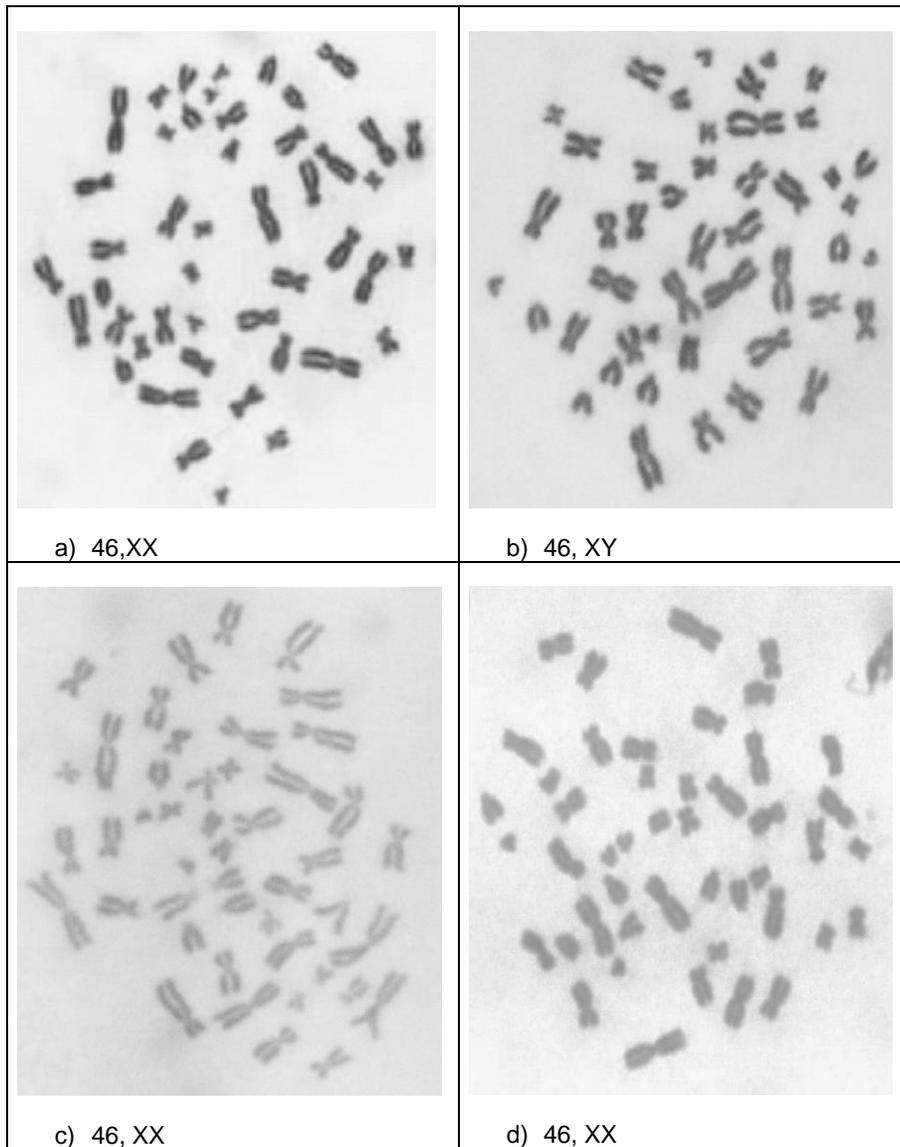


**FIGURA 14.** PORCENTAJE DE AC VS CANTIDAD DE CONSUMO DEL GRUPO EXPUESTO.

Se realizó el estudio de correlación de Spearman con el programa Prisma versión 6.0. Se contrastó el % de AC y la cantidad de consumo de todo el grupo expuesto. Se obtuvo una  $r = 0.2363$  con una  $p = 0.2087$ .

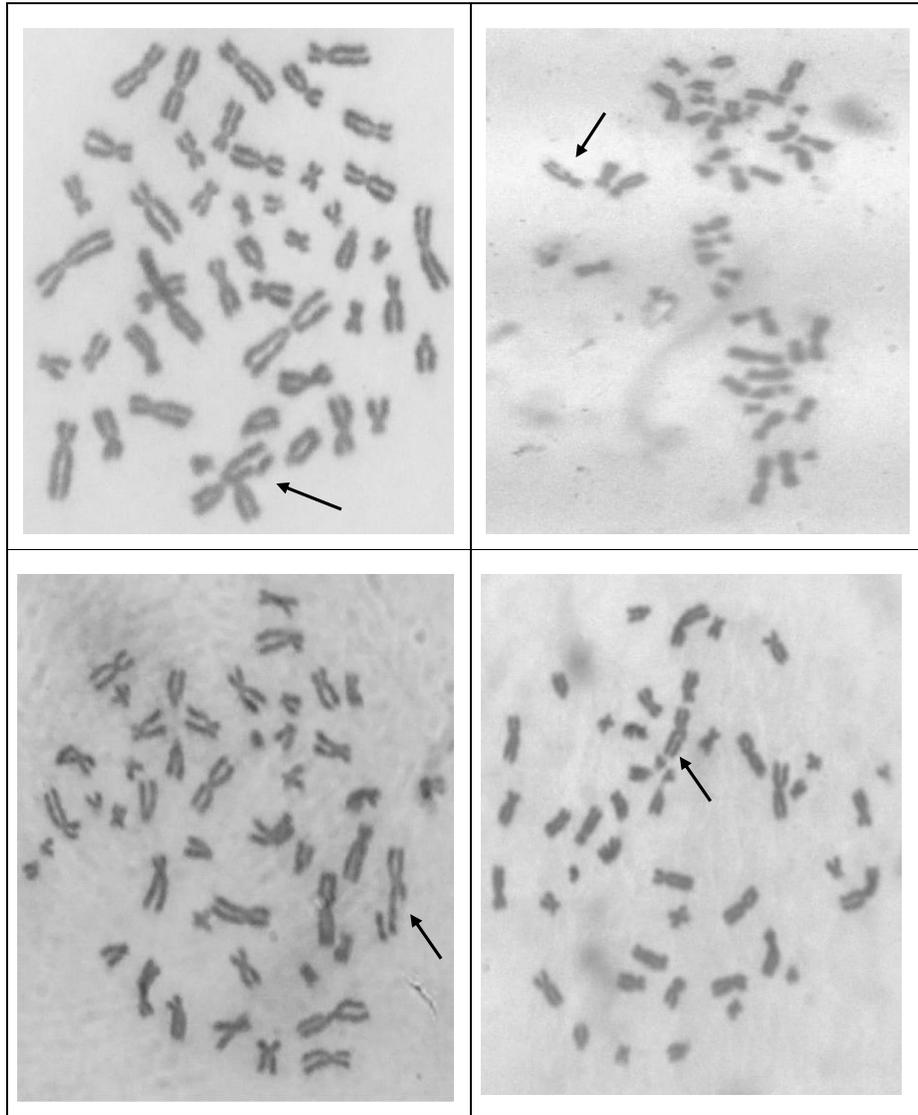
Debido a lo observado en la gráfica, se realizó la correlación de Spearman del %AC con la cantidad de consumo de menos de un cigarrillo, 1 cigarrillo y 2 cigarrillos. Los resultados mostraron  $r = 0.2118$  y  $p = 0.3205$ .

En la Figura 15, se muestran metafases sin aberraciones cromosómicas o normales, encontradas en el presente estudio.

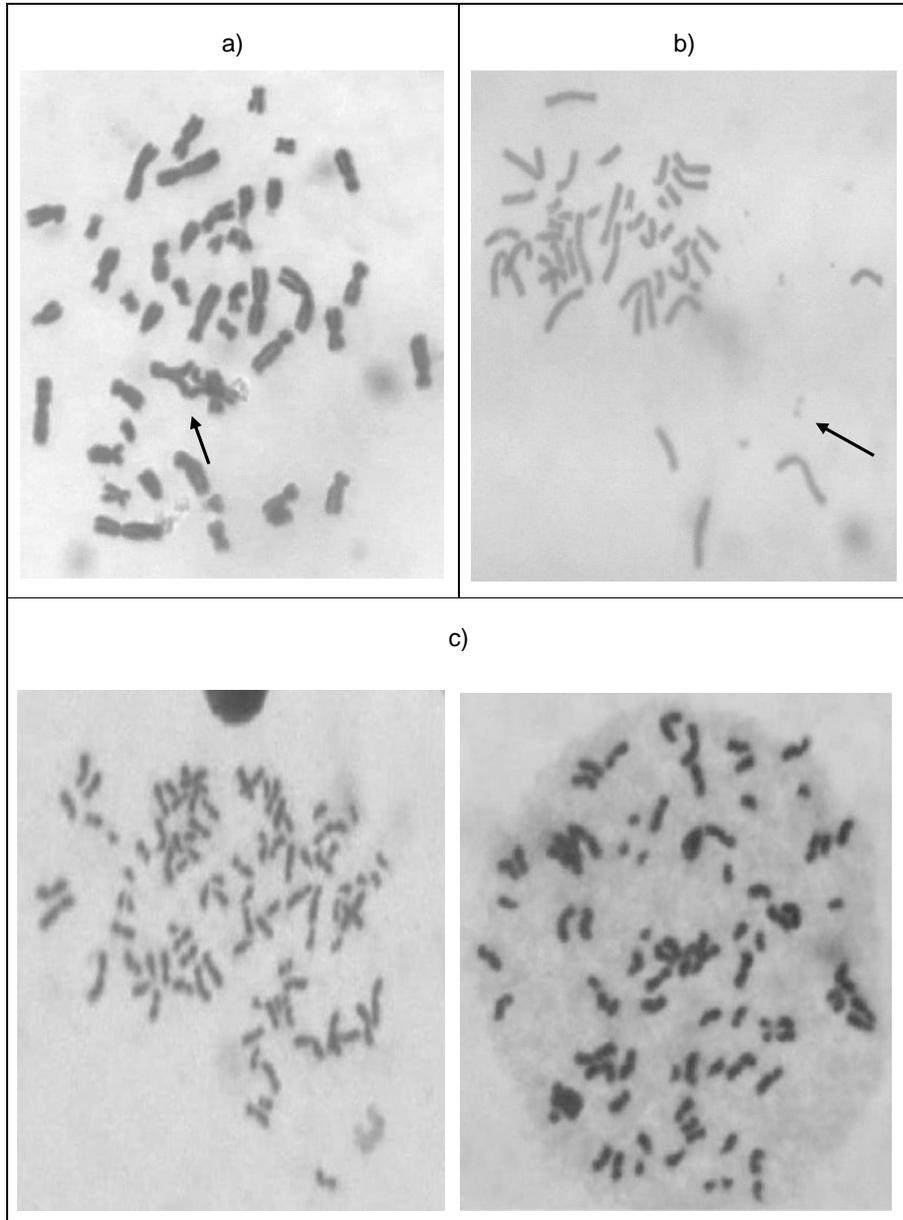


**FIGURA 15. FOTOGRAFIAS DE METAFASES NORMALES.**

En la Figura 16, se muestran imágenes de aberraciones cromosómicas encontradas en el presente estudio.



**FIGURA 16. ABERRACIONES CROMOSÓMICAS: FRACTURAS CROMATÍDICAS.**



**FIGURA 17.** ABERRACIONES CROMOSÓMICAS. a) Tetraradio. b) Fragmento acéntrico. c) Endoreduplicación.

## IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente estudio se analizaron a 30 personas para el grupo testigo y 30 personas para el grupo expuesto. Se tomó ese tamaño de muestra debido a que es un estudio piloto y esta cantidad es la mínima necesaria para tener significancia estadística (García J, 2013). Los criterios de inclusión fueron establecidos para tener una población de comparación con características similares entre los grupos.

Los promedios de edad en ambos grupos son semejantes, debido a que en el grupo expuesto fue de 20.57 años y en el grupo no expuesto fue de 21.7 años. Todos entre los 18 a 30 años. En ambos grupos la mayor cantidad de voluntarios fueron estudiantes hombres.

El análisis de las 100 metafases en cada individuo permitió conocer el porcentaje de AC para cada uno de ellos. Se encontraron las siguientes: Fracturas cromatídicas, fracturas cromosómicas, fragmentos acéntricos, endoreduplicaciones, tetradios y tetraploidias. Las más frecuentes son las fracturas cromatídicas, seguidas de fracturas cromosómicas. Estos datos son semejantes a las investigaciones realizadas en Colombia por Carvajal S. en 2001, en donde las fracturas cromatídicas y cromosómicas fueron las más comunes entre su población de estudio.

La presencia de AC estructurales como las antes mencionadas, son generadas por la interacción del THC con las células somáticas. Existen estudios en los que se menciona que el THC inhibe la polimerización de la tubulina en el proceso de mitosis, lo cual afecta en la segregación cromosómica, generando AC como endoreduplicaciones, entre otras. En el mismo estudio se menciona que impide un buen funcionamiento de las mitocondrias, lo cual genera especies reactivas de oxígeno. Esto puede ser la causa principal del daño al ADN y ~~causa~~ de las AC estructurales como las fracturas cromatídicas, cromosómicas, etc (Stuart A, 2016).

La célula tiene la capacidad de reparar algunos daños al ADN de forma natural por apoptosis o necrosis, que es muerte regulada, sin embargo, cuando el daño es grande la célula no alcanza a repararlo, lo cual genera alteración en las funciones metabólicas o fisiológicas de la célula, o el crecimiento desmesurado. La genotoxicidad se asocia con defectos al nacer, debido a la exposición del organismo que incluyen a las células germinales, alteraciones metabólicas, cambios en la fertilidad y enfermedades crónico degenerativas que se asocian con el daño en células somáticas (Semarnat, 2012).

Los promedios de AC entre ambos grupos mostraron diferencia. En el grupo expuesto fue de 11.46% y en el grupo testigo fue de 7.28%. No existe un porcentaje de AC de referencia en la literatura, por lo que los estudios que utilizan este biomarcador, utilizan un grupo no expuesto para comparación.

En una investigación de genotoxicidad realizada por Mañaza F, en Colombia 2009, obtuvieron el 5.25% de AC en su grupo de no expuestos, promedio por debajo de lo encontrado en esta investigación en el grupo no expuesto. En su grupo expuesto al agente genotóxico el % de AC fue de 11.50%, similar a lo obtenido en el presente estudio (Mañasa F, 2009).

El aumento del % de AC en el grupo testigo en este estudio, respecto al reportado en la literatura por Mañasa F, en 2009, puede ser causado por las características ambientales de la ciudad de Toluca en el Estado de México, debido a que es una ciudad muy industrializada con alto nivel de contaminación ambiental y que la muestra en el estudio de Mañasa fue menor (n=12).

El análisis de los datos mostró una distribución no normal. Por lo tanto, el estudio se realizó mediante el estadístico U de Mann Whitney para datos no paramétricos, mediante el programa Prisma versión 6.0. Se obtuvo una  $p= 0.013$ , la cual es  $p < 0.05$ , esto nos indica que, si hay una diferencia significativa del grupo expuesto recreativamente a Marihuana, respecto al grupo no expuesto o de no expuestos. En donde el % de AC es mayor en el grupo expuesto, mostrando que la marihuana es una sustancia genotóxica.

Con base en lo encontrado por Stuart A. en 2016, el cual menciona que el THC interfiere en la segregación de los cromosomas, se realizó el estudio de correlación del número de endoreduplicaciones en contraste con la frecuencia de consumo en el grupo expuesto. Se obtuvo una  $r=0.01967$  con  $p= 0.9193$ , al ser  $r\neq 0$ , nos indica que hay una relación entre ambos parámetros y al ser positiva muestra que a mayor frecuencia de consumo, hay mayor cantidad de endoreduplicaciones. Sin embargo, la correlación positiva es escasa. En contraste con la cantidad,  $r= 0.09453$  con  $p= 0.6193$ , también indica una correlación positiva escasa (Martínez R, 2009).

En el estudio de correlación del %AC con la frecuencia de consumo del Grupo Expuesto, la  $r=0.3212$  con una  $p= 0.0894$ . Indica que si hay una correlación positiva pero es débil. El %AC en relación con la cantidad de consumo del Grupo Expuesto, se tiene una  $r= 0.2363$  con una  $p= 0.2087$ , lo cual muestra una correlación positiva escasa (Martínez R, 2009).

Los resultados obtenidos en la investigación, contrastan con lo encontrado por Herna J. en Berlin 1974, en Colombia por Carvajal S. y Hoyos L. en 2001. Los cuales realizaron estudios de AC en cultivos de linfocitos de sangre periférica, obteniendo mayor porcentaje de AC con diferencia significativa en las personas expuestas a marihuana.

Investigaciones como la de Sherman M. en 1995, Ammenheuser M. en 1998, Zimmerman S. en 1991, Leuchtenberger C. en 1973 y Jih-Heng L., en 1998, demuestran el daño en el ADN causado por la marihuana, en cultivos *in vivo* e *in vitro*, con personas expuestas a diferentes ambientes. Lo cual argumenta lo obtenido en esta investigación.

A diferencia de los estudios anteriores, existen investigaciones como las de Estados Unidos por Nicfiols W. en 1974, Dinamarca 1991 por Jorgensen K, y en Chile 1999 por García M. en los cuales sus resultados no mostraron diferencia significativa respecto a su grupo control.

Las diferencias encontradas pueden ser debido a que en el estudio de García M. 1999 el grupo control era menor que su grupo de estudio. En Dinamarca (1991) por Jorgensen K. el cultivo de 72 horas para estudiar AC, no es el adecuado, puesto que las AC se observan en la primera división y las AC inestables, llevan a las células generalmente a apoptosis, por lo cual las células del segundo ciclo no expresan datos reales, lo mismo sucedió con Nicfiols W. 1974 en Estados Unidos.

## X. CONCLUSIONES

- El consumo de marihuana incrementa el % de AC en las personas que consumen recreativamente la marihuana.
- La cantidad de endoreduplicaciones se correlaciona positivamente con la cantidad y la frecuencia de consumo, pero en forma escasa.
- El % de AC se correlaciona positivamente con la cantidad y frecuencia de consumo, pero en forma débil.
- La marihuana consumida recreativamente es un agente genotóxico.
- El consumo recreativo de marihuana en población mexicana provoca un efecto genotóxico.

## XI. SUGERENCIAS Y/O PLANES A FUTURO

- Ampliar el tamaño de la ~~número de~~ muestra en ambos grupos.
- Reducir los criterios de inclusión para ambos grupos en cuanto a la frecuencia y cantidad de consumo.
- Confirmar el daño causado por el consumo de marihuana mediante otros biomarcadores como MN, ICH, etc.
- Difundir la información obtenida en la población joven para concientizar sobre los efectos perjudiciales a nivel genético que puede generar el consumo de marihuana de forma recreativa.
- Prevenir a la población para que tomen decisiones informadas y tener una población adulta sana.
- Realizar estudios multidisciplinarios con áreas como psicología para dar seguimiento y apoyo a los voluntarios.

## XII. REFERENCIAS DE CONSULTA

Abrevaya X. (2018). ¿Qué es la genotoxicidad? IntraMed. Recuperado el 2018/10/11. <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=47111>

Alassa D. (2018). Monitoreo del daño genético en poblaciones humanas. Facultad de Ciencias Exactas UNRC. Recuperado el 08/12/2018.

Ammenheuser M., Berenson A., Babiak A., Singleton C., Whorton E. (1998). Frequencies of hprt mutant lymphocytes in marijuana-smoking mothers and their newborns. *Mutation Research* 403: 55–64.

Álvarez C., Ochoa S., Ayala N., Andrade M. (2003). Prueba Cometa. Universidad de Guadalajara. Recuperado el 08/12/2018. [http://www.geocities.ws/mutagenesis\\_udg/prueba1.html](http://www.geocities.ws/mutagenesis_udg/prueba1.html)

Camhaji E. (2017). El consumo de marihuana en México se duplica entre los menores de edad. *El Universal*. Recuperado el 06/05/2018. [https://elpais.com/internacional/2017/12/04/mexico/1512410150\\_084756.html](https://elpais.com/internacional/2017/12/04/mexico/1512410150_084756.html)

Carvajal S., Hoyos L. (2001). Evaluación genotóxica mediante la prueba de aberraciones cromosómicas por la exposición a drogas psicoactivas en individuos del suroccidente colombiano. *Acta Biológica Colombiana*. 6(2):24.

Casaret, Doull. (2005). *Fundamentos de toxicología*. (1ra ed.). España: Mc Graw Hill/ Interamericana.

Castillero O. (2018). La legalización de la marihuana en México y sus efectos. Recuperado el 12/11/2018. <https://psicologiyamente.com/drogas/legalizacion-marihuana-mexico>

Caudevilla F. (2018). *Drogas: conceptos generales, epidemiología y valoración del consumo*. Recuperado el 09/12/2018.

<http://www.comsegovia.com/pdf/cursos/tallerdrogas/Curso%20Drogodependencias/Drogas,%20conceptos%20generales,%20epidemiologia%20y%20valoracion%20del%20consumo.pdf>

Corona S. (2017). De padre activista a empresario de cannabis. El País. Recuperado el 07/05/2018. [https://elpais.com/internacional/2017/07/02/mexico/1499016943\\_507798.html](https://elpais.com/internacional/2017/07/02/mexico/1499016943_507798.html)

Cruz M. (2016). Alteraciones cromosómicas estructurales. Universidad Andina Néstor Cáceres Velásquez. Recuperado el 08/12/2018. <https://www.slideshare.net/carolinatintayamani/03-alteraciones-cromosmicas-estructurales>

ElSohly M., Mehmedic Z., Foster S., Gon C., Chandra S., Church J. (2016). Changes in Cannabis potency over the last two decades (1995-2014) - Analysis of current data in the United States. *Biological Psychiatry*. 06: 1-21.

Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco. (2017). Consumo de drogas: prevalencias globales, tendencias y variaciones estatales. Recuperado el 09/12/2018. [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/234856/CONSUMO\\_DE\\_DROGA\\_S.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/234856/CONSUMO_DE_DROGA_S.pdf)

Ernest L. (1986). *Marihuana, tabaco, alcohol y reproducción*. (1ra ed.). Madrid: McGraw Hill.

Ferri P. (2018). La justicia mexicana allana el camino a la marihuana recreativa. Recuperado el 12/11/2018. [https://elpais.com/internacional/2018/11/01/mexico/1541028705\\_659007.html](https://elpais.com/internacional/2018/11/01/mexico/1541028705_659007.html)

Ferri P. (2018). López Obrador da el primer paso para legalizar la marihuana en México. Recuperado el 12/11/2018. [https://elpais.com/sociedad/2018/11/08/actualidad/1541703169\\_826334.html](https://elpais.com/sociedad/2018/11/08/actualidad/1541703169_826334.html)

Fundación Instituto Catalá de Farmacología. (2007). Uso terapéutico del cannabis: Farmacología básica. FICF. Recuperado el 07/05/2018. <http://w3.icf.uab.es/ficf/es/bin/view/Cannabis/FarmacologiaBasica>

García E., Valverde E., Agudo M., Novales J., Luque M. (2018)- Farmacia hospitalaria. Recuperado el 09/12/2018. <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap213.pdf>

García J., Reding A., López J. (2013). Calculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en Educación Médica*. 2(8):217-224.

García M., Weigert G., Duk S., Alarcón M. (1999). Chromosome aberrations study in human lymphocytes marijuana smokers. *Environmental Contamination and Toxicology*. 62(1):117-121.

Hazen M. (2018). Ensayos *in vitro*. Universidad Autónoma de Madrid. Recuperado el 08/12/2018. <http://ritsq.org/wp-content/uploads/reach-uah/Hazen-UAH-2008.pdf>

Herna J., Obe G. (1974). Chromosomal damage in chronic users of cannabis. In vivo investigation with two day leukocyte culture. *Pharmakopsychiat*. 7:328-337.

Hernan C., Pardo L., Cortina G. (2008). Evaluación del efecto genotóxico del Antracol WP 70 en cultivos de linfocitos humanos. *Colombia Médica*. 39(2).

Hernández G., Moreno A., Zaragoza A., Porras A. (2010). Tratado de medicina farmacéutica. (1ra ed.). Madrid: Médica Panamericana.

Hoyos L., Carvajal S. (2001). Evaluación citotóxica y de exposición a drogas psicoactivas, mediante las pruebas de índice proliferativo (IP) y de intercambios entre cromátides hermanas (ICH), en individuos del suroccidente colombiano. *Acta Biológica Colombiana*. 6(2):23.

Hoyos L., Carvajal S., Ocampo A. (2001). Evaluación genotóxica mediante la prueba de micronúcleos de la exposición a drogas psicoactivas en individuos del suroccidente colombiano. *Acta Biológica Colombiana*. 6(2):54.

Huret J., Leonard C., Savage J. (2018). Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Hematology. Recuperado el 23/10/2018. <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/PolyMecaSp.html>

Infodrogas. (2018). Cannabis. Gobierno de la Rioja. Recuperado el 30/10/2018. <https://www.infodrogas.org/drogas/cannabis>

Instituto Mexiquense Contra las Adicciones. (2014). Drogas de abuso. Recuperado el 09/12/2018. [http://salud.edomex.gob.mx/imca/di\\_drogas\\_abuso.html](http://salud.edomex.gob.mx/imca/di_drogas_abuso.html)

Itvh-toxicología. (2011). Tipos de Exposición. Blogdiario.com. Recuperado el 09/2018. <http://itvh-toxicologia.blogspot.es/1318139442/tipos-de-exposicion/>

Jih-Heng L., Lih-Fang L. (1998). Genetic toxicology of abused drugs: a brief review. *Mutagenes*. 13(6):557-565.

Jorgensen K., Wulf H., Husum B., Niebuhr E. (1991). Sister-chromatid exchanges in cannabis smokers. *Mutation Research*. 261: 193-195.

Leuchtenberger C., Leuchtenberger R., Ritter U., Inui N. (1973). Effects of marijuana and tobacco smoke on DNA and chromosomal complement in human lung explants. *Nature* 242(5397):403-404.

Ley General de Salud (2018). Diario Oficial de la Federación. Recuperado el 09/12/2018. [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142\\_120718.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142_120718.pdf)

Lisker R., Zentella A., Grether P. (2013). Introducción a la genética humana. (3ra ed.). México: Manual Moderno.

Mañasa F., Peralta L., Gorlaa N., Bosh B., Aiassa D. (2009). Aberraciones cromosómicas en trabajadores rurales de la Provincia de Córdoba expuestos a plaguicidas. *Journal of Basic & Applied Genetics*. 20 (1): 9-13.

Martínez R., Tuya L., Pérez A. (2009). El coeficiente de correlación de los rangos de Spearman: Caracterización. *Habana Ciencias Médicas*. 8(2): 1-19.

Martínez V., Gómez, S. (2007). Riesgo genotóxico por exposición a plaguicidas en trabajadores agrícolas. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental*. 23(4), 185-200.

Menéndez V. (2018). Ciclo celular. Asturnatura. Recuperado el 08/12/2018. <https://www.asturnatura.com/articulos/nucleo-mitosis-meiosis/ciclo-celular.php>

Nicfiols W., Miller R., Heneen W., Bradt C., Hollister L., Kanter S. (1974). Cytogenetic studies on human subjects receiving marihuana and  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol. *Mutation Research*. 26:413-417.

Organización Mundial de la Salud. (1994). Glosario de términos de alcohol y drogas. Recuperado el 09/12/2018. [https://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/lexicon\\_alcohol\\_drugs\\_spanish.pdf](https://www.who.int/substance_abuse/terminology/lexicon_alcohol_drugs_spanish.pdf)

Organización Mundial de la Salud. (2018). Sobre Toxicología. Recuperado el 06/12/2018. [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=13056:sobre-toxicologia&Itemid=42283&lang=pt](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13056:sobre-toxicologia&Itemid=42283&lang=pt)

Peña C. (2016). Mitosis. Ciencias Séptimo. Recuperado el 09/12/2018. <http://cienciasseptimo2016705.blogspot.com/2016/02/mitosis.html>

Prieto E. (2009). Biomarcadores de daño genético. Una mirada Práctica. *Research Gate*. Recuperado el 23/10/2018. [https://www.researchgate.net/profile/Elio\\_A\\_Gonzalez/publication/273762109\\_BIOMARCADORES\\_DE\\_DANO\\_GENETICO\\_Una\\_mirada\\_Practica/links/550aee4c0cf](https://www.researchgate.net/profile/Elio_A_Gonzalez/publication/273762109_BIOMARCADORES_DE_DANO_GENETICO_Una_mirada_Practica/links/550aee4c0cf)

290bdc1113d6c/BIOMARCADORES-DE-DANO-GENETICO-Una-mirada-Practica.pdf

Ramos J. (2017). Los efectos terapéuticos de los cannabinoides. (1ra ed.). Madrid: Instituto universitario de Investigación en Neuroquímica de la Universidad Complutense de Madrid.

Repetto M., Sanz P. (1993). Glosario de Términos Toxicológicos IUPAC. Recuperado el 09/12/2018. <http://busca-tox.com/05pub/Glosario%20terminos%20toxicologicos%20toxicologia%20Repetto.pdf>

Repetto M. (2009). Toxicología avanzada. (4ta ed.). España: Díaz de Santos.

RSS (2011). Toxicología: tipos de exposición. Recuperado el 09/12/2018. <https://guiatoxicologia.wordpress.com/2011/10/04/1-3-tipos-de-exposicion/>

Rodriguez A. (2018). Fumador activo: características, consecuencias, diferencias con pasivo. Lifeder.com. Recuperado el 09/12/2018. <https://www.lifeder.com/fumador-activo/>

Sanchez, L. (2017). Opinión: la cannabis medicinal, una victoria legal como narrativa en México. Expansión en alianza con CNN. Recuperado el 06/05/2018. [https://expansion.mx/opinion/2017/05/02/opinion-la-cannabis-medicinal-una-victoria-legal-como-narrativa-en-mexico?internal\\_source=PLAYLIST](https://expansion.mx/opinion/2017/05/02/opinion-la-cannabis-medicinal-una-victoria-legal-como-narrativa-en-mexico?internal_source=PLAYLIST)

Semarnat (2012). Género, ambiente y contaminación por sustancias químicas. (1ra ed.). México: Raúl Marco del Pont Dalí.

Sherman M., Aeberhard E., Wang V., Simmons M., Rothz M., Tashkin D. (1995). Effects of smoking marijuana, tobacco or cocaine alone or in combination on DNA damage in human alveolar macrophages. *Life Sciences*. 56(23,24):2201-223.

Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la infancia y adolescencia (SOPNIA). (2016). Marihuana: Consensos y evidencias sobre su impacto en la salud. (1ra ed.). Chile: Forja.

Stuart A., Kenneth G. (2016). Chromothripsis and epigenomics complete causality criteria for cannabis and addiction connected carcinogenicity, congenital toxicity and heritable genotoxicity. *Mutation Research*. 789: 1-11.

UAM (2018). Principales metodologías usadas en el estudio del metabolismo. Recuperado el 08/12/2018. [http://sgpwe.izt.uam.mx/files/users/uami/cfmc/Bioquimica\\_III/in\\_vivo\\_e\\_in\\_vitro.pdf](http://sgpwe.izt.uam.mx/files/users/uami/cfmc/Bioquimica_III/in_vivo_e_in_vitro.pdf)

Universidad de Coruña (2018). Intercambios entre cromátidas hermanas. Recuperado el 08/12/2018. <https://www.udc.es/gen/dicomosa/linea2.htm>

Wikipedia. (2018). Tetrahidrocanabinol. Recuperado el 09/12/2018. <https://es.wikipedia.org/wiki/Tetrahidrocannabinol>

Zimmerman S., Zimmerman A. (1991). Genetic effects of marijuana. *Int J. Addict*. 25(1A):19-33.

### XIII. ANEXOS

#### A. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Universidad autónoma del estado de México

Facultad de Química. Centro de Investigación en ciencias Médicas (CICMED)

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Este formulario de consentimiento informado se dirige a consumidores recreativos de marihuana. Se les invita participar de forma voluntaria a la investigación que lleva por título:

DAÑO GENOTÓXICO POR EXPOSICIÓN RECREATIVA A LA MARIHUANA

Número de registro: \_\_\_\_\_

**Introducción:** Debido a que la marihuana es la droga ilegal más consumida en nuestro país, se realizará esta investigación para conocer los posibles daños al ADN que pueda ocasionar en consumidores recreativos. Le invitamos a participar, brindándole la información que usted requiere. Antes de decidirse, puede hablar con la persona que se sienta cómoda, incluyéndonos para la aclaración de sus dudas.

**Justificación:** Generar conocimiento respecto a los posibles daños ocasionados en el ADN de individuos consumidores de marihuana de forma recreativa.

**Objetivo del estudio:** Establecer si existe daño genotóxico en personas expuestas recreativamente a la Marihuana., empleando como biomarcador Aberraciones cromosómicas (AC) en linfocitos de sangre periférica.

**Beneficios del estudio:** Usted podrá conocer cuál es el estado de su material genético para prevenir y/o corregir hábitos. Después del análisis de resultados, conoceremos si el uso recreativo de la marihuana ocasiona daño al ADN y como consecuencia lo podemos informar a la población en general.

**Obtención de la muestra:** Se extraen de 2 a 3 mL de sangre periférica, por punción venosa con una jeringa previamente heparinizada, se homogeniza y se mantiene a temperatura ambiente para su procesamiento.

**Procedimiento:** Con la muestra, se hará un cultivo d linfocitos según la técnica establecida en el laboratorio de genética del CICMED. Se determinará la frecuencia de aberraciones cromosómicas en células en división. Se leerán 100 metafases por individuo.

**Posibles riesgos o molestias:** Los riesgos relacionados por la punción venosa son mínimos e incluyen posible sangrado, ardor, hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel), desmayo o sensación de mareo.

**Información sobre los resultados:** Una vez finalizada la investigación usted puede acercarse a nosotros para infórmale sobre sus resultados.

**Privacidad y confidencialidad:** Sus resultados serán confidenciales y serán utilizados solo con fines de investigación.

**Participante:**

El equipo de investigación me ha explicado que este proyecto es fundamental para medir el efecto de la marihuana en el ADN de consumidores recreativos. Estoy enterado y acepto que los datos generales de (edad, sexo, ocupación) y los resultados de investigación sean utilizados para su publicación en revistas científicas o en textos especializados.

Con el conocimiento de que nunca seré identificado y siempre se mantendrá el anonimato y confidencialidad personal. Los resultados se analizarán como grupo y mi nombre no aparecerá en la publicación.

Estoy, a su vez, enterado (a) que este estudio es confidencial, voluntario, sin remuneración económica por parte de las personas involucradas en esta investigación y el libre de costo.

Además, me encuentro consiente de que, si deseo participar en el estudio, puedo retirarme en el momento en el que yo lo desee, pudiendo informar las razones o no de mi decisión.

Por la presente yo, \_\_\_\_\_, autorizo y acepto participar en el proyecto titulado DAÑO GENOTÓXICO POR EXPOSICIÓN RECREATIVA A LA MARIHUANA, el día \_\_\_\_ del mes \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_, en Toluca Estado de México.

---

Nombre y firma del participante

Esta parte es completada por el investigador:

He explicado al C. \_\_\_\_\_  
sobre la naturaleza y propósitos de la investigación, le he explicado a cerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado sus preguntas a la medida de lo posible y he preguntado si tuene alguna inquietud. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación en seres humanos y me apego a ella.

---

Nombre y firma del investigador

En caso de cualquier duda o aclaración relacionadas con el estudio, puede comunicarse en días laborables de 10:00 a 18:00 horas con la Dra. Julieta castillo cadena. (01 722) 2128027 ext. 157, o al correo electrónico: jcastillo\_cadena@hotmail.com.

## B. CUESTIONARIO

Con el siguiente cuestionario se busca obtener información acerca del consumo recreativo de marihuana. Dicha información será útil para el proyecto:

### DAÑO GENOTÓXICO POR EXPOSICIÓN RECREATIVA A LA MARIHUANA

**Instrucciones:** Lee cuidadosamente las preguntas y contesta a cada una de ellas. Por favor, responde con sinceridad, tus respuestas serán totalmente confidenciales.

Nombre:

\_\_\_\_\_

Hombre	Mujer
--------	-------

E- mail: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Género: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Folio: \_\_\_\_\_

**1. ¿Cuál es tu ocupación?**

- a) Trabajador
- b) Estudiante

**2. Si eres estudiante menciona tu facultad o carrera: \_\_\_\_\_**

\_\_\_\_\_

**3. ¿Consumes marihuana?**

- a) Si
- b) No

**4. ¿A qué edad comenzaste a consumir marihuana? \_\_\_\_\_**

**5. ¿Cuál es la forma en la cual consumes marihuana?**

- a) Inhalación (Fumada)
- b) Inhalación (Vaporizada/pipa)
- c) Vía transdérmica
- d) Ingerida (macerada con alcohol/Infusiones)
- e) Otra ¿Cuál? \_\_\_\_\_

**6. Si tu modo de consumo es por inhalación fumada ¿Qué cantidad acostumbras consumir?**

- a) Menos de un cigarrillo
- b) Un cigarrillo
- c) 3 a 5 cigarrillos
- d) Más de 5 cigarrillos

**7. ¿Con que frecuencia?**

- a) Todos los días
- b) Cada tres días
- c) Una vez por semana
- d) Una vez por mes

**8. ¿Cuándo fue la última vez que la consumiste?**

- a) Hoy
- b) Ayer
- c) Menos de una semana
- d) Más de una semana

**9. Además de la marihuana ¿consumes simultáneamente otro tipo de droga (tabaco, alcohol, etc.)?**

- a) Si ¿Cuál? \_\_\_\_\_
- b) No

**10. Demás de la marihuana ¿Consumes independientemente otro tipo de droga (tabaco, alcohol, etc.)?**

- a) Si ¿Cuál? \_\_\_\_\_
- b) No

**11. ¿has podido dejar de consumirla sin ningún problema (ansiedad, estrés, malestar físico, etc.)?**

- a) Si
- b) No

### C. PROCEDIMIENTO DE TOMA DE MUESTRA

Heparinizar la jeringa en condiciones estériles:

- En la campana de flujo laminar previamente sanitizada, abrir una jeringa de 3 ml y revisar que este bien apretada la aguja y el embolo en buenas condiciones.
- Tomar aproximadamente 0.5 mL de heparina para que este en contacto con las paredes de la misma y regresarlo al frasco estéril.
- Tapar la jeringa y colocarlo en su envoltura hasta la toma de muestra.

Toma de muestra: Sangre periférica.

- Explicar al paciente el procedimiento y las posibles molestias.
- Descubrir el área de toma de muestra (brazo)
- Sujetar con el torniquete 15 cm arriba de la localización de la vena.
- Identificar la vena a puncionar mediante anatomía, visualización y tacto.
- Colocar la ajuga con el bisel hacia arriba y puncionar.
- Extraer 3 mL de sangre periférica.
- Colocar la torunda con alcohol y extraer la aguja.
- Quitar el torniquete y presionar durante 5 minutos el lugar de la punción.
- Homogenizar la muestra después de la toma.
- Etiquetar adecuadamente la muestra.

#### D. TÉCNICA ESPECIAL PARA EL LAVADO DE MATERIAL UTILIZADO EN CULTIVO DE TEJIDOS

Esta técnica se utiliza para lavar material que está en contacto con material biológico y/o reactivos utilizados para la siembra de linfocitos de sangre periférica.

- Se coloca el material en una solución al 10% de Dextran con agua destilada durante 1.5 horas, verificando que todo el material se encuentre cubierto por la solución.
- Se talla el material con un escobillón especial para el procedimiento, que no haya estado en contacto con detergentes alcalinos.
- Se enjuaga el material al chollo de agua 9 veces.
- Se deja reposar el material en agua destilada durante 1.5 horas, verificando que todo el material se encuentre en contacto con dicho líquido.
- Se escurre, se envuelve y se esteriliza para su uso.

## E. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DEL COLORANTE GIEMSA.

### Colorante de Giemsa: Solución stock

- Pesar 0.5 g del colorante de Giemsa
- Calentar 33 mL de Glicerol a 55°C.
- Agregar lentamente el Giemsa y disolver.
- Continuar calentando e incubar a 55°C de 1 a 2 horas
- Dejar enfriar a temperatura ambiente
- Agregar 78 mL de metanol libre de acetona
- Dejar reposar toda la noche
- Filtrar

### Colorante de Giemsa 10%: Solución de trabajo

- Colocar en un vaso de precipitado 45 mL de agua destilada
- Agregar 5 mL de solución de Stock de Giemsa
- Agitar perfectamente.

F. FOTOGRAFÍAS DEL PROCEDIMIENTO DE SIEMBRA.



G. FOTOGRAFÍA DEL PROCEDIMIENTO DE COSECHA

