


EFFECTOS EPIGENÉTICOS DE LA EXPOSICIÓN AL THC SOBRE EL NEURODESARROLLO, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

 <https://doi.org/10.56238/arev7n3-129>

Data de submissão: 14/02/2025

Data de publicação: 14/03/2025

Nicolás Andre Aliaga Espinoza

Estudiante de Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Autónoma de Chile

María Jesús Acevedo de La Fuente

Estudiante de Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Autónoma de Chile

Rosa M. Zúñiga Bastías

Cruz Roja Chilena filial Quilicura
E-mail: r.z.bastias@gmail.cl
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1663-3956>

Luis E. Abarza Morales

Universidad Autónoma de Chile
E-mail: labarzam@uautonoma.cl
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9583-4187>

RESUMEN

Introducción: El consumo de cannabis y THC ha ido en aumento dentro de la población joven a nivel nacional y global. El consumo perinatal de THC, preocupa por sus efectos sobre el neurodesarrollo. **Metodología.** Se realizó una búsqueda de artículos siguiendo las directrices Prisma. **Resultados:** de 106 artículos iniciales sometidos a los filtros correspondientes, se seleccionaron 6. Existe evidencia experimental a nivel genético que relaciona el consumo de THC y su efecto en el sistema de endocannabinoides más los efectos epigenéticos provocados como consecuencia de metilaciones de genes directamente involucrados en procesos del neurodesarrollo. **Discusión y Conclusiones:** Daño en los procesos de maduración del tejido nervioso, la migración neuronal, la formación de neuritas, la sinaptogénesis se evidencian a nivel de crías a nivel estructural, fisiológico y conductual. Se hace necesario seguir la senda investigaciones en esta línea y diseñar políticas públicas que adviertan y protejan a la población acerca de los efectos deletéreos que puede provocar el consumo de cannabis en la descendencia.

Palabras clave: Cannabis. THC. Neurodesarrollo. Epigenética.

1 INTRODUCCIÓN

El neurodesarrollo es un proceso complejo y altamente regulado que comienza a pocos días de la gestación y se extiende hasta la madurez en la adultez temprana, lo que es fundamental para el establecimiento de funciones cognitivas, emocionales y conductuales saludables a lo largo de la vida. (Föster, J. y López, I., 2022). Diversas investigaciones evidencian que la exposición a diversas sustancias, entre ellas la marihuana, durante etapas críticas del desarrollo pueden tener consecuencias duraderas en la estructura y función del cerebro, así como en el comportamiento y la salud mental del individuo (Casavilca-Zambrano, 2019).

El cannabis es la droga ilícita más cultivada, traficada y abusada en el mundo, según la OMS, con un estimado de 147 millones de consumidores a nivel global (WHO, 2024). Este aumento en el consumo ha sido especialmente notable en la población juvenil. En Chile, de acuerdo con el 15° Estudio de Drogas en Población General del Observatorio Chileno de Drogas, la prevalencia del consumo de marihuana en 2022 alcanzó el 10.9%, siendo del 7.6% en mujeres y del 14.2% en hombres. Dentro de los grupos etarios, se destaca el rango de 19 a 25 años, con una prevalencia del 19.6%, seguido por el grupo de 26 a 34 años, con un 19% de prevalencia (SENDA, 2024). En otro estudio realizado en Chile y que involucró a 166 estudiantes universitarios, se encontró que en promedio, el 25.5% de ellos declaró consumir cannabis al menos tres veces al mes (Cazenave, A. et al., 2017). Estos datos adquieren relevancia puesto que la edad promedio de inicio de la maternidad se establece alrededor de los 26 años (Díaz, M., 2023).. Por otro lado se ha observado un incremento en la incidencia de Trastorno del Espectro Autista (TEA), Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) y otros trastornos del aprendizaje en hijos de madres consumidoras de cannabis (Corsi, D., et al., 2020). Existe evidencia que sugiere que cambios en la expresión de la enzima DNMT1 (metiltransferasa de mantenimiento) y las histonas acetiltransferasas, vinculadas a procesos epigenéticos, podría resultar en diversas alteraciones que se manifiestan en la descendencia (Ge, Z. et al., 2015).

La regulación epigenética y la modulación de la expresión génica son clave en el desarrollo neurológico humano. La metilación del ADN, en respuesta a exposiciones a diversas sustancias externas, puede desencadenar importantes desregulaciones genéticas que afectan tanto al desarrollo celular como al tisular a nivel de órganos del sistema nervioso central (Casavilca-Zambrano, 2019).

En este contexto, la cromatina bivalente emerge como un concepto clave. Esta estructura, presente en el núcleo de células madre embrionarias y germinales, está marcada por modificaciones específicas de histonas asociadas tanto a la activación del promotor (H3K4me3), como a la represión (H3K27me3), de la expresión génica. Esta dualidad permite una regulación precisa durante el

desarrollo y la diferenciación celular (Sachs, M. et al., 2013). Los marcadores epigenéticos relacionados con la cromatina bivalente incluyen la metilación del ADN y diversas modificaciones en las histonas, que actúan como "interruptores" para controlar la accesibilidad al ADN y por ende, a la transcripción génica. La metilación de H3K4me3 promueve la transcripción activa al facilitar el reclutamiento de enzimas remodeladoras de la cromatina e histonas acetiltransferasas. En contraste, la metilación de H3K27me3 inhibe la transcripción al inducir una estructura de cromatina compacta. Este equilibrio dinámico en la cromatina bivalente desempeña un papel crucial en la determinación de los destinos celulares y la especificación de la identidad celular durante el desarrollo embrionario y postnatal (Bernstein, B. et al., 2006).

Es importante mencionar que el cannabis contiene como principal componente psicoactivo el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), el cual actúa como agonista de los receptores CB1 y CB2 del sistema endocannabinoide. Los receptores CB2 se encuentran predominantemente en células del sistema inmunitario, como los leucocitos, el bazo y las amígdalas (Liz, D. y Niuxia, A., 2023). Por otro lado, los receptores cannabinoides CB1 se distribuyen en alta densidad en neuronas ubicadas en áreas como el núcleo accumbens, el estriado dorsal y el cerebelo, así como en el hipocampo y la amígdala. En otras áreas cerebrales, como la neocorteza, el colículo superior y la habénula, la densidad de receptores cannabinoides es moderada. (Fernández-Espejo, E., & Núñez-Domínguez, L., 2022). Este sistema desempeña un papel crucial en varios aspectos del neurodesarrollo, incluyendo la migración neuronal y el alargamiento axonal, la formación de la glía, la proliferación y diferenciación de células madre neurales, la coordinación de la migración y conectividad axonal, y la sinaptogénesis. El receptor CB1, central en este sistema, participa en la maduración del cerebro fetal y con cambios morfogenéticos a lo largo del embarazo en diferentes regiones cerebrales. En humanos, el receptor CB1 está presente desde la novena semana de gestación, manteniendo un patrón de expresión similar desde la gestación media hasta la edad adulta, donde alcanza niveles elevados. (Cayuelas Asensio, A. 2022). Se ha comprobado que los cannabinoides pueden cruzar la barrera placentaria, que alcanza en los fetos aproximadamente el 10% de los niveles presentes en la sangre materna. Además, durante la lactancia, los cannabinoides se incorporan en la leche materna, lo que expone a la descendencia a esta sustancia (Fernández-Espejo, E., & Núñez-Domínguez, L., 2022).

Las sustancias adictivas, como la marihuana, alteran la neuroplasticidad sináptica mediada por endocannabinoides (eCB), tanto en su manifestación de corta duración como en la perdurable (10). En este análisis, nos centraremos en la neuroplasticidad de largo plazo, donde sobresalen dos fenómenos clave: la potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés) y la depresión a largo

plazo (LTD). Estos procesos son fundamentales para la formación de la memoria y el aprendizaje, y estas sustancias alteran la neurofisiología normal asociada con ellos (Guadamuz, J. et al, 2022).

La LTD, mediada por eCB, surge después de un aumento transitorio en la actividad del neurotransmisor glutamato, lo que desencadena una elevada producción de eCB en la neurona postsináptica. Esta sobreproducción de eCB conlleva una prolongada reducción en la liberación de glutamato, contribuyendo así a la LTD. De esta manera, está asociada con la activación prolongada de los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluRs), lo que se traduce en una disminución en la eficacia sináptica. Este fenómeno se ha observado en diversas estructuras cerebrales, incluyendo el núcleo accumbens, el estriado dorsal, la corteza prefrontal, la amígdala, el hipocampo y el área tegmental ventral (ATV). Por otra parte, la activación sostenida y coherente de sinapsis se convierte en la base de la potenciación a largo plazo (LTP) (Córdoba-Montoya, D. A. et al., 2010). La LTP implica un aumento duradero en la comunicación entre dos neuronas, lo que se produce inmediatamente después de la aplicación de un tren de estimulación eléctrica de alta frecuencia. Este fenómeno es especialmente relevante en el hipocampo (Hernández, S., Mulas, F. y Mattos, L. 2004).

La interferencia del cannabis con los procesos epigenéticos y neuroplasticidad sináptica asociadas, plantea importantes interrogantes sobre los efectos a largo plazo del consumo de esta sustancia en el neurodesarrollo y la función cognitiva (Verdejo-García, A., 2011). Comprender cómo el THC y otros cannabinoides afectan estos procesos fundamentales puede arrojar luz sobre los mecanismos subyacentes de los trastornos del neurodesarrollo que estén asociados con el consumo de cannabis, así como sobre las estrategias potenciales para mitigar estos efectos negativos. Investigar la relación entre el cannabis y su efecto sobre la neuroplasticidad, ofrece una fuente importante de conocimiento para avanzar en la comprensión de los efectos del cannabis sobre el cerebro y así poder desarrollar estrategias de prevención y tratamiento. El objetivo de nuestro estudio es explorar los efectos deletéreos y no deseados del consumo de cannabis por parte de progenitores en el neurodesarrollo de la descendencia.

2 MÉTODO Y MATERIALES

Se realizó una revisión sistemática de literatura científica siguiendo las directrices PRISMA (Haddaway, N. R. et al., 2022), según se detalla a continuación.

Las primeras búsquedas se hicieron en Junio de 2023, para lo cual se consideraron los términos “Tetrahydrocannabinol”, “THC”, “Cannabis”, “Neurodevelopment”, “Perinatal exposure”, “DNA methylation”, “Maternal exposure”, “Synthetic cannabinoids”, en las bases de datos Scopus, PubMed,

Google Scholar. También se amplió la búsqueda con los operadores booleanos AND y OR combinando algunos de los términos señalados.

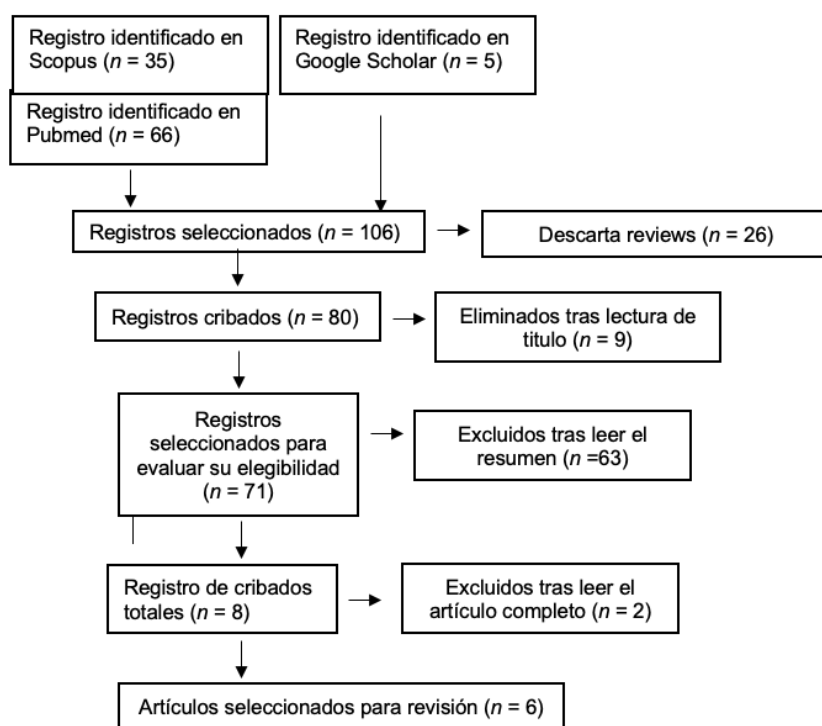
Comprobamos que existe mucha literatura relacionada con el consumo de cannabis, sin embargo, pocos artículos utilizan una metodología experimental y usan herramientas de imagenología y procedimientos histológicos que verifican el daño causado por el THC y mucho menos, se alinean con nuestro objetivo de estudio.

Finalmente, se registraron en total 106 artículos, 66 en PubMed, 35 en Scopus y 5 en Google Scholar (figura 1).

La búsqueda consideró los siguientes criterios de inclusión y exclusión: artículos escritos en lengua inglesa, publicaciones entre 2013 y 2024 inclusive, investigaciones empíricas, resultados obtenidos mediante técnicas histológicas o de imagenología y utilizar como especímenes de estudio a distintos mamíferos. Se descartaron estudios como resultado de otras revisiones.

De esta manera, por lectura de título se descartaron 9 artículos y por lectura de resúmenes se descartaron otros 63 y por lectura de artículo completo se descartaron 2. No se encontraron artículos duplicados. Finalmente, llegamos a 6 artículos seleccionados.

Figura 1. Diagrama de flujo que resume la búsqueda y selección de artículos.



3 RESULTADOS

Los 6 artículos seleccionados se muestran en la tabla I. Tortoriello (2014), evidencia que las crías descendientes de hembras expuestas a THC sufren modificaciones estructurales y funcionales en los circuitos corticales. Los axones neuronales alteran su citoesqueleto debido a una disminución en la proteína SCG10 que regula el crecimiento y estabilidad neurítica. Por otra parte, aumentan los botones CBR1+ en el estrato radiado del subcampo CA1 del hipocampo, sugiriendo una orientación errónea de las sinapsis. Beggiato (2016), obtiene como resultado post exposición perinatal al THC, que el tejido cerebral evidencia una disminución de la expresión del receptor CB1 así también, una disminución de la actividad gabaérgica.

Bara et al. (2018), analizaron la descendencia adulta expuesta al WIN y THC intrauterino mediante cortes histológicos de las neuronas piramidales de la PCFm, demostrando que la eCB-LTD estuvo ausente en los machos expuestos al THC y su comportamiento social se vio disminuido en relación a las hembras que evidenciaron un comportamiento indistinguibles de las ratas del grupo control.

Según Schrott et al.(2020), se observan 621 genes metilados, de los cuales se hace énfasis en 7 (Dlg4,Shank1,Grid1,Nrxn1,Nrxn3,Syt3 y Lrrtm4), puesto que son genes implicados en trastornos y procesos del neurodesarrollo, encontrándose metilaciones significativas (>10% en expuestos vs controles), adicional a esto se menciona que ya se han identificado con anterioridad mutaciones Shank1, Nrxn1, Nrxn3 y Grid1 en individuos con TEA, como tambien reconocen que Shank1 y Dlg4, ambos localizados en la densidad postsináptica (PSD) de las neuronas, juegan un papel crítico en la regulación del escalado sináptico y la plasticidad. Se determino un proceso de solapamiento con epimutaciones asociadas al TEA en donde posterior a la abstinencia se encontró una superposición de 10 genes, entre los cuales esta el DLGAP2. Entre las Fortalezas del estudio, se eliminaron a las personas que no cumplieron con el periodo de abstinencia, como también consumidores de nicotina y entre sus limitaciones está el que no se contempló la vía de administración, la potencia del cannabis consumido como también presencia de contaminantes asociados como pesticidas o metales pesados. En relación a DLGAP2, este es un gen asociado a la generación de proteínas de andamiaje localizadas en la densidad postsináptica (PSD) de las neuronas, a su vez su alteración se asocia a la esquizofrenia y es el gen candidato para el autismo. El estudio concluye que además de generarse hipometilaciones en las regiones CpG asociadas a este gen post exposición al THC, se logran detectar hipometilaciones en el núcleo accumbens de ratas nacidas de padres post exposición, lo cual apoya al concepto de herencia intergeneracional.

Shorey (2023), con el fin de superar la limitantes de otros modelos de estudio, realiza una investigación en macacos rhesus hembras sexualmente maduras donde establece controles (5) y expuestos (5) a THC via oral. Posteriormente se realizó parto programado por cesárea el día 155, realizando un análisis de placenta y necropsia fetal. Se analizan 5 tejidos distintos (Placenta, cerebelo, ventrículo derecho, corteza prefrontal y pulmón) encontrándose metilaciones en todos ellos, pero principalmente en placenta. Los principales CpGs metilados diferencialmente en la placenta se asociaron al gen MEGF10 (multiple EGF like domains 10), un gen altamente expresado en el tejido cerebral que esta implicado en la función sináptica del cerebro postnatal y ademas se encontraron regiones metiladas diferencialmente asociadas a genes PCDH (protocadherine genes), los cuales se expresan en gran medida en el sistema nervioso durante su desarrollo. En las fortalezas del estudio se encuentra la superación de limitaciones que se darían en grupos humanos expuestos al cannabis como lo son: el momento, duración, dosis, frecuencia, el tipo y la via de administración. Por otro lado, el estudio muestra similitud a la realidad pues los comestibles de THC son consumidos por algunas embarazadas con el fin de mitigar nauseas

En Scheyer (2020), la exposición perinatal al THC mediante lactancia, aumenta la exploración social a costa de la discriminación entre estímulos sociales nuevos y familiares. Durante la primera prueba, si bien ambas ratas expresaron una mayor preferencia por la rata nueva al objeto nuevo, la descendencia expuesta al THC, según el tiempo que pasaron en los dos sitios, mostró una preferencia social más fuerte. En la tarea de memoria social, las ratas expuestas de forma simulada mostraron la preferencia esperada por una rata nueva sobre la rata familiar del primer período de prueba. Sin embargo, las ratas expuestas al THC perinatal (lactancia) no mostraron tal preferencia. La exposición perinatal al THC induce un déficit duradero de eCB-LTD en el PFC en la edad adulta. Se comprobó que el LTD mediado por mGlu2/3 es significativamente mayor en las ratas expuestas al THC que las no expuestas, en la PFC. Además, se comprueba que niveles elevados de 2-AG en la PFC restauran efectivamente el eCB-LTD en estas condiciones. La exposición perinatal a cannabinoides suprime la potenciación a largo plazo inducida por theta-burst (TBS-LTP) en el PFC de ratas macho adultas. En cuanto a los parámetros de excitabilidad, mediante un experimento más detallado con inyecciones de corriente se comprobó que en la progenie expuesta al THC los picos del potencial de acción disminuían, a comparación del grupo control. El potencial de membrana de reposo no cambió en ambos, sin embargo, la reobase (corriente mínima requerida para provocar un potencial de acción) se vio significativamente aumentada en la progenie expuesta al THC. En este trabajo no se observaron diferencias en el sexo de la progenie. Y si este estudio presenta alguna limitante, ésta se refiere al cálculo de la dosis de THC transferida mediante leche materna.

Tabla 1. Nómina de artículos seleccionados y sus principales resultados experimentales.

Autor (año de publicación)	Título	Especimen de estudio	Controles	Expuestos	Resultados
Tortoriello et al (2014)	<i>Miswiring the brain: D9-tetrahydrocannabinol disrupts cortical development by inducing an SCG10/stathmin-2 degradation pathway</i>	Ratas Wistar	6	7	Tras la exposición prenatal se analizan cortes histológicos de corteza cerebral en crías descendientes de hembras expuestas al THC donde se observa un aumento significativo de botones CBR1+ en el estrato radiado del subcampo CA1 del hipocampo, lo que sugiere una orientación errónea de las sinapsis como disminución de la depresión a largo plazo tras la estimulación de las colaterales de Shaffer lo que puede inducir modificaciones estructurales y funcionales del circuito cortical. Además, se observa una disminución de SCG10, proteína que regula el crecimiento y estabilidad de microtúbulos a nivel axonal.
Beggiato et al (2016)	<i>Lost-lasting alterations of hippocampal GABAergic neurotransmission in adults rats following perinatal Δ^9-THC exposure</i>	Ratas Wistar	5	5	Tras la exposición perinatal se analizan cortes histológicos de tejido cerebral en hipocampo de crías, encontrándose una disminución de la expresión del receptor CB1 como de la actividad Gabaérgica.
Bara et al (2018)	<i>Sex-dependent effects of in utero cannabinoid exposure on cortical function</i>	Ratas Wistar	6	4	Se analizó la descendencia adulta expuesta al WIN y THC intrauterino mediante cortes histológicos de las neuronas piramidales de la PCFm, demostrando que la eCB-LTD estuvo ausente en los machos expuestos al WIN y en los expuestos al THC, así como se observó mayor excitabilidad de capas profundas en las ratas expuestas al WIN independiente del sexo, y una disminución de la reobase en los machos expuestos al WIN. Además, mediante pruebas de comportamiento, se observó que los machos expuestos al WIN tuvieron menos interacción social en la edad adulta que las hembras.
Scheyer et al (2020)	Perinatal THC exposure via lactation inducing lasting alterations to social behavior and prefrontal cortex function in rats at adulthood	Ratas Wistar	23	18	Tras la exposición perinatal se analizan cortes histológicos de corteza prefrontal medial (PFCm) en descendencia adulta de hembras expuestas al THC, donde se encuentra un déficit duradero de eCB-LTD significativo en la capa 5 piramidal medial tras el protocolo Theta Burst

					Simulation (TBS) en la edad adulta, como un aumento en la mGlu2/3-LTD. Se observó también que el THC suprime la LTP en la edad adulta y disminuye la cantidad de picos de potencial de acción en las neuronas piramidales de capa profunda de la PFC, así como aumenta la reobase en la descendencia expuesta. Además, se muestran alteraciones en la categoría “enfoque social” y “memoria”.
Schrott et al (2020)	<i>Sperm DNA methylation altered THC and nicotine: Vulnerability of neurodevelopmental genes with bivalent chromatin</i>	Ratas Sprague Dawley	8	7	El esperma de las ratas expuestas al THC mostro 4 genes activos en el desarrollo neurológico y plasticidad sináptica que estaban hipometilación (Syt3, Lrrtm4, Nrnx1, Nrnx3) y 1 gen (Shank1) estaba hipermetilado de forma significativa en comparación a los controles. Al comparar con la base de Datos String se encuentra que 4 de estos genes esta asociados al autismo
Shorey-Kendrick et al (2023)	<i>Prenatal delta-9-tetrahydrocannabinol exposure is associated with changes in rhesus macaque DNA methylation enriched for autism genes</i>	Macaques Rhesus	5	5	Tras análisis de tejido cerebral fetal se encuentran los siguientes genes metilados: Cerebelo (SUPT3H, NSG1 y SLC12A8) y Corteza prefrontal (SUPT3H y LRRC28). Adicional a eso, se compara con base de datos SFARI y se encuentran 29 genes candidatos a autismo metilados en expuestos a THC con una p<0,05

4 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La exposición prenatal y perinatal al Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) y otros cannabinoides ha sido objeto de estudio en varios modelos animales, revelando una variedad de alteraciones neurobiológicas y comportamentales. En general, estos estudios destacan cómo la exposición temprana a cannabinoides puede inducir cambios duraderos en el desarrollo y la función cortical.

Alteraciones en la Neurotransmisión y Función Sináptica: Tortoriello et al. (2014) demostraron que la exposición prenatal al THC en ratas Wistar induce un aumento significativo de botones CBR1+ en el estrato radiado del subcampo CA1 del hipocampo, sugiriendo una orientación errónea de las sinapsis y una disminución de la depresión a largo plazo. Esto podría estar relacionado con modificaciones estructurales y funcionales del circuito cortical, ya que también se observó una disminución de SCG10, una proteína crucial para la estabilidad de los microtúbulos a nivel axonal.

Efectos en la Neurotransmisión GABAérgica: Por otro lado, Beggiato et al. (2016) encontraron que la exposición perinatal al THC produce una disminución en la expresión del receptor CB1 y la actividad GABAérgica en el hipocampo de ratas adultas. Estos resultados sugieren que la interferencia

temprana con el sistema endocannabinoide puede tener consecuencias duraderas en la neurotransmisión inhibitoria.

Diferencias Dependientes del Sexo: Bara et al. (2018) reportaron que los efectos de la exposición intrauterina a cannabinoides son dependientes del sexo. En particular, se observó que la eCB-LTD estuvo ausente en machos expuestos al THC, mientras que las hembras no presentaron este efecto. Además, los machos expuestos al THC mostraron menor interacción social en la edad adulta, indicando una posible vulnerabilidad específica de los machos a los efectos de los cannabinoides.

Alteraciones Comportamentales y Función de la Corteza Prefrontal: Scheyer et al. (2020) hallaron que la exposición perinatal al THC a través de la lactancia induce alteraciones duraderas en el comportamiento social y la función de la corteza prefrontal medial en la descendencia adulta. Se observó un déficit significativo de eCB-LTD en las neuronas piramidales de la capa 5, junto con un aumento en la mGlu2/3-LTD y supresión de la LTP, lo que podría explicar las alteraciones observadas en las categorías de “enfoque social” y “memoria”.

Efectos en la Metilación del ADN: Los estudios de Schrott et al. (2020) y Shorey-Kendrick et al. (2023) proporcionan evidencia de que la exposición al THC puede alterar la metilación del ADN en genes críticos para el desarrollo neurológico. En particular, Schrott et al. encontraron cambios en la metilación de genes asociados al autismo en ratas Sprague Dawley, mientras que Shorey-Kendrick et al. reportaron cambios similares en macacos rhesus, sugiriendo que los efectos epigenéticos de la exposición prenatal al THC podrían ser conservados a través de especies.

En conjunto, estos estudios subrayan la importancia de considerar los efectos a largo plazo de la exposición prenatal y perinatal a cannabinoides en el desarrollo neurológico. La alteración de la neurotransmisión, la función sináptica y la metilación de proteínas asociadas al ADN sugieren que el uso de cannabinoides durante el embarazo puede tener consecuencias duraderas en la descendencia, con implicaciones potenciales para el desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos. Estos hallazgos destacan la necesidad de proponer políticas de salud pública que adviertan sobre lo peligroso que es consumir cannabinoides durante el embarazo y la lactancia debido al daño neurológico que éstos provocan. Además, sugieren direcciones futuras para la investigación, incluyendo estudios longitudinales en humanos para confirmar estos efectos e indagar en profundidad los mecanismos moleculares y celulares subyacentes.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaramos no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

- Bara, A., Manduca, A., Bernabéu, A., Borsoi., M., Serviado, M., Lasalle, O., Murphy, M., Wager, J., Mackie, K., Pelissier, A., Trezza, V. & Manzoni, O. (2018). *Sex-dependent effects of in utero cannabinoid exposure on cortical function*. 11(7); 36234. <https://doi.org/10.7554/eLife.36234>
- Beggiato, S., Borelli, A., Tomasini, M., Morgano, L., Antonelli, T., Tanganelli, S., Cuomo, V., Ferraro, L. (2017). *Long-lasting alterations of hippocampal GABAergic neurotransmission in adult rats following perinatal Δ^9 -THC exposure*. *Neurobiol Learn Mem.* 139; 135-143. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.12.023>.
- Bernstein, B., Mikkelsen, T., Xie, X., Kamal, M., Huebert, D., Puño, J., Fry, B., Meissner, A., Wernig, M., Plath, K., Jaenisch, R., Wagschal, A., Fell, R., Schreiber, S. & Lander, E. (2006). *A Bivalent Chromatin Structure Marks Key Developmental Genes in Embryonic Stem Cells*. *Cell.* 125 (2); 315-326 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.041>
- Casavilca, S., Cancino, K., Jaramillo-Valverde, L. y Guio, H. (2019). *Epigenética: la relación del medio ambiente con el genoma y su influencia en la salud mental*. *Revista de Neuro-Psiquiatria.* 82(4); 266-273. <https://doi.org/10.20453/mp.v82i4.3648>
- Cayuelas, A. (2022). *Alteraciones producidas en el feto y en el niño por consumo de cannabis en la gestación y lactancia*. <http://dspace.umh.es/bitstream/11000/28347/1/Cayuelas%20Asensio%20Ana.pdf>
- Cazenave, A., Saavedra, W., Huerta, P., Mendoza, C., y Aguirre, C. (2017). *Consumo de marihuana en jóvenes universitarios: Percepción de los padres*. *Ciencia y Enfermería,* 23(1); 15-24. <https://doi.org/10.4067/S0717-95532017000100015>
- Corsi, D., Donelle, J., Sucha, E., Hawken, S., Hsu, H., El Chaâ, D., Bisnaire, L., Fell, D., Wen, S. & Walker, M. (2020). *Maternal cannabis use in pregnancy and child neurodevelopmental outcomes*. *Nature Medicine* 26; 1536-1540 <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1002-5>
- Díaz, M. (2023). *La postergación de la maternidad en Chile: entre autonomía y precariedad*. *Universum* 38 (2). 2023 38(2):591-616. https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-23762023000200591&script=sci_arttext
- Díaz, L. y Alonso, N. (2023). *Mecanismos de acción de los fitocannabinoides sobre el sistema endocannabinoide humano*. *Adicciones.* 34 (19) <https://cedro.sld.cu/index.php/adicciones/2023/paper/view/34/19>
- Fernández, E. & Núñez, L. (2022). *Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity and substance use disorders*. *Neurología.* 37(6); 459–465. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.12.004>
- Föster, J. y López, I. (2022). *Neurodesarrollo humano: un proceso de cambio continuo de un sistema abierto y sensible al contexto*. *Revista Clínica Las Condes.* 33(4); 338-346 <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2022.06.001>
- Ge, Z., Schatten, H., Zhang, Zhang, C. & Qing-Yuan, S. (2015). *Oocyte ageing and epigenetics*. *Society for Reproduction and Fertility* 149(3); 103–114. <https://doi.org/10.1530/REP-14-0242>

Guadamuz, J., Miranda, M. y Mora, N. (2022). *Actualización sobre neuroplasticidad cerebral*. Revista Médica Sinergia. 7 (6); 829. <https://doi.org/10.31434/rms.v7i6.829>

Haddaway, N. R., Page, M. J., Pritchard, C. C., & McGuinness, L. A. (2022). PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Systematic Reviews*, 18(2), e1230. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cl2.1230>

Hernández, S., Mulas, F. y Mattos, L. (2004). *Plasticidad neuronal funcional*. Revista de Neurología, 38(1); 58-68. <https://www.neurologia.com/38/Suplemento%201/10.33588/rn.38S1.2004073>

López, S., Córdoba D., & Albert, J. (2010). *Potenciación a largo plazo en la corteza humana*. Revista de Neurología, 51(6), 367-74. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4500910>

Sachs, M., Onodera, C., Blaschke, K., Ebata, K., Song, J. & Ramalho, M. (2013). *Bivalent chromatin marks developmental regulatory genes in the mouse embryonic germline in vivo*. *Cell reports*, 3(6); 1777–1784. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.04.032>

Scheyer, A., Borsoi, M., Pelissier, A. & Manzoni, O. (2020). *Perinatal THC exposure via lactation induces lasting alterations to social behavior and prefrontal cortex function in rats at adulthood*. *Neuropsychopharmacology*. 45(11); 1826-1833. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0716-x>

Schrott, R., Rajavel, M., Acharya, K., Huang, Z., Acharya, Ch., Hawkwy, A., Pippen, E., Lysterly, H., Levin, E. & Murphy, S. (2020). *Sperm DNA methylation altered by THC and nicotine: Vulnerability of neurodevelopmental genes with bivalent chromatin*. *Sci. Rep.* 10(1); 16022. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72783-0>

Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). (2023). Observatorio Chileno de Drogas. *Principales resultados del 15^a Estudio de Drogas en Población General*. <https://www.senda.gob.cl/senda-presenta-principales-resultados-del-15-estudio-de-drogas-en-poblacion-general/>

Shorey, L., Roberts, V., D'Mello, R., Sullivan, E., Murphy, S., Mccarty, O., Schust, D., Hedges, J., Mitchell, A., D'Terrobias, J., Easley, Ch., Spindel, E. & Lo, J. (2023). *Prenatal delta-9-tetrahydrocannabinol exposure is associated with changes in rhesus macaque DNA methylation enriched for autism genes*. *Clin. Epigenetics*. 15(1); 104 <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01519-4>

Tortoriello, G., Morris, C., Alpar, A., Fuzik, J., Shirran, S., Calvigioni, D., Keimpema, E., Botting, C., Reinecke, K., Herdegen, T., Courtney, M., Hurd, Y. & Harkany, T. (2014). *Miswiring the brain: Δ9-tetrahydrocannabinol disrupts cortical development by inducing an SCG10/stathmin-2 degradation pathway*. *The Embo Journal* 33(7);668-685. <https://doi.org/10.1002/embj.201386035>.

Verdejo, A. (2011). *Efectos neuropsicológicos del consumo de cannabis*. *Trastornos Adictivos*. 13 (3); 97-101

World Health Organization. *Cannabis*. Recuperado el 24 de mayo de 2024, de <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/alcohol-drugs-and-addictive-behaviours/drugs-psychoactive/cannabis>.