

CUESTIONES DE INTERÉS EN TORNO A LOS USOS TERAPÉUTICOS DEL CANNABIS

Dr. Luis F. Callado

Departamento de Farmacología (UPV/EHU) y Centro de Investigación Biomédica en
Red de Salud Mental (CIBERSAM)

En los últimos años se ha generado en la sociedad una gran expectación acerca de la posible utilidad terapéutica de ciertos compuestos derivados del cannabis. Este interés se ha visto reforzado por la reciente comercialización en nuestro país del primer medicamento cuyo principio activo lo constituyen dos compuestos cannabinoides. Además, diversas noticias aparecidas en los medios de comunicación han propiciado el debate entre aquellos que consideran esta planta una panacea universal para todos los males y quienes mantienen que el cannabis es una droga dañina en cualquiera de sus formas y por tanto se debe prohibir su uso tanto recreacional como terapéutico. Y todo ello por el hecho de que el cannabis, al contrario que otras sustancias naturales que también poseen un potencial uso terapéutico, lleva asociado el estigma de su consumo lúdico y su consideración como droga de abuso.

Este debate ha propiciado así mismo que las disposiciones legales de cada estado vayan cambiando progresivamente, tratando en la mayoría de los casos de adaptarse a las nuevas indicaciones terapéuticas de los derivados del cannabis. Así por ejemplo, en Holanda diversos pacientes afectados de enfermedades graves pueden adquirir marihuana en las farmacias de manera totalmente legal, con la única condición de presentar una receta médica. Del mismo modo, Canadá permite cultivar y consumir su propia marihuana a los pacientes terminales o a aquellos que sufren un dolor intenso debido a patologías como la esclerosis múltiple o la artrosis. En el extremo contrario, la Cámara Baja del Parlamento suizo rechazó, tras un intenso debate, una proposición de ley para legalizar el consumo del cannabis. Curiosamente, el Consejo de Estados suizo (Cámara Alta del Parlamento) se había pronunciado en Diciembre de 2001 a favor de esta misma propuesta.

Es precisamente en este contexto de debate social, e incluso legislativo, donde se hace más necesario que nunca analizar desde una perspectiva científica los datos clínicos existentes que nos permitan obtener evidencias acerca de los posibles beneficios de la utilización terapéutica del cannabis o sus derivados.

Cannabis vs cannabinoides

Una de las primeras nociones que han de quedar claras a la hora de abordar las posibles utilidades terapéuticas del cannabis, es que no nos encontramos ante una sola sustancia, sino ante diferentes componentes. Por ello, cuando hablamos de la utilidad terapéutica del cannabis debemos pensar que el objetivo final es la utilización no de la planta como tal, sino de los diferentes componentes de la misma.

La planta herbácea *cannabis sativa* se ha utilizado durante más de 4.000 años tanto por sus propiedades terapéuticas, como por sus efectos psicoactivos. Hasta la actualidad se han aislado e identificado cerca de 400 compuestos naturales provenientes del metabolismo de esta planta. De entre ellos, unos 60 presentan una estructura química de tipo cannabinoide. El principal producto psicoactivo de la planta del cáñamo es el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (en adelante THC) que fue aislado en 1964 por Gaoni y Mecholum. Este compuesto parece ser el responsable de la mayoría de las acciones farmacológicas producidas por el cannabis. Sin embargo, también existen en la propia planta otros cannabinoides naturales farmacológicamente activos como el cannabinalol o el cannabidiol, en el caso de este último prácticamente desprovisto además de propiedades psicoactivas.

Por otra parte, en los últimos años también se han sintetizado un gran número de nuevos compuestos sintéticos (WIN 55212-2, CP 55940, HU 210, JWH-015...) que son también capaces de activar el sistema cannabinoide endógeno.

Los cannabinoides ejercen sus acciones farmacológicas y fisiológicas a través de la activación de receptores específicos. Hasta el momento se han clonado dos subtipos de receptores para cannabinoides: el receptor CB₁ que se expresa principalmente en las células del sistema nervioso central, y el receptor CB₂ que ha sido encontrado fundamentalmente en células del sistema inmune. La identificación, localización y caracterización farmacológica de estos receptores específicos para los cannabinoides

planteó la necesidad de buscar sustancias endógenas, presentes por tanto en el propio cuerpo humano, que fueran capaces de activarlos. El primer cannabinoide endógeno descrito fue la anandamida. Este compuesto es una amida del ácido araquidónico. Posteriormente se ha aislado un segundo cannabinoide endógeno, el 2-araquidonil glicerol. En los últimos años se han descrito en el sistema nervioso central nuevos compuestos que activarían los receptores cannabinoides, como por ejemplo la virodamina, la N-arquinodoildopamina o la docosatetraeniletanolamida. Todos estos datos han evidenciado la existencia de un sistema cannabinoide endógeno cuyo papel fisiológico en el organismo está siendo estudiado minuciosamente. Así, este sistema cannabinoide endógeno podría estar implicado en la regulación de la coordinación motora, el aprendizaje y la memoria, el control de las emociones, el desarrollo neuronal, el control de la transmisión de los impulsos dolorosos e incluso en la mediación de diferentes procesos en los sistemas cardiovascular e inmunológico. También sabemos hoy en día que las concentraciones de los cannabinoides endógenos se ven alteradas durante el curso de diferentes enfermedades. El reto actual es saber si aumentando o disminuyendo esas concentraciones somos capaces de mejorar el tratamiento de dichas patologías.

Potencial terapéutico del cannabis y sus derivados

La posibilidad de utilizar el cannabis con fines terapéuticos no es una idea nueva, dado que esta sustancia ha sido utilizada con intenciones curativas desde hace miles de años. El testimonio más antiguo del que disponemos acerca de la posible utilización terapéutica del cannabis se remonta al año 2737 a. de C., en el que se menciona esta sustancia en un compendio de medicina china, el herbario del emperador Shen-Nung. Siglos después, los médicos griegos Dioscórides y Galeno se refieren al cannabis como sustancia medicinal, en relación con el tratamiento de la otitis y algunas alteraciones gastrointestinales. En la era moderna, la utilización terapéutica del cannabis se introduce en Inglaterra en 1839 gracias al cirujano irlandés O'Shaughnessy quien en su tratado recomienda emplearlo en pacientes aquejados de rabia, cólera, tétanos y convulsiones infantiles. Durante la segunda mitad del siglo XIX, varios de los más prominentes médicos de Europa y Norteamérica recomendaban el uso de extractos de *Cannabis indica* para la prevención y el tratamiento sintomático de la migraña. Así, el cannabis fue incluido en las principales farmacopeas británicas y americanas. Sin embargo, en los

años posteriores se empezó a extender la percepción del cannabis como una droga de abuso, hasta que en 1937 la marihuana se consideró ilegal en los Estados Unidos mediante la promulgación de la “Marihuana Tax Act”, a pesar de la oposición de la Asociación Médica Americana. Siguiendo esta política prohibicionista, las preparaciones derivadas del cannabis fueron eliminadas de la farmacopea británica en 1932, de la de los Estados Unidos en 1941, y de la francesa en 1953. A pesar de ello el cannabis ha seguido siendo un componente importante de la medicina indígena en países como la India.

La controversia respecto a la posible utilidad terapéutica del cannabis o sus derivados se basa principalmente en dos cuestiones. Por una parte, en la mayoría de las legislaciones el cannabis está considerado como una droga de abuso. Este estigma hace que se presuponga su peligrosidad para la salud, negando de principio su utilización en cualquier circunstancia independientemente de sus posibles beneficios terapéuticos. Así, se antepondría la posible peligrosidad social derivada de la liberalización de su uso a los posibles beneficios terapéuticos de los que se podrían beneficiar algunos pacientes. La segunda cuestión por el contrario es la existencia de un eficaz arsenal terapéutico para el tratamiento de las patologías para las que podrían estar indicados el cannabis o sus derivados. Este hecho haría innecesaria la utilización de estas nuevas sustancias que además, y uniéndolo a la primera cuestión, no dejan de ser peligrosas para la salud. En este sentido, es importante que el abordaje sobre el interés del empleo de derivados del cannabis en determinadas patologías se afronte al margen de prejuicios en uno u otro sentido que puedan introducir algún tipo de sesgo en las conclusiones. Por ello en este apartado se van a tratar de exponer los datos obtenidos de ensayos clínicos realizados con cannabinoides, y las evidencias científicas que avalan o ponen en cuestión la utilidad terapéutica real de los compuestos cannabinoides.

Tratamiento del dolor

Diversas preparaciones conteniendo cannabis han sido usadas desde hace miles de años para el alivio del dolor. Hoy en día sabemos que este efecto se debe a que los derivados del cannabis son capaces de bloquear o inhibir la transmisión del impulso nervioso a varios niveles. Esta actividad farmacológica parece ejercerse a través de la activación de receptores CB₁ a nivel del cerebro, la médula espinal y las neuronas

sensoriales periféricas. Este dato sería consistente con las altas densidades de receptores CB₁ presentes sobre las aferencias nociceptoras primarias, particularmente a nivel de la médula espinal dorsal. Por su parte, los receptores CB₂ periféricos podrían estar implicados en el control del dolor inflamatorio.

Actualmente, en el tratamiento del dolor agudo en humanos se utilizan principalmente dos grupos de fármacos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los opiáceos. Estos fármacos han demostrado ser muy eficaces y relativamente seguros a las dosis adecuadas, además de tener un costo reducido. Sin embargo los problemas clínicos se presentan en el tratamiento del dolor crónico, principalmente el dolor derivado de procesos cancerosos, y el dolor neuropático. Por ello no es de extrañar que la vuelta a la actualidad de las posibles utilidades terapéuticas del cannabis haya hecho que cientos de pacientes aquejados de dolores crónicos requieran más información acerca de la posible eficacia de este producto en el alivio de su situación. En este sentido, un estudio realizado entre pacientes que presentaban dolor crónico no canceroso ha demostrado que al menos un 15% de ellos había utilizado alguna vez cannabis para aliviar su dolor, y que incluso un 10% de estos pacientes usaba habitualmente cannabis con fines analgésicos.

En los procesos cancerosos es habitual la utilización de fármacos opiáceos para el tratamiento del dolor. Sin embargo, el uso continuado de opiáceos supone la aparición de un fenómeno de tolerancia y la necesidad de incrementar sus dosis hasta niveles excesivos para mantener el efecto analgésico. Ello conlleva la aparición de numerosos efectos adversos que además de molestos pueden ser incluso peligrosos para la vida del paciente. En este contexto se pensó que las propiedades analgésicas del cannabis y sus derivados podrían ser de utilidad para aliviar el dolor de los pacientes cancerosos. Sin embargo, la realidad es que la mayoría de los ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de los cannabinoides en el dolor canceroso han obtenido resultados poco halagüeños. El grado de analgesia que se puede obtener con una única dosis de THC es equivalente al que se consigue con una dosis de 60 mg. de codeína, algo realmente pobre en comparación con la eficacia de otros analgésicos. Y la posibilidad de incrementar la dosis de cannabinoides para incrementar su efecto analgésico, conllevaría un aumento de la probabilidad de aparición de efectos adversos, lo que nos retrotraería al mismo problema comentado anteriormente para el uso de opiáceos.

Sin embargo, es precisamente en la similitud en los problemas que plantea el aumento de las dosis de opiáceos o de cannabinoides para conseguir una mayor eficacia analgésica donde puede residir parte de la solución a este problema. Es conocido que los opiáceos y los cannabinoides presentan numerosos efectos farmacológicos comunes. Además, se ha demostrado que ambos compuestos producen su efecto analgésico a través de un mecanismo similar, que bloquea tanto en el cerebro como en la médula espinal la liberación de neurotransmisores implicados en la transmisión del dolor. A partir de ahí, la búsqueda de una mejor estrategia analgésica llevó al descubrimiento de que el THC aumenta la potencia analgésica de diversos opiáceos. Asimismo, se ha determinado también que parte del efecto analgésico del THC está mediado por receptores opioides, indicando una clara conexión entre los sistemas cannabinoide y opiáceo en la modulación de la percepción del dolor. Esta conexión se confirmaría por el hecho de que los opiáceos son capaces también de potenciar el efecto analgésico inducido por el THC. Por otra parte, este efecto sinérgico entre los compuestos opiáceos y los cannabinoides no solo se produce de manera aguda, sino que persiste tras la administración crónica de los mismos. Todos estos datos avalarían la posibilidad de combinar dosis bajas de opiáceos y cannabinoides en el tratamiento del dolor canceroso. Esta combinación permitiría conseguir una mayor eficacia analgésica sin necesidad de alcanzar dosis elevadas de ninguno de ambos productos, lo que conllevaría un menor riesgo de aparición de efectos secundarios indeseables que pusieran en peligro la vida del paciente.

El dolor neuropático supone una manifestación de un trastorno en las vías de transmisión sensorial del dolor producido por diversas causas: neuropatía postherpética, neuralgia del trigémino, etc. En este tipo de dolor los analgésicos clásicos han demostrado una pobre o nula eficacia. Por el contrario, se ha descrito que los cannabinoides son capaces de aliviar potentemente las dos principales manifestaciones del dolor neuropático: la alodinia (dolor originado por estímulos no-dolorosos), y la hiperalgesia (aumento de la sensibilidad a los estímulos dolorosos). Este hecho se podría deber a que los cannabinoides actúan principalmente inhibiendo o liberando una serie de moduladores desde las neuronas y/o tejidos no neuronales. Por ello, su efecto analgésico sería más rápido e intenso en tejidos lesionados o inflamados donde dichos moduladores se encontrarían en cantidades mucho mayores que en el tejido sano.

Estímulo del apetito

La búsqueda de herramientas terapéuticas que aumenten el apetito se ha visto impulsada en los últimos años por el importante aumento de la prevalencia de enfermedades como la anorexia nerviosa o el SIDA. En este contexto, se ha dirigido la atención hacia el cannabis, puesto que su capacidad para estimular el apetito es bien conocida. A pesar de ello, el intento de incrementar el apetito mediante la administración de THC en pacientes diagnosticados de anorexia nerviosa no ha resultado exitoso hasta el momento. Por el contrario, el THC sí parece ser eficaz para incrementar el apetito y aumentar el peso en pacientes con SIDA y en pacientes con cáncer avanzado.

Antiemético

El vómito es un proceso complejo que está mediado por diferentes mecanismos y que puede ser consecuencia de numerosos procesos patológicos. La base para el empleo de fármacos específicos en el tratamiento y la prevención del vómito se encuentra en los conocimientos de las funciones que desempeñan diferentes transmisores, principalmente la dopamina y la serotonina, como mediadores de las señales eméticas. Sin embargo, los fármacos antieméticos de los que disponemos en la actualidad, a pesar de ser indudablemente efectivos en algunas situaciones, no son capaces de prevenir o atajar la aparición de vómitos en todas las ocasiones. Así, existen al menos dos procesos en los que el vómito representa una complicación importante, que es solo parcialmente resuelta por los antieméticos clásicos. Estos dos procesos son la quimioterapia en pacientes cancerosos y el SIDA.

El vómito es el efecto secundario más frecuente de los fármacos citotóxicos empleados en el tratamiento de pacientes cancerosos. Su intensidad depende de factores relacionados tanto con el tratamiento (tipo de fármaco, dosis, combinación de fármacos...) como con el propio paciente (edad, sexo...). Este efecto secundario, además de las propias molestias que origina al paciente puede ser el causante de la aparición de lesiones mecánicas en la mucosa o de alteraciones hidroeléctricas. Así mismo el vómito postquimioterapia es en muchos casos la razón del abandono del tratamiento por parte del paciente con las graves consecuencias que ello acarrea. Durante años, el tratamiento

más eficaz para el tratamiento de este tipo de vómitos ha consistido en la asociación de antagonistas de receptores serotoninérgicos, como el ondansetrón, con corticoesteroides como la dexametasona. Sin embargo, este tratamiento conlleva en muchos casos la aparición de efectos secundarios (estreñimiento, cefaleas...), no controla los vómitos anticipatorios ni los diferidos y es muy caro. Es en este contexto en el que la posible utilización del cannabis y sus derivados para el control de los vómitos inducidos por la quimioterapia cobra especial interés.

Una revisión sistemática de los diferentes ensayos clínicos realizados hasta el momento ha evidenciado que los cannabinoides presentan una eficacia ligeramente superior que los antieméticos clásicos en el tratamiento de los vómitos inducidos por quimioterapia. Además, el cannabidiol ha mostrado también eficacia antinauseosa en modelos experimentales de náusea en animales. Finalmente, la administración simultánea de THC y cannabidiol, junto al antiemético habitual ha mejorado la respuesta en pacientes oncológicos.

Antiespástico

La espasticidad es un fenómeno complejo caracterizado por músculos tensos o rígidos y reflejos tendinosos profundos exagerados que interfieren con la actividad muscular, la marcha, el movimiento o el lenguaje. Esta alteración generalmente resulta de daños en el área motora del cerebro, que es la porción de la corteza cerebral que controla el movimiento voluntario, aunque también puede aparecer asociada a otras patologías como la esclerosis múltiple. Los tratamientos existentes en la actualidad a menudo proporcionan un escaso alivio y pueden estar limitados por su toxicidad. Como consecuencia de ello, algunos pacientes han optado por experimentar con terapias alternativas, incluyendo el uso de cannabis.

En diferentes modelos de esclerosis múltiple se ha demostrado que la espasticidad estaría controlada por el sistema cannabinoide endógeno. En este sentido, la activación de los receptores CB₁ por parte de los cannabinoides podría tener un efecto beneficioso en la inhibición de la espasticidad. Varios estudios clínicos realizados en pacientes con esclerosis múltiple han sugerido que la administración oral de THC en estos pacientes reduciría la intensidad de varios signos y síntomas de la enfermedad. En particular, se reducirían la espasticidad, la rigidez y el temblor, y se mejorarían la capacidad de andar

y la de escribir. Además, se ha demostrado que la inhibición de la degradación de los cannabinoides endógenos produce también un potente efecto antiespástico. Por tanto, los compuestos que inhiben esta degradación serían candidatos ideales para su utilización como antiespásticos, pues además de su eficacia clínica en la reducción de la espasticidad, no activarían directamente los receptores CB₁ por lo que carecerían de efectos psicoactivos.

Tratamiento del Glaucoma

El glaucoma es un síndrome ocular que engloba a distintos procesos patológicos que se caracterizan principalmente por un aumento de la presión intraocular. Esta hipertensión ocular puede conducir a un daño irreversible del nervio óptico y a la ceguera. Diversos estudios han demostrado que tanto el cannabis como varios de sus derivados son capaces de reducir la presión intraocular en pacientes con glaucoma. Más aun, se ha descrito que el cannabinoide sintético WIN55212-2, aplicado tópicamente en el ojo, disminuye la presión intraocular en glaucomas humanos resistentes a los tratamientos convencionales.

Neuroprotección

Diversos estudios apuntan que los cannabinoides podrían tener propiedades neuroprotectoras enlenteciendo la progresión de varias enfermedades neurodegenerativas. En este sentido se ha descrito una pérdida de receptores CB₁ en el núcleo estriado, asociada con el inicio de los síntomas de la enfermedad de Huntington. Sin embargo, se ha visto que la activación de los receptores restantes por parte de cannabinoides endógenos podría limitar el desarrollo de la enfermedad. Del mismo modo, se ha demostrado que la activación del sistema cannabinoide endógeno puede tener efectos neuroprotectores frente a enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central como la encefalomiелitis o la uveítis alérgica. Por otra parte, aunque no existen evidencias sobre la posible utilidad terapéutica del cannabis y sus derivados en la epilepsia, si que se ha visto que la administración oral de THC puede hacer desaparecer los tics que aparecen el síndrome de Tourette. Finalmente, existen también evidencias experimentales de un efecto neuroprotector de los cannabinoides en modelos experimentales de isquemia y traumatismo cerebral. Aunque la mayoría de estos efectos

experimentales neuroprotectores parecen ser mediados por el THC, no se puede descartar la contribución de otros cannabinoides como por ejemplo el cannabidiol, que ha demostrado tener propiedades antioxidantes. En este sentido, los ensayos clínicos con el dexamabinol (un cannabinoide sintético sin efecto psicoactivo) han mostrado resultados preliminares positivos respecto a su utilidad en la prevención del daño neuronal tras un traumatismo craneoencefálico.

Antitumoral

Se ha demostrado que diversos cannabinoides tanto vegetales como sintéticos presentan efectos antiproliferativos sobre diversos tipos de células tumorales en cultivo. Además la administración de cannabinoides frena también el crecimiento de varios tipos de tumores en modelos animales.

Un ensayo clínico en fase I realizado para evaluar el efecto de la administración intracraneal de THC en pacientes con glioblastoma multiforme demostró una disminución de la proliferación de las células neoplásicas en dos de los pacientes estudiados.

Otras aplicaciones terapéuticas

A parte de las comentadas anteriormente, en la actualidad se encuentran en estudio un importante número de posibles utilidades terapéuticas del cannabis y sus derivados. Por ejemplo, la activación de los receptores CB₁ por parte del compuesto cannabinoide sintético WIN 55212-2 ha demostrado producir un interesante efecto antitusígeno. Por otra parte, el cannabis administrado en aerosol produciría un importante efecto broncodilatador en pacientes asmáticos. Además, esta vía de administración evitaría los efectos perjudiciales para los pulmones que provoca el cannabis fumado.

Por el contrario, el bloqueo de los receptores cannabinoides CB₁ está siendo investigado en la actualidad como una posible estrategia en la prevención de la obesidad, y en el tratamiento de la adicción a diversas drogas de abuso (tabaco, cocaína, heroína...).

Efectos adversos

La utilización terapéutica de cannabinoides puede producir, como ocurre con el resto de medicamentos, la aparición de diversos efectos secundarios en el paciente. Los efectos adversos más frecuentemente observados en los diferentes ensayos clínicos realizados con compuestos cannabinoides incluyen mareos, fatiga, sequedad de boca, debilidad muscular, dolor muscular y palpitaciones. Con menor frecuencia también se ha descrito la aparición de desorientación, sensación de embriaguez, alteraciones de la memoria y la capacidad de concentración, temblores, descoordinación motora, náuseas, hipotensión, estreñimiento, visión borrosa, disforia, ansiedad, depresión, paranoia y alucinaciones.

Es también resaltable el hecho de que existen evidencias de que se desarrolla tolerancia mucho más rápidamente a los efectos adversos de los cannabinoides que a sus efectos terapéuticos

Diversos estudios han apuntado que los consumidores crónicos de cannabis no padecen un cuadro de abstinencia con sintomatología severa tras el cese del consumo. Esto ha hecho que el propio DSM-IV no incluyera el síndrome de abstinencia a cannabis por las dudas acerca de su significación clínica. Sin embargo, parece claro que las personas que abandonan el uso del cannabis sufren una serie de síntomas que definen el cuadro de abstinencia a cannabis. Los síntomas que aparecen más frecuentemente son disforia, ansiedad, inquietud, irritabilidad, rabia y agresividad, dificultad para dormir con sueños extraños y pérdida de apetito y peso. Otros síntomas menos frecuentes o equívocos son sudoración, temblor, náuseas, dolor abdominal, escalofríos y estado de ánimo depresivo. Se suele manifestar sobre todo durante los dos primeros días, alcanzando su máxima intensidad entre el tercer y el sexto día, y suele desaparecer a las dos semanas. Algunos trastornos como la irritabilidad o los problemas del sueño pueden tardar hasta un mes en resolverse. El carácter lipofílico de los principales componentes psicoactivos del cannabis provoca que estos se acumulen en el tejido graso del individuo, de donde se van liberando de manera lenta lo que provoca que este síndrome de abstinencia sea de intensidad leve. Además, la severidad de los síntomas parece depender de la dosis consumida, la frecuencia de consumo y la duración del uso. Todavía queda por aclarar si el consumo crónico de medicamentos que contienen diferentes compuestos cannabinoides puede provocar o no fenómenos

adictivos que pudieran provocar tras el cese de su administración un síndrome de abstinencia similar al que ocurre tras el consumo de la planta.

Por otra parte, la toxicidad aguda del cannabis es muy baja, y no se han descrito fallecimientos por sobredosis. De hecho la dosis letal 50 (dosis que produce el 50% de mortalidad en roedores) del THC es extremadamente alta en comparación con otras drogas de abuso.

Medicamentos derivados del cannabis comercializados actualmente

El primer compuesto cannabinoide comercializado con fines terapéuticos fue la nabilona (Cesamet[®]), un análogo sintético del THC, que fue autorizado en 1981, y aprobado por la FDA estadounidense en 1985 para el tratamiento de las náuseas y los vómitos secundarios al tratamiento con quimioterapia. Posteriormente, también se aprobó su utilización para el tratamiento de la anorexia y la pérdida de peso en pacientes con SIDA. Desde el año 2001 este compuesto se puede obtener en España como medicamento extranjero a través de los Servicios de Farmacia hospitalarios.

En 1985, el propio THC, comercializado bajo el nombre de dronabinol (Marinol[®]), fue también aprobado en Canadá y Estados Unidos como antiemético para el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia antineoplásica. En 1992 fue también autorizado en varios países para tratar la anorexia/caquexia en pacientes con SIDA o cáncer terminal. Este medicamento no está todavía autorizado para su comercialización en España.

Más recientemente se ha comercializado el medicamento Sativex[®], que es una mezcla de THC y cannabidiol, otro cannabinoide derivado también de la planta pero que carece de efectos psicoactivos. El Sativex[®] fue inicialmente aprobado en Canadá en 2005 para el tratamiento de la espasticidad debida a esclerosis múltiple, y actualmente se puede prescribir también en dicho país para el tratamiento del dolor canceroso y del dolor neuropático. En España, la comercialización de Sativex[®] fue aprobada en 2010 por la Agencia del Medicamento exclusivamente como tratamiento adicional para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos anti

espásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento. Su administración como spray bucal y el hecho de contener un 50% de cannabidiol parece reducir la aparición de efectos adversos neuropsiquiátricos en relación con otros medicamentos cannabinoides. Hasta el momento los principales problemas asociados a su uso hacen referencia a la aparición de náuseas, mareos y cansancio generalizado en algunos de los pacientes.

En el extremo opuesto se encuentra el rimonabant, un antagonista cannabinoide sintético que se une a los receptores CB₁ e impide la activación de estos por los cannabinoides endógenos. Este fármaco fue autorizado en España en 2006 bajo el nombre comercial de Acomplia[®] para el tratamiento de pacientes obesos con factores de riesgo asociados, como la diabetes tipo 2 o la dislipemia, en combinación con una dieta y la realización de ejercicio físico. Sin embargo, en Octubre de 2008 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios suspendió cautelarmente su comercialización ante la aparición de varios estudios que alertaban de que la administración diaria de rimonabant incrementa el riesgo de aparición de reacciones adversas graves de tipo psiquiátrico, e incluso aumenta el riesgo de suicidio.

Conclusiones

Los datos científicos avalan que la utilización del cannabis y sus derivados debe ser tratada como una alternativa terapéutica más al margen de prejuicios relacionados con el consumo lúdico de esta sustancia. No debemos olvidar que en la mayoría de los casos el futuro del uso terapéutico de los cannabinoides parece ir ligado a la utilización de compuestos, dosis y vías de administración que poco tienen que ver con el consumo recreativo de la planta del cannabis. Por ello, la decisión final para su aplicación en un determinado paciente debe depender exclusivamente de los mismos criterios médicos que rigen para la administración de cualquier otro fármaco, es decir la relación entre riesgo y beneficio para cada paciente.

La apuesta de futuro pasa por el desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas para manipular el sistema cannabinoide endógeno minimizando la aparición de efectos adversos. Del mismo modo, el desarrollo de nuevas vías de administración para los

compuestos cannabinoides (inhalada en aerosol, rectal, sublingual, transdérmica...) asegurarían por una parte una absorción mayor y más rápida que la que se consigue actualmente por vía oral, y evitarían además los efectos perjudiciales que para el paciente supone el consumo de cannabis fumado.

Bibliografía

- Amar B.A. “Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential”. *Journal of Ethnopharmacology* 105: 1-25 (2006)
- Baker D., Pryce G., Giovannoni G., Thompson A.J. “The therapeutic potential of cannabis”. *The Lancet Neurology* 2: 291-298 (2003).
- Barturen F. “Farmacología e interés terapéutico del cannabis y sus derivados”, en: *Derivados del cannabis: ¿drogas o medicamentos?*, Meana J.J. y Pantoja L. (Eds.). Instituto Deusto de Drogodependencias, Bilbao, pp. 111-146 (1998).
- Callado L.F. “Utilización terapéutica del cannabis”, en: *Cannabis: salud, legislación y políticas de intervención*, Arana X. y Markez I. (Eds.). Editorial Dykinson, Madrid, pp 73-90 (2006).
- Callado L.F., Pomposo I., Garibi J. “Rimonabant”, en: *Tratado de Psicofarmacología: bases y aplicación clínica*, Salazar M.; Peralta C. y Pastor F.J. (Eds.). Editorial Médica Panamericana, Madrid, pp 419-421 (2009).
- Callado L.F., Meana J.J., Grau L., Gonzalvo B. “Cannabis”, en: *Manual de Trastornos adictivos*, 2ª edición, Bobes J.; Casas M. y Gutierrez M. (Eds.). Enfoque Editorial, Madrid, pp 440-447 (2011).
- Campell F.A., Tramèr M.R., Carroll D., Reynolds D.J., Moore R.A., McQuay H.J. “Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review”. *British Medical Journal* 323: 13-16 (2001).
- Duran M., Laporte J.R., Capellà D. “Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del Cannabis y el sistema cannabinoide”. *Medicina Clínica* 122: 390-398 (2004).
- Guzmán M. “Cannabinoids: potential anticancer agents”. *Nature Review Cancer* 3: 745-755 (2003).

- Hall W. y Solowij N. “Adverse effects of cannabis”. *The Lancet* 352: 1611-1616 (1998).
- Pertwee R:G: “Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines”. *British Journal of Pharmacology* 156: 397-411 (2009).
- Piomelli D., Giuffrida A., Calignano A., Rodríguez de Fonseca F. “The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs”. *Trends in Pharmacological Sciences* 21: 218-224 (2000).
- Ramos, J.A., Fernández-Ruiz, J. y Guzmán M. (Coordinadores). “Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides”. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (2009). <http://www.ucm.es/info/seic-web/documentos/actualizacioncannab.pdf>
- Seely K.A., Prather P.L., James L.P., Moran J.H. “Marijuana-based drugs: Innovative therapeutics or designer drugs of abuse”. *Molecular Interventions* 11: 36-51 (2011).
- Tramèr M.R., Carroll D., Campbell F.A., Reynolds D.J.M., Moore R.A., McQuay H.J. “Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review”. *British Medical Journal* 323: 1-8 (2001).
- Voelker, R. “NIH panel says more study is needed to assess marijuana’s medical use”. *Journal of the American Medical Association* 277: 867-868 (1997).