

Usos terapéuticos del cannabis

C. Monsalve Maestro y C. Gomar Sancho

Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínic. Barcelona. España.

El cannabis se ha consumido en muchas sociedades occidentales desde hace siglos. A partir de los años sesenta se extendió su consumo y en la actualidad es la droga ilegal más consumida en las sociedades desarrolladas¹. El debate sobre si está justificado seguir prohibiendo el consumo de cannabis ha polarizado la opinión respecto a la gravedad de sus efectos perjudiciales para la salud^{2,3}. El cannabis tiene una historia médica de más de 5.000 años. Sin embargo, a principios del siglo XX comenzó a abandonarse su uso debido a la síntesis de compuestos más eficaces. Entre los años 1840 y 1900 se publicaron más de 100 artículos en revistas médicas americanas y europeas sobre los usos terapéuticos de una planta denominada cannabis *sativa* también conocida como marihuana. Se recomendó su utilización como estimulante del apetito, relajante muscular, analgésico, hipnótico y anticonvulsivante. Más tarde, Sir William Osler indicó su uso como el medio más eficaz para combatir la migraña⁴.

En la actualidad, el cannabis se encuentra clasificado dentro de las sustancias del grupo 1 de la DEA (Drug Enforcement Administration), junto con la heroína, el LSD y otras drogas de abuso. En 1972, la Organización Nacional para la Reforma de la Ley sobre Marihuana y, posteriormente, los médicos dedicados al tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) solicitaron su desclasificación en el grupo 1 y su reclasificación en el grupo 2 para poder ser administrada bajo prescripción médica, solicitud que fue denegada⁵.

Durante estos últimos años ha ido creciendo el interés por su aspecto terapéutico y son numerosas las publicaciones en prestigiosas revistas médicas que solicitan la reclasificación del cannabis como sustancia que pueda ser administrada bajo prescripción médica, para poder realizar estudios serios que permitan saber qué lugar ocupa en el tratamiento. Mientras tanto, es sabido que el cannabis se utiliza de forma ilegal para tratar las náuseas y los vómitos de los pacientes que reciben quimioterapia, que se usa para tratar el glaucoma, para mejorar la espasticidad en pacientes afectados de esclerosis múltiple y para tratar el síndrome consuntivo de los pacientes con sida. Otras indicaciones son el tratamiento de la migraña, el dolor del miembro fantasma y los dolores crónicos

de variado origen. Cabe esperar que en los próximos años este interesante y acalorado debate se resuelva a favor de la despenalización para poder explorar todas las posibilidades terapéuticas de una sustancia con 5.000 años de historia. En Cataluña, aunque no en el resto de España, recientemente se ha aprobado la prescripción de cannabis para 4 indicaciones: tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia, dolor y espasticidad de la esclerosis múltiple, dolor neuropático y crónico que no responde a otras terapias y el síndrome consuntivo del sida^{6,7}.

BOTÁNICA Y QUÍMICA

Los preparados de cannabis proceden mayoritariamente de la planta hembra de la cannabis *sativa* y su principal constituyente psicoactivo es el δ -9- tetrahidrocannabinol (THC). El contenido de THC es máximo en las flores de la parte alta de la planta y va disminuyendo en las hojas, los tallos y las semillas⁷. Se han identificado otros 60 cannabinoides y 200 compuestos químicos en la planta cannabis *sativa* (tabla I). Estos compuestos se han encontrado en concentraciones pequeñas y tienen mínima o nula psicoactividad, aunque sí tienen actividad química y podrían contribuir a los problemas médicos que se asocian al consumo tanto agudo como crónico de estas sustancias.

El cannabis se puede fumar en forma de "porro", que tiene el tamaño de un cigarrillo, o en una pipa de agua, a la que se añade tabaco para favorecer la combustión. La forma típica de fumar es realizar una inhalación profunda y aguantar la respiración para favorecer al máximo la absorción del THC a través de los pulmones. Otra vía de administración es la oral.

El THC se absorbe bien cuando es inhalado. La administración oral produce una absorción más errática. Uno de sus metabolitos, el 11-hidroxi-delta-9-THC, produce actividad psicomimética, pero la cantidad es muy pequeña cuando la marihuana es fumada. Los efectos sobre el organismo se producen de forma rápida y alcanzan su pico a la media hora de su inhalación. El THC es lipofílico y tiende a acumularse en el tejido graso, por lo que su eliminación es muy lenta⁸.

Fumar marihuana produce un aumento de la frecuencia cardíaca de un 20-25% a los pocos minutos y este efecto se mantiene hasta 3 horas después⁷. El cannabis produce hipotensión ortostática en dosis altas y cambios en el electrocardiograma consistentes en alteraciones del segmento ST y de la onda T, así como extrasístoles ventriculares aislados. Estos efectos son insignificantes desde el punto de vista clínico y no tienen trascendencia en adultos sanos. Sin embargo, en personas con una cardiopatía preexistente podría dar lugar a una descompensación de ésta³.

No se ha confirmado ningún caso mortal atribuible al consumo de cannabis, por lo que se considera que la toxicidad de los cannabinoides es baja⁶.

TABLA I Cannabinoides identificados en la marihuana

Grupo de cannabinoide	N.º de variantes cannabinoides en cada grupo
Δ 9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC)	9
Δ 8-tetrahidrocannabinol (Δ 8-THC)	2
Cannabicromene (CBC)	5
Cannabiciolol (CBL)	3
Cannabidiol (CBD)	7
Cannabielsoin (CBE)	5
Cannabigerol (CBG)	6
Cannabiniolol (CBND)	2
Cannabinol (CBN)	7
Cannabitriol (CBT)	9
Miscelánea	11

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS CANNABINOIDES

Estudios farmacológicos sugirieron que el THC actuaba sobre un receptor específico⁹. La primera evidencia de la existencia de un receptor fue posible gracias a la síntesis de un potente cannabinoide bicíclico, CP-55940¹⁰. Los receptores neuronales o CB1 se clonaron en la rata en 1990 e inmediatamente después en humanos¹¹. Este receptor mostraba una alta afinidad y selectividad para los cannabinoides y parece ser el causante de los efectos sobre el sistema nervioso central. Los efectos sobre la memoria y los aspectos cognitivos orientan hacia la localización de estos receptores en el hipocampo y el córtex. El hipocampo almacena la memoria y codifica la información sensorial. Sin embargo, también se han detectado estos receptores en los macrófagos esplénicos, denominados CB2, cuyo papel se desconoce¹¹. El descubrimiento de los receptores condujo a la búsqueda de cannabinoides endógenos, como la anandamida¹². La anandamida produce efectos parecidos al THC, como antinocicepción, catalepsia, hipomotilidad e hipotermia, e inhibe la adenilciclasa y los canales tipo N del calcio, pero es menos potente y tiene menor duración que el THC¹³. Posteriormente se descubrió que un antagonista de los cannabinoides, el SR 141716^a, tenía gran afinidad por los receptores CB1 y antagonizaba la inhibición de la adenilciclasa mediada por los cannabinoides¹⁴.

A la vista de todos estos resultados puede postularse que el sistema neuroquímico cannabinoide existe, pero su función todavía no se ha esclarecido. También es conocido que los cannabinoides ejercen su acción sobre otros neurotransmisores. Los resultados de diferentes estudios sugieren que varios neurotransmisores y neuromoduladores tienen un papel importante en la neurofarmacología de los cannabinoides. Estas sustancias son la acetilcolina, la dopamina, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), la histamina, la 5-hidroxitriptamina, la noradrenalina, los opiáceos endógenos y las prostaglandinas¹⁵.

En conclusión, la existencia de un receptor y de su ligando endógeno, con sus vías de síntesis y degradación, sugiere la presencia de todo un sistema neuroquímico que necesitará de futuras investigaciones para establecer su papel fisiológico en el sistema nervioso central.

EL CANNABIS COMO TRATAMIENTO

En los últimos años ha habido gran interés en el cannabis como agente terapéutico. Hay 2 derivados sintéticos comercializados para su uso terapéutico: el dronabinol y la nabilona. Ambos se absorben bien por vía oral. Las indicaciones más evaluadas son las siguientes:

Tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia

En la actualidad se acepta esta indicación, ya que algunos estudios han puesto de manifiesto que el THC tiene un efecto antiemético superior al de la metoclopramida^{16,17}. Ningún estudio ha demostrado la superioridad de la marihuana fumada respecto del THC por vía oral, a pesar de que muchos pacientes refieren la superioridad de ésta. Uno de los inconvenientes de los cannabinoides como antieméticos es sus efectos psicotrópicos, como la euforia y la disforia, la hipotensión ortostática y el mareo.

Analgésico

Hay evidencia de que los cannabinoides tienen un efecto analgésico demostrado, aunque su potencia analgésica es comparable a la

de analgésicos menores. Estudios recientes sugieren la efectividad de los cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático^{18,19}.

Tratamiento de la migraña

La utilización del cannabis como remedio para la migraña se conoce desde hace más de mil años. Es posible que haya una relación específica entre los cannabinoides y la migraña debido a la abundancia de receptores cannabinoides en la sustancia gris periacueductal, involucrada en la generación de las migrañas, pero es necesario realizar más estudios para llegar a una afirmación concluyente²⁰.

Estimulante del apetito

A pesar de que se utilizan los cannabinoides para el tratamiento de la caquexia asociada al sida, hay muy pocos trabajos publicados sobre su eficacia²¹. En 1992, la Food and Drug Administration aprobó la utilización del dronabinol como estimulante del apetito en estos pacientes. Los pacientes afectados de sida son el mayor grupo de pacientes con experiencia en el uso de dronabinol. Sin embargo, éste es rechazado por algunos pacientes debido a su acción psicotrópica. Por otra parte, existe la evidencia de que los cannabinoides pueden modular el sistema inmunitario, y todavía se desconoce qué efecto puede tener en pacientes con deterioro inmunológico.

Trastornos neurológicos

Los cannabinoides se han propuesto para el tratamiento de varios tipos de trastornos neurológicos: espasticidad muscular asociada a la esclerosis múltiple²², lesiones medulares y epilepsia; trastornos del movimiento, como la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington y el síndrome de la Tourette²³, y para la enfermedad de Alzheimer²⁴. En estos casos, los cannabinoides no tratan la enfermedad, sino que mejorarían algunos síntomas⁷.

Glaucoma

En pacientes afectados de glaucoma, tanto la administración de THC por vía oral como la de marihuana fumada consiguieron una disminución de la presión intraocular (PIO) igual a la que se consigue con la terapia convencional, aunque su efecto dura sólo 3-4 h²⁵. El mecanismo por el que los cannabinoides disminuyen la PIO es desconocido. La administración tópica de cannabinoides no disminuye la PIO²⁶.

A pesar de que el tratamiento del glaucoma es una de las indicaciones más citadas en la bibliografía médica, los datos disponibles hasta el momento no apoyan esta indicación debido a que su efecto es demasiado corto y se requieren dosis muy altas, por lo que en el tratamiento continuado predominan los efectos indeseables. Las investigaciones futuras deben ir encaminadas a la búsqueda de cannabinoides de mayor vida media y menos efectos indeseables.

CONCLUSIÓN

El conocimiento de los cannabinoides en los últimos 16 años ha permitido revalorizar su uso en el tratamiento médico. Todos los datos disponibles sugieren una variedad de indicaciones, como analgésico, antiemético y estimulador del apetito. En los pacientes con sida o en los que reciben quimioterapia, con dolor severo y pérdida del apetito, los cannabinoides ofrecen un espectro de acción que ningún otro fármaco puede conseguir de manera aislada. Los datos sobre su efectividad en la espasticidad muscular son débiles, pero prometedores. También es prometedor su efecto sobre los trastornos del movimiento, la epilepsia y el glaucoma. La falta

de evidencias científicas sobre sus efectos beneficiosos sólo podrá solventarse con un uso controlado médicamente, para lo que todavía hay demasiados impedimentos legales. ■

Bibliografía

1. Hall W, Johnston L, Domelly N. The epidemiology of cannabis use and its consequences. En: Kalant H, Corrigal W, Smart R, editors. The health effects of cannabis. Toronto: Addiction Research Foundation; 1988.
2. Hall W, Solowij N, Lemon J. The health and psychological consequences of cannabis use. National Drug Strategy Monograph Series no 25. Canberra: Australian Government Publishing Service; 1994.
3. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet*. 1998;352:1611-6.
4. Osler W, Mc Crae T. The principles and Practice of Medicine. New York: Appleton; 1915. p. 1225.
5. US Public Health Service. Denying new request for medicinal marijuana. *Int Med News Cardiol News*. 1992;25:31.
6. Butlletí d'Informació Terapèutica. Us terapèutic del cannabis (marihuana) i els seus derivats. 2001; 3.
7. Monsalve C, Gomar C. Usos terapèutics del cannabis. *FMC*. 2000;7:250-9.
8. Huestis MA, Mitchell JM, Cone EJ. Detection times of marijuana metabolites in urine by immunoassay and gc-ms. *J Anal Toxicol*. 1995;19:443-9.
9. Dewane WA, Dysarz FA, Johnson MR, et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in brain rat. *Mol Pharmacol*. 1988;34:605-13.
10. Melvin LS, Johnson MR. Structure activity relationships of tricyclic and nonclassical bicyclic cannabinoids. En: Rapaka RS, Makriyannis A, editors. Structure-Activity Relationships of the cannabinoids. Washington, DC: US Government Printing Office; 1987. p. 31-47.
11. Hirst RA, Lambert DG, Notcutt WG. Pharmacology and potential therapeutic uses of cannabis. *Br J Anaesth*. 1998;81:77-84.
12. Felder CC, Briley EM, Axelrod J, et al. Anandamide, an endogenous cannabinoid, binds to the cloned human cannabinoid receptor and stimulates receptor-mediated signal transduction. *Proc Natl Acad Sci USA* 90. 1993;7656-60.
13. Mackie K, Devane W, Hille B. Anandamide, an endogenous cannabinoid, inhibits calcium currents as a partial agonist in N18 neuroblastoma cells. *Mol Pharmacol*. 1994;44:498-503.
14. Rinaldi-Carmona M, Barth F, Héaulme M, et al. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett*. 1994;350:240-4.
15. Pertwee R. In vivo interactions between psychotropic cannabinoids and other drugs involving central and peripheral neurochemical mediators. En: Murphy L, Bartke A, editors. Marijuana/cannabinoids: neurobiology and neurophysiology. Boca-Raton: CRC Press; 1992. p. 165-218.
16. Gralla RJ, Tyson LB, Borden LB, et al. Antiemetic therapy: a review of recent studies and a report of a random assignment trial comparing metoclopramide with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Cancer Treatments Report*. 1984;68:163-72.
17. Steele N, Gralla RJ, Braun DW Jr. Double-blind comparison of the antiemetic effects of nabilone and prochlorperazine on chemotherapy-induced emesis. *Cancer Treatments Report*. 1980;64:219-24.
18. Campbell FA, Tramer MR, Carrol D, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ*. 2001;323:13-6.
19. Karst M, Salim K, Burstein S, et al. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain. *JAMA*. 2003;290:1757-62.
20. Russo E. cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? An historical and scientific review. *Pain*. 1998; :76.
21. Timpone JG, Wright DJ, Li N, et al. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. The DATRI 004 study group. *AIDS Reseach and Human Retroviruses*. 1997;13:305-15.
22. Meink HM, Schonle PW, Conrar B. Effect of cannabinoids on spasticity and ataxia in multiple sclerosis. *J Neurol*. 1989;236:120-2.
23. Sandyk R, Awerbuch G. Marijuana and Tourette's syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;8:444-5.
24. Volicer L, Stelly M, Morris J, et al. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *International J Geriatr Psychiatr*. 1997;12:913-9.
25. Hepler RS, Frank IM. Marijuana smoking and intraocular pressure. *J Am Med Assoc*. 1971;10:1392.
26. Hepler RS, Frank IM, Petrus R. Ocular effects of marijuana smoking. En: Braude MC, Szara S, editors. The pharmacology of Marijuana. New York: Raven Press; 1976. p. 815-24.