

# Uso médico de la marihuana

JORDI PÉREZ

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

## Puntos clave

- Los fármacos cannabinoides actúan en los receptores endógenos y afectan a múltiples sistemas fisiológicos, de forma predominante al sistema nervioso central, lo que explica tanto sus acciones terapéuticas como sus efectos secundarios psicotrópicos.
- En la actualidad, la única indicación terapéutica aceptada para prescribir cannabinoides es la profilaxis de las náuseas y vómitos secundarios a quimioterapia (nabilona). Futuros ensayos clínicos pueden confirmar su beneficio en el tratamiento del dolor neuropático o la espasticidad, entre otras entidades.
- El balance entre beneficio terapéutico y efectos secundarios es muy variable en cada individuo. El tratamiento ha de individualizarse para cada paciente y requiere un seguimiento clínico frecuente y cuidadoso.
- No se han descrito fenómenos de dependencia física en pacientes tratados con marihuana a dosis altas durante tiempo prolongado. El riesgo de dependencia a cannabinoides es inferior al encontrado para el tabaco, heroína, cocaína, alcohol o tranquilizantes.



Roger Ballabre



**Figura 1.** Evolución del número de artículos publicados en revistas indexadas sobre la utilidad terapéutica de la marihuana y otros cannabinoides de 1963 a 2002.

La marihuana (*Cannabis sativa*) se usa con fines terapéuticos desde hace 4.800 años, y se han hallado textos antiguos en China, Grecia y Persia en donde se detallan sus propiedades psicotrópicas y terapéuticas para tratar una gran variedad de síntomas. Durante el siglo XIX y hasta la comercialización de la Aspirina® en 1899, el uso terapéutico del cannabis alcanzó un pico de popularidad como alivio para multitud de enfermedades. Pasado el siglo XX, en que su consumo recreativo y terapéutico se prohibió, el interés científico sobre la utilidad médica de la marihuana ha resurgido y el número de publicaciones científicas al respecto ha aumentado en gran medida (fig. 1).

El cannabis es una variedad de la planta del cáñamo, contiene hasta 483 sustancias químicas diferentes, de las que 66 tienen estructura cannabinoide. Su principal compuesto activo es el  $\Delta 9$  tetrahidrocannabinol (THC). Hay 2 derivados comercializados con fin terapéutico de uso en diversos países: el dronabinol (transíómero sintético del THC altamente liposoluble) y la nabilona (derivado sintético análogo del THC)<sup>1</sup>.

## Farmacología básica

La anandamida (un cannabinoide endógeno) y los fármacos cannabinoides actúan en los receptores endógenos (receptores CB1 y CB2), los cuales ejercen funciones fisiológicas en distintos sistemas orgánicos. Los CB1 se encuentran en el sistema nervioso, sobre todo en los ganglios basales, cerebelo, hipocampo y córtex cerebral, y son partícipes de sistemas como la coordinación del movimiento, algunas funciones cognitivas superiores (aprendizaje, memoria y creatividad), la respuesta al estrés y al dolor, la regulación de la temperatura y el apetito, y ciertas respuestas emocionales y viscerales, como las náuseas. Los receptores CB2 se encuentran en el sistema celular inmune y, por el momento, aún se desconocen sus funciones fisiológicas.

La marihuana ejerce efectos en el sistema nervioso central (SNC), como euforia y relajación. Otros efectos psicotrópicos incluyen efectos en la memoria e incoordinación motora. El THC puede provocar taquicardia

y, administrado por vía oral o inhalada, tiene propiedades broncodilatadoras. También posee efecto antiemético, estimulante del apetito y analgésico; asimismo, disminuye la espasticidad y el temblor, además de disminuir la presión intraocular.

La dosis de THC, que es el componente más activo del cannabis, depende de la dosis y de la vía de administración de marihuana. La inhalación por humo se asocia a una absorción rápida y picos plasmáticos de THC a los pocos minutos, con una duración corta alrededor de 30 min. Por vía oral, la biodisponibilidad del THC es de un 25-30%, debido a la degradación gástrica y al primer paso hepático, los efectos se inician entre 30 y 120 min después de la ingestión y duran entre 2 y 6 h, dependiendo de la dosis. Otras vías de administración menos exploradas son la inhalada en forma de aerosol (cuya ventaja es la rápida y completa absorción, con lo que se evita la toxicidad asociada al humo) y la rectal.

De los cannabinoides ya comercializados (tabla 1), la nabilona posee una absorción oral buena, se metaboliza a compuestos que siguen presentando actividad cannabinoide y se elimina por vía fecal con una semivida plasmática de 2 h, y la de sus metabolitos de 35 h.

## Eficacia terapéutica

El cannabis y el THC se han utilizado en el tratamiento de múltiples enfermedades y síntomas, y se le ha llegado a denominar "la aspirina del siglo XXI". Sin embargo, las situaciones clínicas en las que se puede prescribir estas sustancias se restringen a aquellas en las que se ha demostrado eficacia con respecto a placebo, y cuando la razón beneficio/efectos adversos sea favorable. La lista de enfermedades y síntomas en que los cannabinoides están indicados se muestra en la tabla 2, en la que se destacan los estudios recientes de mayor calidad científica.

La indicación mejor estudiada para el uso de marihuana es en el control de las "náuseas y vómitos secundarios a quimioterapia" antineoplásica<sup>2</sup>. Según el metaanálisis publicado por Tramèr et al, sobre un total de 1.366 pacientes que recibieron quimioterapia, el dronabinol y la nabilona poseen una eficacia antiemética (riesgo relativo

[RR] = 1,28) y antiemética (RR = 1,38) superior a la de otros antieméticos de primera generación (proclorperazina y metoclopramida). La falta de estudios adecuados impide conocer las posibles ventajas de los cannabinoides sobre los antagonistas de la serotonina, los cuales parecen ser más eficaces para tratar los vómitos que las náuseas. Teniendo en cuenta que un 10-30% de los pacientes con vómitos asociados a quimioterapia no responden a fármacos de la familia del ondansetrón, es posible una indicación futura de los cannabinoides en estos pacientes.

Dentro del campo de los cuidados paliativos, los cannabinoides parecen ser útiles también en el tratamiento del “síndrome de anorexia/caquexia en sida o cáncer terminal”. Estudios con un análogo del  $\Delta 9$ -THC (dronabinol) demostraron una mayor eficacia que el placebo en el aumento del apetito y el mantenimiento del peso. La eficacia de los cannabinoides en esta indicación es similar a la del megestrol, sin demostrarse un efecto sinérgico entre ambos fármacos.

En el tratamiento del “dolor”, los cannabinoides parecen reducir la nocicepción, tanto en estudios animales como en humanos. En un metaanálisis publicado en el 2001, se mostró la eficacia de los cannabinoides con respecto a placebo en diferentes situaciones clínicas de dolor, como el dolor postoperatorio y el dolor crónico oncológico y no oncológico. A pesar de esta conclusión prometedora, los autores no recomendaron el uso de marihuana ni sus derivados como analgésicos debido a la falta de estudios con dosis más altas que permitieran evaluar el balance analgesia/efectos secundarios, o la comparación con fármacos analgésicos de alta eficacia<sup>3</sup>. De los diferentes cuadros nosológicos susceptibles de tratarse con marihuana, el dolor secundario a la “esclerosis múltiple” (considerado neuropático central), parece ser el que mejor responde, puesto que a la analgesia eficaz hay que añadir los beneficios encontrados en la “espasticidad” que a menudo se observa en esta enfermedad degenerativa<sup>4</sup>.

## Estado actual de la legislación española sobre el uso terapéutico de la marihuana

En España, la marihuana se encuentra en el grupo I de la lista de estupefacientes de la Convención sobre Drogas Narcóticas y Psicotrópicas de 1971, aprobada por la Organización de las Naciones Unidas. Las drogas de este grupo son “aquellas peligrosas para la salud, sin utilidad médica, y prohibidas para el consumo humano. Ejemplos: heroína, la cocaína y el éxtasis”. Por el contrario, las drogas sintéticas, como la nabilona o el dronabinol, están en el grupo III: “presentan un claro provecho sobre el riesgo para la salud, necesitando por tanto el paciente únicamente de la prescripción médica mediante el tipo clásico de recetas”.

Actualmente, la nabilona es el único cannabinoide comercializado en España. Su uso está restringido como medicación extranjera a través de los servicios de farmacia hospitalaria, y solamente está indicado para la prevención de náuseas y vómitos por quimioterapia resistentes a los antieméticos de referencia.

En el año 2001, diferentes partidos políticos presentaron una proposición no de ley instando al Consejo Ejecutivo a iniciar las gestiones necesarias para autorizar el uso terapéutico del cannabis. Como resultado, este año se ha puesto en marcha un estudio multicéntrico patrocinado por el Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya que evalúa la eficacia y la seguridad del extracto de cannabis (Sativex<sup>®</sup>) que contiene THC y cannabidiol para el dolor neuropático, la espasticidad en esclerosis múltiple y el síndrome de anorexia/caquexia en sida y oncología.

**Tabla 1.** Preparados cannabinoides disponibles para la investigación clínica en otros países

Especialidad/Principio activo	Indicaciones aprobadas	Indicaciones evaluadas	Ensayos clínicos
Sativex <sup>®</sup> (2,5 mg THC/ 2,5 mg CBD)	–	Tratamiento sintomático de EM Dolor neuropático	Dolor postoperatorio y oncológico; artritis reumatoide; enfermedad inflamatoria intestinal
Canador (2,5 mg THC/ 1,25 mg CBD)	–	Tratamiento sintomático de EM	Síndrome de anorexia/caquexia; dolor postoperatorio; neuralgia postherpética
CT3 o ácido ajulémico (análogo THC)	–	Dolor neuropático	–
Dexanabinol <sup>®</sup>	–	Neuroprotección en TCE	Neuroprotección en TCE
Marinol <sup>®</sup> (dronabinol)	Síndrome de anorexia/caquexia Antiemético en quimioterapia	Agitación en Alzheimer Tics en síndrome De la Tourette	Tics en síndrome De la Tourette
Nabilone <sup>®</sup> (nabilona)	Antiemético en quimioterapia	Discinesias secundarias a levodopa	Dolor neuropático

CBD: cannabidiol; EM: esclerosis múltiple; TCE: traumatismo craneoencefálico; THC:  $\Delta 9$  tetrahidrocannabinol.

Tomada de: Duran M, Capellà D. Novedades sobre el uso terapéutico de los cannabinoides. Bolefín de Información Terapéutica. 2003;15. Disponible en: [www.genocat.net/sanitat](http://www.genocat.net/sanitat)

**Tabla 2.** Últimos estudios publicados sobre cannabis terapéutico

Síntoma/Enfermedad	Fármaco	Autor/Año	Tipo estudio	Conclusiones
Dolor postoperatorio	$\Delta 9$ -THC frente a piritramide (opioide)	Seeling, 2006	Controlado	THC redujo la necesidad de opioide postoperatorio pero la diferencia no fue significativa
Náuseas/vómitos y anorexia en cáncer	Dronabinol	Zutt, 2006	Abierto	Aumento del apetito y disminución de las náuseas en melanoma y M1 hepáticas
Esclerosis múltiple	Cannabis o dronabinol frente a placebo	Freeman, 2006	Controlado	Cannabis y dronabinol reducen significativamente la incontinencia
	Sativex® (extracto de cannabis)	Robson, 2006	Controlado	Beneficio sobre la espasticidad a largo plazo sin evidencias de tolerancia
Esquizofrenia	CBD frente a amisuprida	Leweke, 2005	Controlado	CBD es tan efectivo como la amisuprida en cuadros agudos de esquizofrenia
Dolor en sida	Cannabis frente a placebo	Abrams, 2005	Controlado	Cannabis fumado aminora la neuropatía por sida
Dolor neuropático	$\Delta 9$ -THC + morfina	Roberts, 2005	Controlado	Sinergia de THC y morfina en el componente afectivo, pero no el sensorial
	$\Delta 9$ -THC	Berman, 2004	Controlado	Alivio del dolor y mejora del sueño en dolor neuropático central
Esclerosis múltiple	$\Delta 9$ -THC frente a placebo	Svensden, 2004	Controlado	Analgesia significativa
	Cannabis frente a placebo	Wade, 2004	Controlado	Reducción de la espasticidad
Dolor en lesión medular	$\Delta 9$ THC y CBD frente a placebo	Wade, 2003	Controlado	Alivio de dolor neurogénico con THC y CBD sobre placebo
Anorexia/caquexia/Alzheimer	$\Delta 9$ -THC	Patel, 2003	Abierto	Ganancia de peso en 100% pacientes; reducción agitación en 65% de ellos
VIH/sida	$\Delta 9$ -THC frente a placebo	Abrams, 2003	Controlado	Cannabis y THC sin efecto en carga viral ni recuento de CD4+ y CD8+
Espasticidad en lesión medular	$\Delta 9$ -THC	Hagenbach, 2003	Controlado	Reducción de la espasticidad
Dolor y espasticidad en esclerosis múltiple	Cannabis	Ware, 2003	Poblacional	Uso de cannabis más prevalente en la población con dolor no oncológico
Anorexia/caquexia en cáncer	Dronabinol frente a megesterol	Jatoi, 2002	Controlado	Megesterol fue superior al THC
Prurito por colestasis	$\Delta 9$ -THC	Neff, 2002	Abierto	Mejoría significativa con THC
Náuseas y vómitos experimentales	Cannabis fumado frente a ondansetrón	Soderpalm, 2001	Controlado	Ondansetrón > cannabis en náuseas y vómitos inducidos por ipecacuana

CBD: cannabidiol; THC:  $\Delta 9$  tetrahidrocannabinol; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Datos tomados de Asociación Internacional por el Cannabis como Medicamento. Disponible en: [www.cannabis-med.org](http://www.cannabis-med.org)

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

1. ●● Duran M, Laporte JR, Capellà D. Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del cannabis y el sistema cannabinoide. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:390-8.

2. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*. 2001;323:16-21.

3. Campbell FA, Tramèr MR, Carroll 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.

4. ● Pryce G, Baker D. Emerging properties of cannabinoid medicines in management of multiple sclerosis. *Trends Neurosci*. 2005;28:272-6.