

# Cannabinoides



MÉXICO

Autor: Carlos Marín Aguayo, anestesiólogo-algólogo adscrito a la Clínica del Dolor del Hospital General de México.

La planta denominada *Cannabis* proviene de Asia Central y ha acompañado a la humanidad prácticamente desde sus orígenes. Pertenece al orden Urticales, a la familia de las Cannabáceas y al género *Cannabis*. Tres especies son las más conocidas: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis*. Dentro de la especie *Cannabis sativa* hay dos variedades, la *vulgaris* y la *indica*, llamada popularmente marihuana, hierba o cáñamo indiana.

Respecto a las propiedades medicinales de la *Cannabis*, la referencia más temprana data del 2700 a.C. Su utilización con fines terapéuticos es muy antigua. Ya se empleaba en la medicina china hace unos 5000 años como remedio frente a la malaria, el estreñimiento, y como analgésico. Existen numerosos antecedentes sobre su aplicación médica desde hace siglos en Asia, Medio Oriente, África y Sudamérica. La *Cannabis* se usó en Europa bajo prescripción médica durante el siglo XIX y principios del XX (la reina Victoria la fumaba como tratamiento para la dismenorrea). Hacia 1924, en la Segunda Conferencia Internacional de Opiáceos, fue declarada narcótico y su tráfico internacional, sometido a control estricto. Años más tarde, en 1961, la División de Narcóticos de Naciones Unidas la declaró sustancia con alto potencial de abuso y sin efecto terapéutico.

Actualmente, en España tanto la *Cannabis* como sus posibles sales y derivados se incluyen entre los estupefacientes de la lista IV y, por tanto, se prohíbe su producción, fabricación, exportación, importación y comercio. En diversos países ciertos sectores médicos han solicitado la legalización de la *Cannabis* con fines terapéuticos, basándose principalmente en la utilización que se ha venido haciendo de ella durante cientos de años con tales fines.<sup>1</sup>

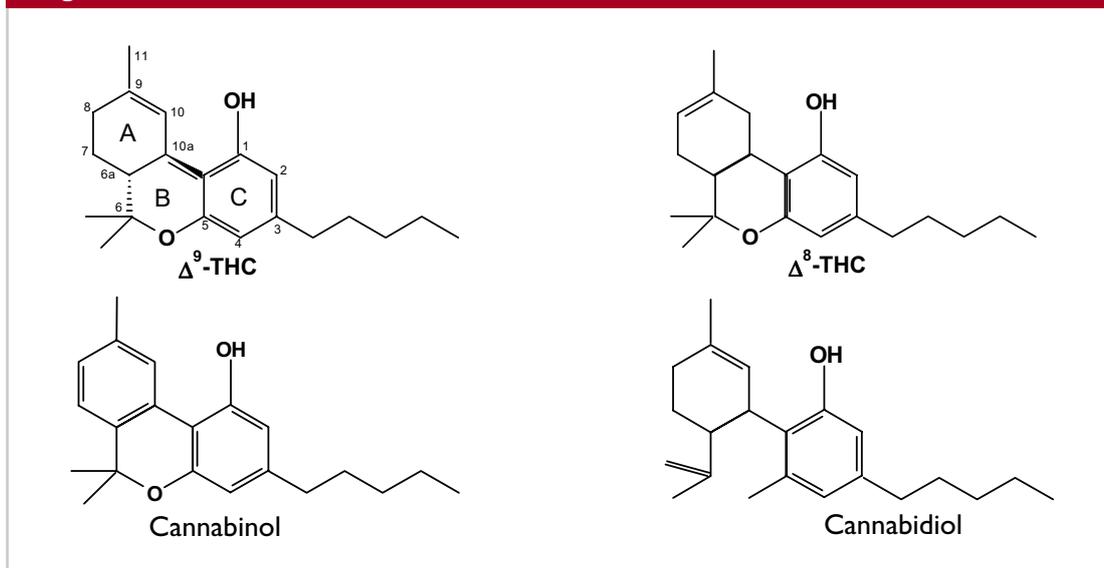
La *Cannabis sativa indica* secreta una resina que contiene más de 400 compuestos químicos; alrededor de 60 son componentes psi- ➔

## Referencias bibliográficas

1. CADIME. Escuela Andaluza de Salud Pública. Cannabis derivatives: therapeutic role. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2002; 9: 401-404.
2. Iversen. *Brain*, Vol. 126(6); june 2003:1252-1270.
3. Guía básica sobre los cannabinoides. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC). Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.
4. Grotenhermen. *Clin. Pharmacokinet*, Vol. 42(4);2003:327-360.
5. Fernández-Ruiz J. Bases moleculares y farmacológicas de la tolerancia/dependencia a cannabinoides. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.
6. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC). Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid, 2004.
7. Kumar. *Anaesthesia*, Vol. 56(11); november 2001:1059-1068.
8. Kofalvi, et al. Cannabinoids inhibit the release of [<sup>3</sup>H]glutamate from rodent hippocampal synaptosomes via a novel CB<sub>1</sub> receptor-independent action. *Eur J Neurosci*, Vol. 18(7); october 2003:1973-1978.
9. Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Agentes antiespásticos para la esclerosis múltiple. *Cochrane Library plus en español*. Oxford.
10. Karst. *JAMA*, Vol. 290(13); october 2003:1757-1762.
11. Campbell. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ*, Vol. 323(7303); july 2001:13-16.

FARMACOLOGÍA

Figura 1. Guía básica sobre los cannabinoides



coactivos, llamados cannabinoides. De ellos, los más abundantes son tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol y cannabinol. El principal cannabinoide natural psicotrópicamente activo es el isómero  $\Delta^9$  del THC, que como principio activo de síntesis se denomina dronabinol. Además de los cannabinoides, la *Cannabis* contiene otros componentes –como los flavonoides– de los cuales se ignora si contribuyen a su actividad biológica. Algunos estudios muestran que la actividad de la *Cannabis* no depende sólo de su contenido en  $\Delta^9$ -THC.<sup>1,2</sup>

### Propiedades de los cannabinoides

Los cannabinoides son sustancias que suelen tener una estructura carbocíclica con 21 carbonos y están formados generalmente por tres anillos, ciclohexeno, tetrahidropirano y benceno.<sup>3</sup> Dentro de los principales cannabinoides se encuentran:

1.  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC o THC)
2.  $\Delta^8$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC)
3. Cannabidiol (CBD)
4. Cannabinol (CBN) (Figura 1)<sup>3,4</sup>

Otros cannabinoides presentes en la planta son: cannabicromeno (CBC), cannabiciol (CBL), cannabigerol (CBG), monometiliter del cannabigerol (CBGM), cannabielsoina (CBE), cannabiodiol (CBND), cannabitriol (CBT), dehidrocannabifurano y cannabicitrano.<sup>3,4</sup>

### Principales grupos de cannabinoides

1. Cannabinoides vegetales (derivados de la *Cannabis sativa*)
2. Cannabinoides sintéticos
3. Cannabinoides endógenos (eicosanoides)
4. Antagonistas de los receptores de cannabinoides.
5. Inhibidores del proceso de terminación de la actividad biológica de los endocannabinoides.

### Cannabinoides y usos autorizados

1. Dronabinol (Marinol®), autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos. El dronabinol es la forma sintética del  $\Delta^9$ -THC.
2. Nabilona (Cesamet®), autorizada en el Reino Unido. Se trata de un derivado sintético análogo al THC para administración oral.<sup>1,4</sup>

### Propiedades físico-químicas y degradación de dronabinol

El  $\Delta^9$ -THC es el cannabinoide con mayor potencia psicoactiva. Tiene propiedades hidrofóbicas, por lo que es muy soluble en lípidos; esto hace que su distribución en el organismo y su eliminación presenten diferencias con lo

descrito para otras drogas de abuso.<sup>3</sup> El THC y muchos de sus metabolitos son altamente lipofílicos y esencialmente insolubles en agua. En la espectrofotometría revela un P<sub>ka</sub> de 10.6. Se sabe que el THC es termolábil y fotolábil. El almacenamiento lleva una disminución acumulativa en THC a través de la oxidación de THC a cannabinol (CBN); la decarboxilación del ácido THC al fenol correspondiente ocurre en poco tiempo al calentar o en condiciones alcalinas (calentando durante cinco minutos a una temperatura de 200–210 °C). Se ha informado que es óptimo para este propósito, pero en unos segundos en los cigarrillos ardientes de marihuana es igualmente suficiente.

### Farmacocinética de Δ<sup>9</sup>-THC

Su distribución en los tejidos del THC es altamente lipofílica y penetra rápidamente en los tejidos vascularizados, entre ellos, hígado, corazón, grasa, pulmón, yeyuno, riñón, bazo, glándula mamaria, placenta, corteza suprarrenal, músculo, tiroides y glándula pituitaria, que producen una disminución rápida en la concentración del plasma. Aproximadamente 1% de THC administrado I.V. se encuentra en el cerebro al momento de la psicoactividad máxima.

La concentración relativamente baja en el cerebro probablemente se debe a la alta tasa de percusión cerebral. La penetración del metabolito 11-hidroxy-(Δ)-9 THC (11-OH-THC) parece ser más rápida y superior que el compuesto inicial. Puede esperarse que el 11-hidroxy-(Δ)-9 THC contribuya significativamente a producir los efectos centrales globales de THC, sobre todo con el uso oral. Subsecuentemente, la acumulación intensiva se lleva a cabo en tejidos menos vascularizados y, finalmente, en la grasa del cuerpo.<sup>4</sup>

### Absorción

En cuanto a los preparados de la *Cannabis sativa L.* (hachís, marihuana), se consumen en forma de cigarrillos que son absorbidos por los pulmones junto con los otros componentes del humo. La entrada del THC en

sangre y la posterior distribución en tejidos son muy rápidas y presentan una cinética similar a la obtenida tras su administración intravenosa. La máxima concentración de THC en sangre se alcanza antes de que finalice el consumo del cigarrillo. La ingestión de los cannabinoides por vía oral da lugar a unos niveles plasmáticos de THC inicialmente más bajos que cuando se toma por inhalación. Por vía oral su biodisponibilidad se reduce por su sensibilidad a la acidez del jugo gástrico, debido al metabolismo hepático e intestinal, así como por su acceso a la circulación entero-hepática. Por tanto, hay que ingerir una cantidad mayor de THC por esta vía para conseguir el mismo efecto fisiológico que por la respiratoria. Además, conduce a unos niveles plasmáticos mucho más erráticos que los observados después de fumar.<sup>3</sup>

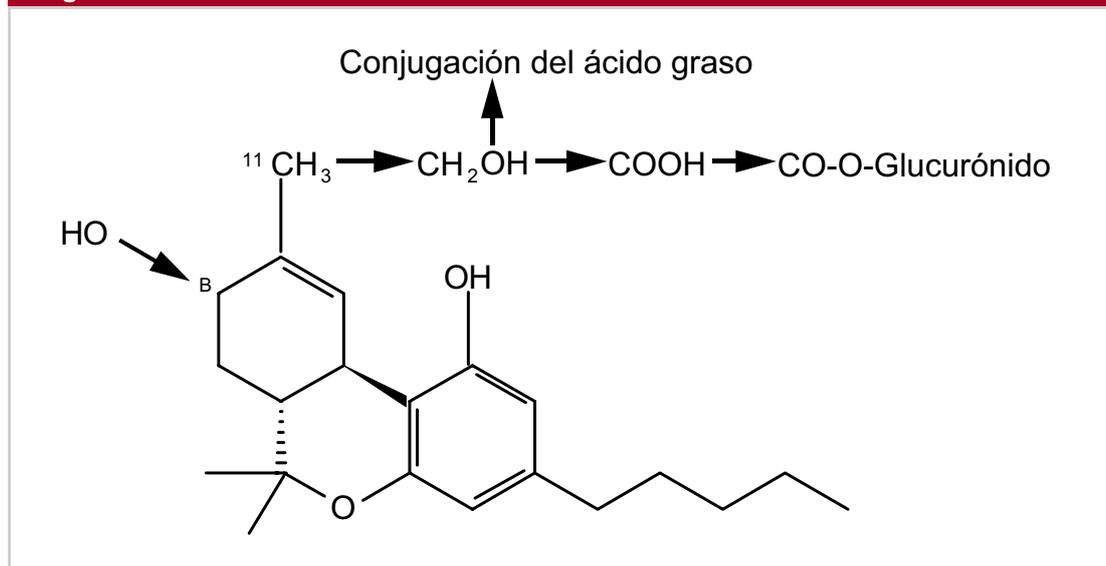
### Distribución

Se asume que la distribución de THC en los tejidos sólo es gobernada por sus propiedades físico-químicas. Sin procesos de transporte específicos o barreras que afecten la concentración de la droga en los tejidos, aproximadamente 90% de THC en la sangre se distribuye en el plasma y 10% en las células sanguíneas rojas. Del THC plasmático, 95-99% es ligado a proteínas, principalmente a lipoproteínas y, en menor grado, a albúmina. El aparente (inicial) volumen de distribución de THC es pequeño para una droga lipofílica, con V<sub>d</sub> plasmática de 2.5 a 3 L/kg.

### Metabolismo

El metabolismo de THC tiene lugar principalmente en el hígado por hidroxilación microsomal y oxidación catalizadas por las enzimas del complejo CYP 450. La subfamilia de isoenzimas CYP 2C juega un mayor rol en humanos. En ratas, más de 80% de THC IV es metabolizado dentro de los primeros cinco minutos. Se han identificado casi 100 metabolitos para el THC. Además del hígado, otros tejidos también pueden metabolizar el cannabinoide, pero a un grado menor; entre ellos, el corazón y el pulmón. Los metabolitos mayores son los compuestos monohidroxilados. En los humanos y otras especies el C-11 es el sitio más atacado (Figura 2).<sup>4</sup> ➔

**Figura 2. Metabolismo del tetrahidrocanabinol**



### **Aclaramiento plasmático**

Los rangos de aclaramiento plasmático se han reportado de 11.8+/-3.0 L/h (197+/- 50 ml/min) para el género femenino y 14.9 +/- 3.7 L/h (248 +/- 62 ml/min) para el masculino. El aclaramiento en pacientes con uso inicial es de aproximadamente 36 L/h (600 ml/min) y 60 L/h (1000 ml/min) en pacientes con uso regular.<sup>4</sup>

### **Excreción en orina y heces fecales**

La excreción se lleva a cabo 20-35% en orina, 65-80% en heces fecales y menos de 5% de una dosis oral como droga inalterada en las heces fecales; sin embargo, otros autores señalan que la eliminación del THC se realiza principalmente mediante sus metabolitos en heces (68%) o en orina (12%), aunque también lo hace a través del pelo, la saliva y el sudor.<sup>3,4</sup>

El  $\Delta^8$ -THC tiene un perfil farmacológico muy parecido al del  $\Delta^9$ -THC, pero sus efectos son más débiles. Sólo aparece en algunas variedades de la planta y su concentración es muy pequeña en comparación con la del  $\Delta^9$ -THC. El cannabinoide (CBN) también posee propiedades psicoactivas, que son aproximadamente una décima parte de las descritas para el THC y presenta mayor afinidad por el receptor CB2 que por el CB1; su actuación sobre el receptor CB2 tiene lugar en esplenocitos y timo-

citocitos al inhibir la adenilato ciclasa. Reduce la actividad de la proteína quinasa A y de los factores de transcripción dependientes del AMPc; esta reducción implica, a nivel genético, una disminución en la transcripción del gen para la interleucina-2 ( $\text{IL-2}$ ). La disminución de la liberación de  $\text{IL-2}$  podría contribuir a explicar la capacidad de inmunomodulación atribuida a los cannabinoides, dado que esta proteína participa en la regulación de la actividad del sistema inmune.

El cannabidiol (CBD) es un compuesto bicíclico puesto que el anillo de tetrahidropirano se encuentra escindido. Es un cannabinoide prácticamente desprovisto de propiedades psicoactivas, por lo que se están investigando sus posibles efectos clínicos. Así, el tratamiento con CBD atenúa algunas de las alteraciones psicológicas inducidas por altas dosis de THC (0.5 mg/kg), por ejemplo, los sentimientos de ansiedad y pánico. Se ha atribuido al CBD un papel neuroprotector al comprobar su actuación como antioxidante frente a los efectos oxidativos provocados en las neuronas por la liberación del ácido glutámico. Desde hace tiempo se le ha vinculado con el sistema inmune; se ha visto que en algunas líneas celulares del sistema inmune inhibe la producción de diversas citoquinas ( $\text{IL-8}$ ,  $\text{IL-10}$ ,  $\text{TNF-}\alpha$ ),

IFN gama). Tales resultados, que indican sus posibles efectos benéficos en enfermedades inflamatorias/autoinmunes, también advierten sobre su peligrosidad en relación con el SIDA, tumorigénesis e inflamación alérgica en pulmones.<sup>6</sup>

### **Sistema cannabinoide endógeno**

Hasta el momento se han identificado dos receptores para cannabinoides: el CB1 y el CB2. Se sabe de la existencia de una variante del receptor CB1, denominado CB1A. El receptor CB1 se localiza en el sistema nervioso central. La mayor densidad del receptor se halla en los ganglios basales (sustancia nigra, *globus pallidus*, núcleo entopeduncular y caudado putamen-lateral), en la capa molecular del cerebelo y en ciertas partes del hipocampo. A nivel periférico se encuentra en bazo y amígdalas, corazón, próstata, útero y ovario; a nivel presináptico, en terminales nerviosas simpáticas. La presencia de CB1 en áreas hipocampales y corticales explica los efectos sobre el aprendizaje y la memoria con propiedades anticonvulsivantes. La baja densidad en tallo cerebral (función cardiovascular y respiratoria) ayuda a entender la baja toxicidad a este nivel.

Los receptores CB2 se ubican en bazo, amígdalas y células del sistema inmune (linfocitos B, monocitos y linfocitos T). Parecen ser los responsables de las propiedades inmunosupresoras de la marihuana.<sup>2,3</sup> Entre los ligandos naturales para receptores CB1 y CB2 están la anandamida (ANA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG). La enzima responsable de la degradación de ligandos endógenos es la amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH).

### **Cannabinoides y el control nociceptivo**

La localización de los receptores CB1 a nivel presináptico hace pensar en un papel de modulación en la descarga de neurotransmisores. Existen efectos inhibitorios similares de THC y otros cannabinoides en la liberación

de una variedad de neurotransmisores de las neuronas del SNC.<sup>2,7</sup>

Se ha propuesto una relación con la inhibición de neurotransmisores como el glutamato, GABA, noradrenalina, dopamina, 5-HT y acetilcolina. Algunos autores han sugerido que hay un efecto inhibitorio directo de CB1 en activación de las corrientes de Ca<sup>2+</sup>.<sup>2,7,8</sup> Sin embargo, el efecto parece involucrar más probablemente los sitios abajo de corrientes de Ca<sup>2+</sup> voltaje-dependientes. Varios estudios han demostrado que ese cannabinoide reduce las frecuencias de corrientes sinápticas excitadoras o inhibitorias que son Ca<sup>2+</sup> independientes en lugar de alterar su amplitud, que es Ca<sup>2+</sup> sensible.

En 1995, Deadwyler planteó que el efecto inhibitorio de CB1 en la actividad de adenilato ciclasa causa una disminución en la fosforilación de un tipo de corrientes del ión k<sup>+</sup> por la proteína de la enzima kinasa. Esto, a su vez, activaría un tipo de corriente k<sup>+</sup> y reduciría la duración de potenciales de acción de presinápticos cuando ellos invaden las terminales del axón.<sup>2</sup>

### **Medicina basada en la evidencia**

Se realizaron búsquedas en el Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple (junio de 2003), en el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados, en MEDLINE (enero de 1966 a junio de 2003), en EMBASE (enero de 1988 a junio de 2003), en bibliografías de artículos pertinentes, mediante comunicación personal, en manuales de revistas pertinentes y en empresas de fármacos.

**Criterios de selección.** Ensayos controlados aleatorios doble ciego (controlados con placebo o estudios comparativos) de por lo menos siete días de duración.

**Recopilación y análisis de datos.** Dos revisores independientes seleccionaron los datos y resumieron los hallazgos de los ensayos, los datos faltantes se obtuvieron por correspondencia con los investigadores principales. No se elaboró un metaanálisis debido a que las medidas de resultado eran inadecuadas y a que los estudios revisados presentaban problemas metodológicos.

**Resultados principales.** Fueron 26 estudios controlados por placebo (con baclofeno, dantroleno, ↻

tizanidina, toxina botulínica, vigabatrina, prazepam, treonina y cannabinoides); 13 estudios comparativos cumplieron los criterios de selección y se incluyeron en la presente revisión. Únicamente 15 de estos estudios emplearon la escala de Ashworth, de los cuales sólo tres de los ocho ensayos controlados con placebo y ninguno de los siete ensayos comparativos mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los fármacos de prueba. Los espasmos, dolor y demás síntomas, así como la impresión general del estado del paciente, se evaluaron sólo mediante el uso de puntuaciones no validadas, y los resultados de las evaluaciones funcionales no fueron concluyentes.

**Cannabinoides vs. placebo.** En 2002, Killestein dio a conocer un estudio cruzado (*cross-over*) que comparaba los efectos de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC) o extracto de planta *C. sativa* (que contiene una concentración similar de THC) con placebo. Un año más tarde, Wade informó sobre un estudio cruzado de cuatro vías que comparaba THC con cannabidiol (CBD), una mezcla 1:1 de THC:CBD y placebo. Ambas investigaciones utilizaron evaluaciones con la escala de Ashworth. Killestein y Wade no reportaron diferencias significativas en la puntuación promedio de Ashworth en ninguno de los dos grupos activos de tratamiento comparados con placebo. Por su parte, Wade encontró una mejoría importante en las puntuaciones de la Escala Analógica Visual (EVA) para el dolor, los espasmos y la espasticidad, así como en las calificaciones numéricas de la gravedad de la espasticidad y la frecuencia de los espasmos comparadas con placebo.<sup>9</sup>

Karst y colaboradores, en 2003, llevaron a cabo un estudio aleatorizado controlado con placebo, doble ciego, cruzado, dirigido en Alemania de mayo a septiembre de 2002. El objetivo fue examinar la eficacia del analgésico y seguridad de CT-3 en el dolor crónico neuropático. Se escogieron 21 pacientes (8 femeninos y 13 masculinos) con dolor neuropático de seis meses de evolución, teniendo como característica alodinia (n=21) e hiperalgesia (n=7). Se les administró CT-3, un análogo sintético del 11-hidroxy-( $\Delta$ )-9 THC a dosis de 10 mg/día durante siete días.

Este estudio preliminar CT-3 fue eficaz, pues redujo el dolor crónico neuropático comparado con el placebo; su mayor efecto tuvo lugar a las 6-8 horas posteriores a su administración (p=0.02). No se observó ningún efecto adverso, lo cual es estadísticamente significativo.<sup>10</sup>

**Efectos adversos.** Campbell y sus colaboradores efectuaron una revisión sobre la seguridad y efectos adversos encontrados en los cannabinoides. Los resultados mostraron que dentro de los principales efectos adversos estaban la depresión del SNC a dosis reportadas de 10-20 mg/día y adormecimiento y sedación con el uso de levonantradol. Cabe mencionar que se reportó un caso con dosis de THC 50 mg/día sin presencia de efectos adversos; se trató de un paciente usuario de cannabinoides. Dosis bajas de cannabinoides pueden tener un efecto estimulante y dosis altas, un efecto depresivo en el SNC.<sup>11</sup>

## Conclusiones

En los últimos diez años se ha descrito un sistema de neuromodulación cannabinoide, se han sintetizado agonistas de los receptores cannabinoides CB1 CB2 y preparado fórmulas farmacéuticas para su utilización terapéutica. Los datos recogidos en numerosas publicaciones científicas demuestran la actividad antinociceptiva de los agonistas de los cannabinoides y, por lo tanto, sugieren su uso en el tratamiento del dolor. No obstante, todavía es necesario realizar muchos ensayos clínicos para probar en qué patologías y en qué condiciones la administración de agentes cannabinoides puede resultar más beneficiosa que los medicamentos que actualmente conforman el arsenal terapéutico para el manejo del dolor. **DOLOR**