

## Cannabinoides: desde la ciencia a la controversia

Dr. José Guadalupe Huerta López,\* Dr. José Antonio Ortega Martell,\*\*  
Dr. Edgar Vargas Campuzano,\*\*\*, Dra. Isis Grisel Alvarado Velázquez\*\*\*

### RESUMEN

El tema del uso medicinal de la marihuana se ha vuelto controversial para nuestro país. La *Cannabis* es la sustancia ilícita más consumida en el mundo, por lo cual se considera un factor de riesgo para consumir otro tipo de drogas, por lo que se vuelve un problema epidemiológico a nivel mundial. La *Cannabis sativa* contiene 480 compuestos Cannabinoides, de los cuales 66 causan diferentes efectos. El delta-9-tetrahidrocannabinol es el principal compuesto psicoactivo el cual genera relajación. El cannabidiol es la sustancia que mayormente se acumula, aunque ésta no es psicoactiva. Las funciones del sistema cannabinoide endógeno se puede decir que están enfocadas en diferentes procesos fisiológicos principalmente en el cerebro, sistema inmune, respiratorio y cardiovascular. La FDA ha aprobado algunos cannabinoides como: la nabilona y el dronabinol con diferentes indicaciones. Son pocos los estudios que están metodológicamente estructurados y controlados por lo cual seguimos con la necesidad de realizar estudios metodológicamente bien diseñados que nos ayuden a definir el verdadero uso terapéutico de la marihuana.

**Palabras clave:** Cannabinoides, *Cannabis sativa*, marihuana.

### ABSTRACT

*The subject of the medical use of marijuana has become controversial for our country. Cannabis is the most frequently used illicit substance in the world. The marijuana is considered a risk factor for consume other types of drugs, which becomes an epidemiological worldwide problem. Cannabis sativa contains 480 Cannabinoids compounds, and only 66 compounds cause different effects. The delta-9-tetrahydrocannabinol is the main psychoactive compound which generates relaxation. The cannabidiol is the substance that mostly accumulates, even though this is not psychoactive. The functions of the endogenous cannabinoid is focused on different physiological processes mainly in the brain, immune system, respiratory and cardiovascular. The FDA has approved some cannabinoids as: nabilone and dronabinol with different indications. There are few studies that are methodologically structured and controlled therefore we continue with the need for studies methodologically well designed to help us to define the true therapeutic use of marijuana.*

**Key words:** Cannabinoids, *Cannabis sativa*, marijuana.

### INTRODUCCIÓN

En estos últimos años y recientemente en estos últimos meses el tema del uso medicinal de la marihuana se ha vuelto controversial para nuestro país, porque a

pesar de que se han hecho estudios para demostrar sus beneficios, que podrían apoyar la idea de su legalización para estos fines, y en determinados pacientes, se hace necesario también el investigar a fondo los posibles efectos colaterales, así como el riesgo o no, de

\* Profesor titular de Alergia e Inmunología Clínica. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México.

\*\* Profesor de Inmunología. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

\*\*\* Médico General, Alumno de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría.

dependencia a tales fármacos, todo esto derivado de su consumo.

Debido a la discusión sobre la legalización de dicha sustancia, en el año 2014 la Comisión Nacional contra las Adicciones (CONADIC) publicó un documento que puso a disposición de los legisladores, en el cual se exponen los resultados principales de estudios realizados para probar los efectos de los componentes de la marihuana: los cannabinoides, así mismo en dicho documento se aborda la parte legal, esto con el fin de garantizar la protección a la salud de los mexicanos, como se establece en el artículo 4º de nuestra constitución y que es un derecho humano fundamental. Esta publicación de la CONADIC nos hace ver la necesidad de buscar evidencia científica de alto impacto que sirva de sustento antes de tomar una decisión, sirve así también para aclarar el panorama de lo que existe actualmente en cuanto al uso medicinal de la planta *Cannabis sativa*.<sup>1</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA

La *Cannabis* es la sustancia ilícita más consumida en el mundo. Según la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) se registró un incremento, que no es estadísticamente significativo, de la prevalencia de consumidores de *Cannabis* del 3.9% de la población de 15 a 64 años de edad.<sup>2</sup> La marihuana se considera como un factor de riesgo para consumir otro tipo de drogas, lo cual se vuelve un problema epidemiológico a nivel mundial, ya que 180 millones de personas en el mundo la consumen, la mayoría son gente joven y viven en países desarrollados, aunque sólo 13 millones pueden considerarse adictos.<sup>3</sup>

En México la sustancia tóxica ilegal de mayor consumo es la marihuana, ya que del consumo total de drogas ilícitas, ésta representa el 80%. Según la última Encuesta Nacional de Adicciones realizada en el año 2011 su uso ha aumentado en los últimos años, con mayor prevalencia en el sexo masculino.<sup>4</sup>

En la Ciudad de México, siguiendo el patrón del resto del país, la sustancia ilegal que más se consume es la marihuana, de la cual la forma más habitual es fumada. Su consumo se inicia antes de los 11 años; pero predominan entre los 15 a 19 años.<sup>5</sup>

### CANNABINOIDES Y SUS FUNCIONES

La planta *Cannabis sativa* contiene 66 compuestos cannabinoides que tienen distintos efectos, de los 480 que tiene en total. El delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) es el principal compuesto psicoactivo que genera relajación, el cual podría usarse como potencial fármaco con cualidades paliativas. El cannabidiol (CBD) es la sustancia que mayormente se acumula, aunque ésta no es psicoactiva.<sup>6</sup>

El THC, cuya fuente principal es la resina de las hojas y del tallo, es altamente liposoluble y se absorbe rápidamente en el aparato respiratorio e intestinal, teniendo una biodisponibilidad al fumarla entre el 15-20%, comparado con un 6% al ingerirla oralmente.<sup>7</sup>

Los amplios y diversos efectos fisiológicos de los cannabinoides se derivan de la existencia de receptores específicos en algunos sistemas u órganos de nuestro cuerpo.

Los distintos cannabinoides conforman un sistema de comunicación y regulación celular, el cual podemos llamar sistema cannabinoide endógeno, del cual podemos distinguir algunos elementos:

- Tiene cuatro tipos de ligandos endógenos llamados «endocannabinoides».<sup>8</sup>
- Cuatro subtipos diferentes de receptores de membrana CB1, CB1A, CB2 y receptor cannabidiol anormal (abn-CBD).<sup>9</sup>
- Se han identificado dos elementos que hacen el proceso final de la señal biológica (transportador + amidohidrolasa).
- Sinapsis retrógrada: proceso mediante el cual ejercen su efecto neuromodulador.<sup>10</sup>

### EFFECTOS Y PROPIEDADES TERAPÉUTICAS

En general al hablar de las funciones del sistema cannabinoide endógeno se puede decir que está enfocado en diferentes procesos fisiológicos principalmente en el cerebro, sistema inmune, respiratorio y cardiovascular.<sup>11</sup>

### SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Uno de los efectos más importantes y característicos de los cannabinoides, es el efecto antiemético el cual previene náuseas y vómito asociado a fármacos. Su mecanismo no es del todo claro, pero se sabe de la participación de receptores CB1 y TPRV1. El THC y la nabilona (análogo sintético del TCH), son fármacos con acción antiemética y aprobados en la prevención de náuseas y vómitos por quimioterapéuticos.

Actúa también como anticonvulsivante, involucrando el antagonismo de CB1 y la reducción de las concentraciones plasmáticas de calcio, por lo cual puede ser beneficioso en el tratamiento de epilepsia.

En pacientes con esclerosis múltiple, los receptores CB1 y CB2, disminuyen el dolor neuropático, la espasticidad y rigidez de las extremidades, mejorando la función motora. Presentan propiedades neuroprotectoras que frenan la degeneración neuronal y por consiguiente la progresión de la enfermedad.

En el *cuadro I* se muestran los efectos del THC en el sistema nervioso central, con base en cada estructura cerebral.

Los receptores CB1 son altamente expresados en nociceptores aferentes primarios y los CB2 modulan la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-6, IL-1 y el TNF $\alpha$ . Por lo cual tienen actividades analgésicas y podría ser útil en pacientes con dolor crónico o neuropático, como se explica en la *figura 1*.

### SISTEMA RESPIRATORIO

Según un estudio realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), la *Cannabis sativa* fumada genera broncodilatación si se consume a largo plazo, en donde se ha notado un aumento del volumen espiratorio forzado al primer segundo (FEV1). A pesar de este beneficio en algunos pacientes, asmáticos o con obstrucción, debe considerarse el riesgo potencial adictivo o

afectación cognoscitiva. Por el contrario, diversos estudios aseguran la presencia de síntomas irritativos en vía respiratoria como tos, sibilancias, esputo, faringitis o exacerbación de asma y en fumadores crónicos de marihuana.<sup>5</sup>

### SISTEMA DIGESTIVO

Debido a la activación, a nivel hipotalámico, de los receptores CB1 se considera como un fuerte estimulante del apetito, preferentemente de alimentos ricos en grasa. A nivel hepático incrementa la lipogénesis, síntesis de novo de ácidos grasos y aumento de peso. En contraste, se aprobó un compuesto antagonista de CB1 (rimonabat), el cual se utilizó en tratamiento de obesidad, ya que disminuía el apetito, pero se retiró por los serios efectos colaterales que ocasionaba.<sup>12</sup>

Cuadro I. Efectos del THC en sistema nervioso central.

| Estructura cerebral     | Regula  | Efecto del THC ( <i>Cannabis</i> )                 |
|-------------------------|---|--|
| Amígdala                | Emociones, miedo, ansiedad                      | Pánico, paranoia                                   |
| Ganglios basales        | Planeación, iniciar movimientos                 | Retraso en tiempo de reacción                      |
| Tallo cerebral          | Comunicación cerebro-médula espinal             | Antiemético  |
| Cerebelo                | Coordinación motora, equilibrio                 | Incoordinación motora                              |
| Hipocampo               | Aprender nueva información                      | Memoria alterada                                   |
| Hipotálamo              | Alimentación, conducta sexual                   | Aumento de apetito                                 |
| Neocorteza              | Pensamientos complejos, sensaciones, movimiento | Alteraciones en pensamientos, juicio y sensaciones |
| Núcleo <i>accumbens</i> | Motivación y recompensa                         | Euforia, sensación de bienestar                    |
| Médula espinal          | Comunicación cuerpo-cerebro                     | Insensibilidad al dolor                            |

Modificada de: Scholastic and the Scientists of the National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services. Disponible en: [http://headsup.scholastic.com/sites/default/files/NIDA10-INS2\\_Stu%20Mag\\_0.pdf](http://headsup.scholastic.com/sites/default/files/NIDA10-INS2_Stu%20Mag_0.pdf)

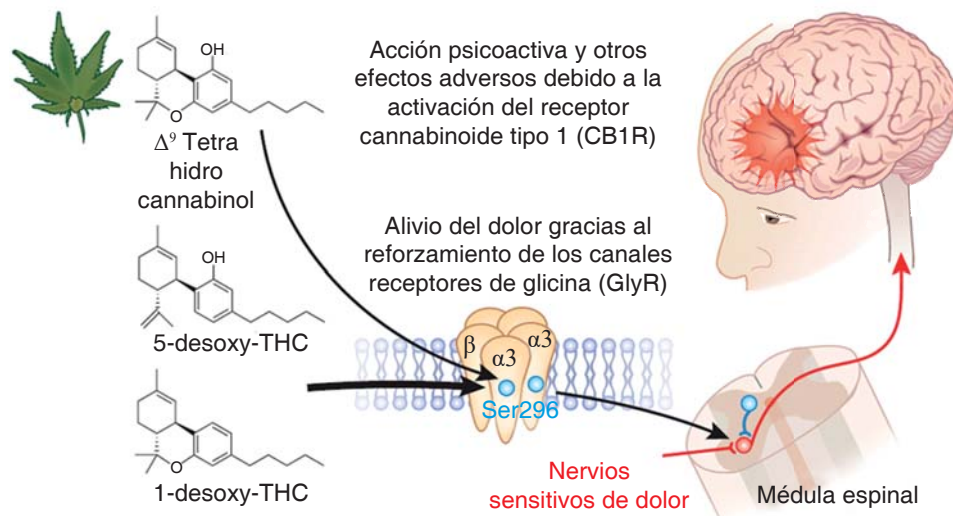


Figura 1.

*Analgesia provocada por cannabinoides.*

Imagen extraída y traducida de: <http://eledegreen.es/la-analgesia-periferica-provocada-por-los-cannabinoides-esta-mediada-por-la-activacion-del-sistema-noradrenergico/4747/>

### SISTEMA INMUNOLÓGICO

Como ya lo mencionamos, los cannabinoides, producen importante efecto antiemético, por lo cual se pueden usar como adyuvantes en el tratamiento de efectos adversos que se presentan en el cáncer, así como al tratamiento de éste con quimioterapia o radioterapia. Se ha estudiado el efecto antitumoral de algunos cannabinoides, como el THC, CBD, CBG entre otros, los cuales han demostrado que inhiben el crecimiento de células tumorales, la angiogénesis y la metástasis,<sup>12</sup> por lo cual se convierte en un potente tratamiento adyuvante, que debe estudiarse mejor para poderse aplicar en pacientes con ciertos tipos de cáncer.

### CONTROVERSIA DE SU USO

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha aprobado algunos cannabinoides, éstos de origen sintético como: la nabilona indicada para emesis por quimioterapia y el dronabinol indicado en caquexia por Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Existe un tercer medicamento el cual sólo ha sido aprobado en Europa y Canadá, el nabiximol el cual es un extracto de THC y CBD el cual contiene una cantidad de cannabinoides conocida, estandarizada y homogénea. Estas drogas tienen como característica que evitan los efectos secundarios respiratorios de la marihuana fumada.<sup>6</sup>

En este ámbito cabe mencionar el caso excepcional de una menor mexicana, la cual en el año 2015 pudo tener acceso a un medicamento derivado de los cannabinoides,<sup>13</sup> esta menor padece de síndrome de Lenox-

Gastaut, el cual es una de las encefalopatías epilépticas más severas de la infancia, caracterizada por múltiples tipos de crisis epilépticas y retraso mental.<sup>14</sup> La Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) fue la encargada de autorizar excepcionalmente la entrada de este medicamento a nuestro país, con el fin de ayudar a esta paciente y a su familia. Epidiolex, es el nombre específico del medicamento en cuestión, producido en forma de jarabe el cual es derivado del cannabidiol (CBD) que produce *GW Pharmaceuticals*, una empresa especializada precisamente en investigar y desarrollar medicamentos de prescripción derivados de *Cannabis sativa*. Así también, la COFEPRIS explicó que dicha compañía obtuvo el aval de la FDA para realizar estudios clínicos fase III del medicamento que concluirían en este año.<sup>13</sup>

Algunos de los fármacos actualmente en estudio se describen en el *cuadro II*.

### CONCLUSIONES

Al hacer una revisión de la literatura de artículos publicados sobre el uso de la marihuana como terapéutico, encontramos que son pocos los estudios que están metodológicamente estructurados y controlados. Actualmente seguimos con la necesidad urgente de realizar estudios metodológicamente bien diseñados que nos ayuden a definir el verdadero uso terapéutico de la marihuana, sus productos y su perfil de seguridad a largo plazo en las diferentes patologías propuestas, y así auxiliar al médico y al paciente, aprobando el desarrollo de nuevos medicamentos.<sup>15,16</sup>

**Cuadro II. Indicaciones y estado de aprobación del uso de las presentaciones farmacéuticas de cannabinoides.**

| Indicación   | Efecto   | Estatus de aprobación                                  |
|--|--|--|
| Náusea y vómito secundario a quimioterapia   | No agrega beneficio a lo convencional                      | Sí, en algunos países como cuarta línea de tratamiento |
| Anorexia secundaria a SIDA   | No es superior al acetato de megestrol                     | Sí   |
| Anorexia secundaria a cáncer   | No es superior al acetato de megestrol                     | No   |
| Anorexia nerviosa  | No parece tener actividad                                  | No   |
| Esclerosis múltiple  | Reduce espasticidad y dolor neuropático                    | Sí   |
| Esclerosis lateral amiotrófica   | Mejora apetito y sueño pero no calambres y fasciculaciones | No   |
| Lesión espinal   | Reduce dolor y espasticidad                                | No   |
| Dolor secundario a cáncer  | En la mayoría sin efecto                                   | Sí, junto con analgésicos y algunas restricciones      |
| Dolor neuropático  | Equivalente a codeína con más efectos secundarios          | Sí, con analgésicos en algunos países en cuarta línea  |
| Hiperactividad vesical   | Disminuye la urgencia e incontinencia                      | Sí   |
| Glaucoma   | No es superior a tratamientos convencionales               | No   |
| Artritis reumatoide, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Crohn, psoriasis y urticaria | Posible beneficio  | Requiere más investigación                             |

No existe evidencia científica del uso médico de cannabinoides, bajo el modelo de medicina basada en evidencias, y no se ha demostrado que los tratamientos convencionales sean inferiores, por lo cual el uso de cannabinoides queda sólo respaldado para disminuir algunos síntomas como tratamiento de segunda línea y en casos muy seleccionados.

Por otro lado, se tiene evidencia que el uso recreacional de la marihuana, además de los efectos psicosociales, induce la aparición de síntomas crónicos de la vía aérea, por tanto, actualmente existe esta controversia sobre su legalización, todo esto debido al impacto negativo tanto personal como social que conlleva el consumo de la marihuana.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Comisión Nacional contra las Adicciones. *El uso médico del cannabis ¿Tiene sustento Científico?* 2014.
2. Resumen ejecutivo. Informe mundial sobre las drogas 2013. *Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito*.
3. Degenhardt L, Ferrari AJ, Calabria B, Hall WD et al. The global epidemiology and contribution of cannabis use and dependence to the global burden of disease: results from the GBD 2010 study. *PLoS One*. 2013; 8 (10): e76635.
4. Encuesta Nacional de Adicciones 2011. *Drogas ilícitas*. 2012.
5. Rodríguez-Reyes Y, Pérez-Padilla R. Efectos de la marihuana en el sistema respiratorio. *Neumol Cir Torax*. 2013; 72 (3): 194-196.
6. Jácome RA. *Cannabis medicinal*. *Medicina (Bogotá)*. 2014; 36 (4): 293-297.
7. Benson MK, Bentley AM. Lung disease induced by drug addiction. *Thorax*. 1995; 50: 1125-1127.
8. Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci*. 1998; 21 (12): 521-528.
9. Fernández-Ruiz J, Lastres-Becker I, Cabranes A, González S, Ramos JA. Endocannabinoids and basal ganglia functionality. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002; 66: 257-267.
10. Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Rodríguez de Fonseca F. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends Pharmacol Sci*. 2000; 21: 218-224.
11. Parolaro D. Presence and functional regulation of cannabinoid receptors in immune cells. *Life Sci*. 1999; 65: 637-644.
12. Fraguas-Sánchez AI, Fernández-Carballido AM, Torres-Suárez AI. Cannabinoides: una prometedora herramienta para el desarrollo de nuevas terapias. *An Real Acad Farm*. 2014; 80 (3): 555-577.
13. Ramírez-Coronel M. Entrará a México medicamento con cannabis. *El Economista*; Sep.: 2015. [Internet] Disponible en: <http://eleconomista.com.mx/columnas/salud-negocios/2015/09/08/entrara-mexico-medicamento-cannabis>
14. Maldonado LB, Avellán AJM. Síndrome de Lennox-Gastaut. *Residente*. 2009; IV (2): 56-66.
15. <http://www.galenusrevista.com/Cannabis-o-cannabinoides.html>
16. Alvear T, Gonzalo. Reflections about medicinal and recreational use of marijuana and its effects on the respiratory system. *Rev Chil Enf Resp*. 2015; 31 (3): 160-169.

Dirección para correspondencia:  
 Dr. José Huerta López  
 Instituto Nacional de Pediatría  
 Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco,  
 Deleg. Coyoacán, 04530, Ciudad de México.  
 E-mail: [jhuer2011@hotmail.com](mailto:jhuer2011@hotmail.com)  
[edgarvc559@gmail.com](mailto:edgarvc559@gmail.com)