

Medicina y sociedad

Una introducción al perfil farmacológico y terapéutico de la marihuana

An introduction to the pharmacological and therapeutic profile of marijuana

Dr. Gustavo Tamosiunas

Profesor Director del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Emiliano Pagano

Asistente Departamento de Farmacología y Terapéutica. Residente Clínica Psiquiátrica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR.

Br. Pía Artagaveytia

Ayudante de Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Palabras clave: Marihuana, Cannabis Sativa, Cannabis Índica, Cannabinoides.

Keywords: Marijuana, Cannabinoids, Cannabis Sativa, Cannabis Indica.

Escribir un artículo sobre marihuana en este momento en nuestro país corre algunos riesgos dada la situación planteada por el gobierno de emprender un nuevo camino hacia la regulación de su uso, como se hizo hace unos años con el cigarrillo y probablemente sucederá con el consumo de alcohol. Sin embargo, pensamos que dicho contexto es propicio para promover un debate entre los diferentes actores de nuestra sociedad que nos permita, con el mayor nivel de honestidad intelectual, reflexionar sobre el tema.

A continuación nos centraremos en el perfil farmacológico de la marihuana. El conocimiento de dicho perfil es importante, ya que el consumidor de marihuana busca en última instancia los efectos farmacológicos que ella produce, o que piensa que ella produce. Quizás, estaría mejor expresado decir, que busca aquellos efectos que se han ido construyendo en relación a su consumo, dentro de cierto entorno socio histórico cultural. De cualquier forma hay aspectos del efecto farmacológico, que van mas allá de las expectativas y derivan de su interacción sobre el sistema receptorial específico. Esperamos poder aportar desde este lugar una perspectiva más a tener en cuenta para esta necesaria reflexión.

Se ha ido avanzando en el conocimiento de la marihuana a través del sistema cannabinoide endógeno y su participación en procesos fisiológicos del individuo. Contamos hoy con estudios en neurociencias a partir de neuroimagen, estudios epidemiológicos, farmacogenéticos y de vulnerabilidad neurológica que nos están dando una nueva perspectiva de los efectos que esta sustancia tiene, principalmente a nivel del sistema nervioso central (SNC). Probablemente sea necesario acercar posiciones y, como decíamos al inicio, reconstruir nuevos conocimientos en el imaginario colectivo

que seguramente surgirá de la discusión entre diferentes perspectivas, sin primacías ni prejuicios, ya que las “evidencias” provenientes del empirismo de la sociedad como de la llamada rigurosidad científica tienen sesgos y limitaciones significativas.

La marihuana ha sido usada por sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias, relajantes musculares, anticonvulsivas, ansiolíticas, pero dichos aspectos terapéuticos ocupan un pequeño lugar frente al uso recreativo que ha tenido a lo largo de la historia; que es para lo que fundamentalmente se la usa actualmente, más allá de hechos anecdóticos de su posible o probable lugar en la terapéutica.

Desde esta perspectiva, es decir, posibilidad de uso terapéutico, debemos considerar que los cannabinoides pueden tener, por ejemplo, efectos analgésicos; pero no los podemos comparar con analgésicos ya conocidos de los cuales se encuentran establecidos con mayor precisión eficacia, dosis, indicación y perfil de seguridad.

La marihuana, se usa principalmente con fines recreativos desde tiempos lejanos. Su uso en la actualidad, principalmente en jóvenes, parece haberse naturalizado y entrado en la cultura de nuestra sociedad, con una baja percepción de riesgo, atribuyéndosele además propiedades terapéuticas muy variadas. Por otro lado existe un aspecto vinculado al abuso, dependencia, narcotráfico y actos delictivos. Por último, se encuentran posiciones que la muestran como “droga” con riesgo de toxicidad a diferentes niveles del organismo, pero especialmente vinculado al desarrollo (o mejor al riesgo de desarrollo) de trastornos psiquiátricos severos. Todo esto coexiste en nuestra sociedad, y la marihuana es un ejemplo, como ya vimos, de cómo los efectos de los fármacos que

usamos, sean tanto medicamentos o drogas de abuso, se construyen en una sociedad, de la interacción entre sujeto, sustancia y medio ambiente (contexto socio histórico cultural). Luego de esta breve contextualización del tema, nos dedicaremos a realizar una breve reseña de aspectos farmacológico - terapéuticos de la marihuana que esperamos ayuden a un mejor entendimiento del impacto que puede tener el consumo de estas sustancias en el ser humano, no para sancionar ni censurar su uso, sino para apostar a la construcción de un uso responsable.

MECANISMO DE ACCIÓN

Mientras el consumo continúa (o crece según algunas encuestas), con construcciones pasadas, se ha avanzado en el conocimiento de la marihuana a través del sistema cannabinoide endógeno y su participación en procesos fisiológicos del individuo. De hecho, el descubrimiento de un sistema cannabinoide endógeno modificó nuestra perspectiva sobre la marihuana, como lo hiciera años anteriores el descubrimiento del sistema opiode endógeno. La existencia de un sistema fisiológico que está mediado por cannabinoides endógenos, cuyos receptores se encuentran distribuidos ampliamente en el organismo, y que a nivel del sistema nervioso central son de los más ubicuos, nos debe hacer reflexionar sobre el impacto que pueden tener estas sustancias, no solo como uso recreativo sino como resultado de probable efecto terapéutico.

Los receptores endocannabinoides (ECB) fueron descubiertos en la última década del siglo pasado. Se trata de los receptores ECB1 y ECB2. El primero mucho más abundante en el sistema nervioso central (siendo el receptor acoplado a proteína G más abundante del cerebro), y en menor medida en la periferia siendo su estimulación relacionada con la mayoría de los efectos observados o buscados por los sujetos que la consumen. El ECB2 predomina a nivel periférico y se vincula al sistema inmunológico principalmente.

Entre los principales mediadores endógenos que activan los receptores cannabinoides destacamos la anandamida y la 2-araquidonil glicerol, ambos compuestos derivados del ácido araquidónico. La anandamida actúa sobre ambos tipos de receptores y despliega efectos muy similares a los del delta 9 tetrahidrocannabinol, y la araquidonil glicerol es más selectiva sobre los ECB1. Estos endocannabinoides son sintetizados a demanda por el organismo en respuesta a distintas señales provenientes, entre otros, del sistema inmune, el cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, reproductor y por supuesto, desde el SNC. Probablemente aún se pueda aumentar la lista con algunas sustancias más que por ahora son consideradas como "candidatas" a formar parte de esta familia.

Estos mediadores no se almacenan, sino que se liberan desde la neurona postsináptica, por desdoblamiento de componentes lipídicos de la membrana celular como consecuencia de variados estímulos, y activan sus receptores a nivel presináptico modulando a través de la inhibición la ulterior liberación de transmisores. A este proceso se le ha llamado inhibición retrosináptica para diferenciarla de la más común hasta ahora que era la presináptica (GABA). El sistema se activa cuando existe una sobrecarga a nivel de la sinapsis (generalmente aumento de calcio intracelular en la neurona postsináptica), a manera de mecanismo de contrarregulación (feed back negativo) local, para impedir la excesiva estimulación de áreas encefálicas vinculadas a un gran número de funciones como luego describiremos. Destacamos la modu-

lación de la transmisión del sistema gabaérgico, glutaminérgico y dopaminérgico. Este último principalmente a nivel del sistema de recompensa (núcleo accumbens).

Entre las funciones que modula el sistema cannabinoide se encuentran la memoria, aprendizaje, atención, emociones, sistema de reforzamiento, ingesta de alimentos, neuroprotección, actividad motora, dolor, así como su participación en los procesos de plasticidad neuronal y neuromodulación a corto y largo plazo que son hoy centro de atención por las consecuencias que podrían generar tales cambios. Tengamos en cuenta que una cosa es la fina modulación que sobre diferentes sistemas realiza momento a momento el sistema cannabinoide en los diferentes procesos cognitivos por ejemplo, y otra es la modulación "desde afuera" a dosis y tiempos diferentes a los desarrollados durante su funcionamiento tónico.

Los cannabinoides son compuestos de gran liposolubilidad (hecho importante a recordar por características de su perfil farmacológico) que se encuentran en las plantas *Cannabis Sativa* y *Cannabis Indica* y de los cuales el delta 9 tetrahidrocannabinol (THC) es el más potente desde el punto de vista psicoactivo. Recordemos que en dichas plantas hay más de 400 sustancias con propiedades psicoactivas dentro de las cuales más de 60 son cannabinoides. Otros cannabinoides contenidos en la planta son el cannabidiol y el cannabinol; el primero con un perfil algo diferente al THC, con acción ansiolítica marcada, y el cannabinol que es diez veces menos potente que THC. Además el porcentaje de cada compuesto psicoactivo que contiene la marihuana es variable según: especies, de qué partes de la planta se realiza la extracción (la mayor concentración está en brotes florecientes de planta femenina, y en las hojas y mucho menos en tallo ó semilla), formas de cultivo, momento de extracción, genotipo, procesamiento, aditivos agregados, convirtiéndola en una gama amplia de variedades para el consumidor. No podemos pues, decir hoy, a la altura del estado del conocimiento, que la marihuana es útil como analgésico o relajante muscular ya que el espectro final de efectos farmacológicos dependerá de la relativa concentración de estas sustancias. Es por esto que es una simplificación sacar conclusiones de los efectos de la marihuana a partir de algunos de sus componentes. Sin embargo, las aproximaciones con que contamos nos permiten tener una idea mucho mejor del impacto que puede tener su uso que lo que conocíamos en décadas anteriores.

La proporción del THC también es variable e incluso ha ido cambiando a lo largo de los años. Por ejemplo, actualmente, la marihuana puede contener entre un 1 y 5% de THC, el hachís entre un 15 y 50%, y un cigarro de marihuana tendría entre 8 y 120 mg de THC. Como dijimos, el contenido de "principios activos" es variable y por tanto variable serán los efectos obtenidos para un mismo individuo en circunstancias similares.

FARMACOCINÉTICA

La principal forma de administración es fumada, alcanzándose en plasma entre un 10 a 25 % del contenido de THC del cigarro. La cantidad total absorbida depende en última instancia de la profundidad y número de caladas. El THC se detecta en sangre entre 1 y 2 minutos de la primera calada con una T_{max} entre 3 y 10 minutos. Los efectos se inician a los pocos segundos y pueden durar entre 2 y 3 horas.

Por vía oral la biodisponibilidad es errática y no supera el 5 a 10%, presentando destrucción en estómago y efecto de primer paso hepático, alcanzando una T_{max} en sangre a

las 2 a 4 horas de administración y sus efectos inician entre 30 minutos y dos horas. Estos efectos pueden durar hasta 6 horas post ingesta.

Debido a su gran liposolubilidad, atraviesa con facilidad las barreras hematoencefálica, placentaria y mamaria. Se unen más del 95% a proteínas plasmáticas y se deposita en grasa corporal, hígado, pulmón presentando cinética multicompartmental. Se metaboliza ampliamente en hígado principalmente (sistema microsomal CYP450) habiéndose encontrado más de 100 metabolitos de los cuales algunos de ellos son activos como el 11 hidroxido derivado que tiene actividad semejante al original y sería responsable de los efectos del consumidor crónico.

La vida media de eliminación es entre 25 a 36 horas. Tras haber fumado 1 cigarro es posible detectar en orina metabolitos una semana después, y en los crónicos aún sigue siendo positivo luego de un mes de haber dejado de consumir.

Estos hechos de la cinética de la marihuana son importantes ya que muestran lo prolongado de los efectos residuales en el organismo luego del consumo aún de bajas cantidades y en forma esporádica. Debido al amplio espectro de efectos que despliega la marihuana debemos ser cuidadosos al hablar de la duración del efecto. Si recordamos las viejas curvas dosis respuestas de la farmacodinamia, veremos que si bien algunos efectos pueden haber desaparecido otros aún se pueden encontrar en niveles óptimos. Es decir, el perfil temporal de efectos variará según de cual estemos hablando. A su vez un efecto dado puede aparentar haberse extinguido pero al evaluarlo en forma más discriminada notamos sus efectos residuales. Es así que una "dosis" puede ser eficaz para alivio del dolor leve o moderado durante una o dos horas pero mantenerse el efecto sobre el sistema cardiovascular o la incoordinación motora. Como se la ha usado principalmente con fines recreativos, a lo que más se le ha prestado atención por parte de usuarios es a dichos efectos, pero desde una perspectiva de salud pública o seguridad vial habría que prestarle especial atención a sus otros efectos.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

Desarrollaremos a continuación en forma breve algunos efectos de la marihuana sobre el organismo.

A nivel del SNC se producen la mayor parte de los efectos buscados así como no deseados de la marihuana. Desde el punto de vista psicológico produce cambios en el estado de ánimo en forma que podríamos llamar bifásica ya que en un inicio induce euforia, sensación de bienestar, risa fácil, e incluso sensación de ansiedad, para luego producir sedación, somnolencia y relajación. Concomitantemente hay dificultad para enfocar la atención, para la concentración y deterioro de la memoria reciente. Estos efectos pueden ser leves luego de fumar 5 mg de marihuana aunque los efectos son como es sabido dosis dependiente. Con dosis mayores y dependiendo de otros factores individuales y sociales, pueden aparecer sensaciones disfóricas, ansiedad, ideas paranoides y pánico, que desaparecen en algunas horas. En la intoxicación aguda puede inducir episodio psicótico caracterizado por ideas delirantes, alucinaciones, confusión, amnesia, ansiedad y agitación.

Durante el uso prolongado, con dosis diarias se han descrito cambios a nivel cognitivo caracterizados por dificultad para resolver problemas, alteraciones de la memoria y concentración, incoordinación motora y enlentecimiento en la velocidad de reacción. Estos efectos similares a los de benzodiazepinas y alcohol son reversibles habitualmente en plazo

más o menos variables de 4 a 6 semanas de suspensión total del consumo. Estos cambios neurocognitivos parecerían ser más importantes y con menor reversibilidad cuando el consumo se inicia precozmente (antes de 18 años), así como también el riesgo de desarrollar trastornos en salud mental. Existen diferentes estudios que parecen indicar asimismo una relación entre consumo de cannabis en edad escolar y fracaso académico, dificultad de finalizar estudios o ingreso a universidad. Recordemos que el uso de psicofármacos en menores de 18 años tiene sus riesgos, y los estamos conociendo desde hace relativamente poco tiempo. Sabemos que los nuevos antipsicóticos atípicos generan síndrome metabólico a controlar y que en sujetos de edad avanzada pueden aumentar el riesgo de accidentes cerebro vasculares así como el uso de benzodiazepinas en edad avanzada puede aumentar significativamente el riesgo de deterioro cognitivo. Nos referimos a estos aspectos por dos razones, una es que estamos conociendo el riesgo del uso de estos medicamentos y de la misma manera lo debemos conocer para la marihuana; por otra parte para no demonizar el uso de ésta, ya que otros medicamentos también generan riesgos importantes para la salud que probablemente debemos prestarle tanto o más atención.

En cuanto a la seguridad vial se conoce ya muchos estudios clínicos, revisiones y metaanálisis mostrando en general un riesgo aumentado de siniestros de tránsito al conducir vehículos luego de fumar un cigarrillo de marihuana, ya que altera la actividad motora, atención y capacidad de respuesta en forma similar a la que se alcanza con alcoholemias iguales o mayores a 0,5 g/L. (tomando en cuenta las variabilidades interindividuales y factores ya comentados de cantidad de THC del cigarro). Esto significa que, así como se realizan determinaciones de alcoholemia, también deberán realizarse dichas determinaciones para estas sustancias ya que presentan efectos que interfieren en la conducción de vehículos.

En la Tabla I resumimos los principales efectos farmacológicos del THC.

Todos estos efectos deben ser estudiados para determinar la contribución relativa al perfil de la marihuana.

No ha podido establecerse que el consumo de cannabis, y sobre todo en adolescentes facilita el consumo de otras drogas. Por otro lado lo que parece más probable es que exista riesgo aumentado para el desarrollo de enfermedades psiquiátricas como la psicosis en individuos especialmente vulnerables.

A través de la distribución cerebral y periférica de receptores para cannabinoides, el sistema endocannabinoide cumpliría un papel neuromodulador e inmunomodulador. A nivel cerebral como vimos modula la actividad motora, aprendizaje, memoria, la transmisión nociceptiva, desempeñando un papel primordial en el desarrollo cerebral. Su estimulación exógena altera esta neuromodulación fisiológica logrando efectos que difieren según dosis a considerar. Por ejemplo, a bajas dosis, produce un estado de relajación, reducción de la coordinación motora, somnolencia, dificultad en la concentración y alteración de la percepción del tiempo y el espacio. Sin embargo a altas dosis o por tiempos prolongados, puede producir deterioro de la memoria, desorientación, ansiedad pudiendo aparecer alucinaciones y delirio.

Existen datos limitados sobre la posible asociación de consumo de marihuana y desarrollo de malformaciones en recién nacidos. A demás los estudios de donde provienen estos datos son difíciles de interpretar dada la importante presencia de factores de confusión como consumo de alcohol concomitante y tabaquismo. Por otro lado, existen datos mas

Tabla I. Efectos farmacológicos del THC.

a. Sistema Psico Neuro Inmuno Endocrinológico se destaca:
Neuropsicológicos y psiquiátricos: euforia (o disforia) aumento de la creatividad, sensación de relajación, ansiedad, despersonalización, alteración de la percepción del tiempo, psicosis, alucinaciones, aumento de percepción sensorial
Memoria afectación principalmente a corto plazo
Reducen el rendimiento psicomotor (conducir, escribir) y coordinación motora
Aumento del apetito
Analgesia
Anticonvulsivante
Neuroprotector
Participación en mecanismos de recompensa
Ojo reducción de presión intraocular y congestión conjuntival
Inmunomodulador (inmunoestimulantes adosis najas y inmunodepresor a dosis altas) antiinflamatorio y antiproliferativo
Reducción del nivel de FSH, Prolactina, LH, Testosterona, Hormona del Crecimiento
b. A nivel cardiovascular y respiratorio
Taquicardia con vasodilatación (a veces hipotensión ortostática) y aumento de gasto cardíaco. Efecto antiagregante plaquetario
Broncodilatación
c. A nivel Gastrointestinal
Reducción de motilidad
Reducción de secreciones (saliva, ácida gástrica)

consistentes respecto a la asociación entre consumo de marihuana y bajo peso al nacer el cual se plantea puede deberse mas a la inhalación de monóxido de carbono o al consumo concomitante de otras sustancias que a los cannabinoides. No se recomienda el consumo de cannabinoides durante la lactancia materna.

No existen datos consistentes acerca del aumento del riesgo de sufrir cancer de las vías respiratorias superiores en personas que consumen marihuana. Respecto del cancer de pulmón, estudios de caso control han encontrado un aumento del riesgo de padecer dicha enfermedad aunque todavía falta mayor evidencia que logre controlar factores de confu-

sión como el consumo concomitante de tabaco.

El desarrollo de tolerancia al uso de cannabis parece estar mediado tanto por mecanismos farmacocinéticos como farmacodinámicos. En el primer caso debido principalmente a inducción de metabolismo hepático del sistema de la citocromo P450-, y en el segundo al fenómeno de la plasticidad receptorial, internalización de receptores y reducción de la densidad de receptores. Más allá de mecanismos y pese al tiempo que fueron negados, la reducción de los efectos farmacológicos de estas sustancias son hoy reconocidos y expresan la puesta en marcha de fenómenos de neuroadaptación de difícil reversibilidad.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Se ha propuesto a los cannabinoides como opciones terapéuticas de segunda línea para el tratamiento del dolor, de las náuseas y los vómitos derivados de la quimioterapia, de la espasticidad (relacionada con la Esclerosis Múltiple, la Corea de Huntington o las lesiones medulares), de las alteraciones de la ingesta en pacientes con SIDA o cáncer terminal. También se ha propuesto su utilidad en el tratamiento de otras patologías como el glaucoma, trastornos inflamatorios del tubo digestivo, ansiedad, depresión y patología tumoral.

Se requieren como comentamos al inicio de ensayos clínicos controlados para demostrar eficacia y riesgos del uso terapéutico de estos derivados del cannabis.

Por último, recordemos que al discutir sobre efectos de la marihuana debemos separar efectos recreativos, terapéuticos, legalización o regulación del consumo ya que de otra manera será difícil arribar a buen puerto.

BIBLIOGRAFÍA

- Verdejo-García A: Efectos neuropsicológicos del consumo de cannabis. *Trastor. adict.* 2011; 13(3): 97-101.
- Sagredo O. Efectos farmacológicos y fisiológicos del consumo de cannabis. *Trastor. adict.* 2011; 13 (3): 94-96.
- Guía Básica sobre los Cannabinoides [en línea]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides; 2002 [acceso: 15 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://pendientedemigracion.ucm.es/info/seic-web/documentos/libros/guiabasicacannab.pdf>
- Ramos Atance JA. Aspectos Psiquiátricos del consumo del Cannabis[en línea]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides; 2007[acceso: 15 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://pendientedemigracion.ucm.es/info/seic-web/documentos/libros/aspectospsiquiatricosconsumocannabis.pdf>
- Tziraki S. Trastornos mentales y afectación neuropsicológica relacionado con el uso crónico de cannabis. *Rev. Neurol.* 2012; 54 (12): 750-760.
- Informe sobre cannabis [en línea]. Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el plan Nacional de Drogas. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009 [acceso: 15 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/CannabisII.pdf>