Uso medicinal de la marihuana

Tte 1º (M) Marta Hatchondo[a]
Tte. 1° (M) Laura Pegueroles[b]
A/N (M) Marcela Quintana[c]

(a) Jefa del Servicio Sanitario del Centro de Altos Estudios Nacionales (CALEN).
(b) Médico Internista. Jefe de Guardia en Dpto. Emergencia H.C.FF.AA.
(c) Jefa del Centro de Atención Familiar de la Armada. Policlínica de Geriatría. Sanidad Naval

RESUMEN

El descubrimiento de un sistema cannabinoide endógeno renovó el interés médico por la marihuana y los datos de los últimos años indican que el sistema endocannobinoide regula la función de diversos tipos de sinapsis y juega un papel importante en el desarrollo cerebral extrauterino. Recientemente el interés sobre la marihuana se centró en sus propiedades medicinales y existen ensayos clínicos controlados que apoyan su uso en ciertas condiciones médicas; sin embargo, su eficacia y seguridad siguen siendo motivo de controversia.

En la mayoría de los estudios evaluados en esta revisión, los usos más destacados son el dolor crónico oncológico y no oncológico, náuseas y vómitos por quimioterapia, caquexia asociada al Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida, glaucoma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, espasticidad y epilepsia refractaria.

PALABRAS CLAVE: cannabinoides, endocannabinoides, marihuana medicinal

ABSTRACT

The discovery of an endogenous cannabinoid system renewed medical interest in marijuana and data from previous years indicate that the endocannabinoid system regulates the function of different types of synapsis and plays a significant role in the extra uterine brain development. Recently, interest in marijuana focused on its medicinal properties, and there are controlled clinical studies that support its use in certain medical conditions; nevertheless, its efficacy and safety are still controversial ground.

In most of the studies reviewed here, the most prominent uses are for chronic oncologic and non-oncologic pain, nausea and vomiting caused by chemotherapy, cachexia associated to the Acquired Immuno-Deficiency Syndrome, glaucoma, Alzheimer´s disease, Parkinson´s disease, multiple sclerosis, spasticity and refractory epilepsy

KEY WORDS: cannabinoids, endocannabinoids, medical marijuana.

INTRODUCCION:

En Uruguay en el año 2013 se aprobó la ley N° 19172 que da al Estado la regulación y control del mercado de la marihuana con fines recreativos y terapéuticos. Existe por lo tanto mayor accesibilidad a dicha sustancia y entendemos necesario pesquisar el nivel de conocimiento actual y sus alcances terapéuticos; conocer sus mecanismos de acción, sus efectos, la experiencia que existe en la práctica clínica.

Cannabis sativa es una planta originaria de Asia Central, y sus principales componentes activos (cannabinoides) son tres: el tetrahidrocanabinol, el canabinol y el canabidiol, los cuales poseen propiedades psicotrópicas y vegetativas. El tetrahidrocanabinol (delta-9-THC) es el psicoestimulante más abundante y poderoso (1).

El término marihuana describe al preparado elaborado a partir de las flores, hojas y tallos pequeños provenientes de la Cannabis sativa (2).

Hoy se sabe que los remedios herbales eran ampliamente utilizados en la antigüedad, y su uso se pierde en los orígenes de la humanidad. Se ha propuesto que el uso de hierbas por humanos con fines curativos se remonta hasta el período del hombre de Neanderthal (40000 a 70000 años). En este sentido, el papiro de Ebers (aproximadamente 1550 años A.C.), que documenta la farmacopea egipcia, puntualiza los diversos empleos del opio y el Cannabis como un “remedio analgésico utilizado por los dioses”.

Recibido: Diciembre 2016
Aceptado: Julio 2017
Correspondencia: Asamblea 4707 esq. Hipólito Irigoyen. Tel. 099208339. Montevideo, Uruguay.
E-mail: quintanamarcela24@gmail.com

En el documento escrito por Herodoto (484-425 A.C.), se documenta su empleo en las tradiciones ceremoniales de los guerreros synthios. Otras civilizaciones, concretamente los celtas y los grupos nórdicos, utilizaban esta planta en rituales de fertilidad y en honor a la diosa Freya.

Por otro lado la literatura hindú hace referencia a su uso con fines ceremoniales y medicinales, en este sentido se destacan textos como el Rig Veda y el Atharava Veda donde describen sus efectos como antipirético, antimigrañoso, estimulante del apetito, inductor del sueño, entre otros.

Siglos después, el Cannabis es puesto "bajo la lupa", cuando el cristianismo difunde la "naturaleza divina del dolor" (especialmente durante los siglos XIII y XIV). Esta postura religiosa se torna más rígida durante la inquisición y durante esa época, el empleo de esta planta (y otras) con cualquier finalidad se consideraba herejía y las personas que practicaban la herbolaria terapéutica eran llevadas ante los tribunales del santo oficio.

No es sino hasta mediados del siglo XIX, cuando los médicos occidentales se interesaron nuevamente en las propiedades terapéuticas del Cannabis. Sobre esto, William B. O`Shaughnessy (1809-1889), fue quien redescubrió, reintrodujo, y difundió las cualidades terapéuticas del Cannabis en el Reino Unido (especialmente sus cualidades analgésicas, sedantes y antiespasmódicas).

Posteriormente, la propagación de los "fumadores de opio", la "moralización de la juventud victoriana", y la muerte de la reina Victoria, motivaron al gobierno inglés a prohibir el consumo de Cannabis y opio en 1928; siguiendo con esta línea, en 1937 el gobierno norteamericano hizo lo propio.

Esto generó una contra-cultura (la comunidad continuó el consumo) y el tráfico ilegal de éstas sustancias.

En el mundo moderno, en 1931, la Convención Internacional para el control de Drogas, permitió que la planta, extractos y productos derivados del Cannabis pudieran ser utilizados con fines medicinales o en investigación. Actualmente el uso del Cannabis con fines medicinales está permitido en: Canadá, Irlanda, Reino Unido, 14 estados de la Unión Americana, Uruguay, Suecia, España, Portugal, Noruega, Nueva Zelanda, Países Bajos, Luxemburgo, Israel, Alemania, Camerún, Bélgica, Austria, Argentina, Chile, Colombia, República Checa, Finlandia, Pakistán, Irán, y Perú (3).

La marihuana puede administrarse por varias vías. Con la inhalación de humo, la vía más conocida, la absorción es rápida. El humo llega a los pulmones y la alta liposolubilidad de sus componentes, en especial el delta-9-THC, favorece su paso a través de la membrana de los capilares alveolares y alcanza la circulación pulmonar, la sistémica y, finalmente, llega al Sistema Nervioso Central (SNC), donde ejerce sus efectos principales. El cigarro, preparado manualmente a partir de hojas secas, flores; normalmente contiene 0.5-1 gr de hierba que corresponde aproximadamente a 20 mg de delta 9 tetrahidrocannabinol (delta-9-THC). Los efectos comienzan aproximadamente a los 20-30 minutos y duran 2-3 horas. También puede suministrarse por nebulización.

Con fines terapéuticos se han estudiado otras vías y formas de administración: ocular, sublingual, dérmica, oral y rectal. Con la administración oral la absorción de los componentes de la planta suele ser errática y las concentraciones plasmáticas de delta-9-THC aumentan lentamente (1-3 horas); alcanza concentraciones máximas en 120-180 minutos, que persisten por 5-12 horas sin un efecto pico definido. La cantidad de delta-9-THC que se absorbe equivale a un 25-30% de la que se absorbería fumando la misma cantidad. La administración rectal resulta en una biodisponibilidad mayor que la vía oral.

Su componente principal (delta-9-THC) se une poco a las proteínas plasmáticas, se distribuye ampliamente en el organismo y sólo 5 a 24% alcanza el SNC. Se acumula en el tejido adiposo y en el bazo, reservorios de los cuales se desprende lentamente. Por su alta liposolubilidad cruza las barreras hematoencefálica y placentaria y llega a la leche materna. Los componentes de la marihuana se metabolizan principalmente en el hígado.

Su vida media es muy variable y se estima que es de 24 a 72 horas; su metabolito principal es el 11-OH-delta-9-THC, tiene una vida media plasmática de 15 a 18 horas.

Se ha reportado que el THC puede ser retenido en el cuerpo hasta 45 días después de su administración, y que los metabolitos de una sola dosis de delta-9-THC pueden ser detectados en la orina de tres a cinco días después de su administración.

El delta-9-tetrahidrocanabinol (delta-9-THC), ejerce sus acciones con dosis totales que van de 3 a 13 mg si la vía de administración es por inhalación y de 8 a 30 mg por la vía oral.

Los efectos de la marihuana se pueden presentar en casi cualquier parte del organismo. Afecta los siguientes sistemas:

1) cardiovascular: aumenta la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el gasto cardíaco; también se presenta vasodilatación en ciertos territorios como en la conjuntiva que se muestra enrojecida, y, en algunos casos produce hipotensión ortostática;

2) respiratorio: relajación del músculo liso bronquial;

3) ocular: reducción en la formación del humor acuoso;

4) neuromuscular: disminución del tono muscular que parece derivarse de una acción central y de una acción específica sobre la placa neuromuscular (2).

Se ha aislado una serie de sustancias sintetizadas por el propio organismo cuyas propiedades farmacológicas se asemejan a las de los cannabinoides y que, por ser agonistas de los receptores específicos también presentes en el organismo, reciben la denominación de endocannabinoides, cuya manipulación podría ser de utilidad terapéutica. Los receptores cannabinoides mejor caracterizados son CB1 y CB2 que se encuentran ubicados en la membrana celular neuronal; estos receptores se relacionan con la inhibición de la adenilato ciclasa. También están enlazados con la activación de los canales de potasio y con la inhibición de los canales de calcio. Los receptores CB1 son más abundantes en la corteza, el hipocampo, el cerebelo y los ganglios basales, y están estrechamente asociados con las áreas cerebrales que regulan funciones importantes como el juicio, el aprendizaje, la memoria, el pensamiento, la concentración, el placer, la percepción del tiempo, la sensorial y la coordinación muscular. Estos receptores también están presentes en las vías nerviosas periféricas, en el endotelio vascular, el corazón, el intestino delgado, las glándulas endócrinas, el sistema reproductor y las células del sistema inmune; mientras que los receptores CB2 se concentran en las células del sistema inmune. Ahora se acepta que los principios activos de la marihuana, en especial el delta-9-THC, actúan a través de dichos receptores y producen los efectos antes mencionados.

La identificación de estos receptores conduce de inmediato a la búsqueda sistemática de un ligando natural; los estudios dieron lugar al descubrimiento de productos endógenos: inicialmente a finales del siglo XX, se descubrió la anandamida y el 2-araquidonoilglicerol y ya en el siglo XXI, el éter de noladin y la virodamida, que se unen a los receptores cannabinoides y producen efectos similares a los del delta-9-THC.

El descubrimiento de la existencia de un sistema endocannabinoide, revolucionó la investigación sobre el sistema cannabinoide y la marihuana, tema que es ahora motivo de miles de investigaciones. De hecho se han obtenido cannabinoides sintéticos de los que se espera que carezcan de los efectos colaterales del cannabis, pero para poderlo confirmar se requieren estudios clínicos bien controlados (1,2).

Existen en la industria farmacéutica a nivel internacional varios cannabinoides sintéticos que han demostrado tener efectos terapéuticos similares al del Cannabis Sativa y la mayoría con iguales efectos colaterales. Los más conocidos y utilizados son: Dronabinol (Marinol®) 2,5 mg THC, Nabilona (Cesametl®) 100mg canabidiol, Nabiximols (Sativex ®) 2,7mg THC/2,5mg canabidiol, extractos de Cannabis en spray (4).

El término marihuana medicinal se utiliza para describir el uso de esta droga como medicamento. Los usos medicinales de la marihuana deben agruparse en dos grandes categorías: 1) los que se sustentan en ensayos clínicos controlados, los cuales validan cierto efecto benéfico en a) espasticidad por lesión de la médula espinal o por esclerosis múltiple; b) dolor crónico, en especial de tipo neuropático; c) trastornos de movimiento como el síndrome de Guilles de la Tourette, distonía, discinesia inducida por levodopa; d) asma y e) glaucoma.

En estos estudios controlados la marihuana se muestra como un producto relativamente eficaz y seguro; sin embargo los autores de esas investigaciones señalan que se requieren estudios de más larga duración y una población más homogénea para obtener información más contundente sobre su verdadero valor terapéutico; 2) la información derivada de ensayos clínicos no controlados, con limitaciones metodológicas, que refieren su utilidad en el tratamiento de la epilepsia, hipo intratable, depresión, enfermedad bipolar, estados de ansiedad, dependencia al alcohol y opioides, enfermedad de Alzheimer, alergias y procesos inflamatorios, mostrando también propiedades de neuroprotección (2).

APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS CANNABINOIDES

EFECTO ANALGÉSICO

Los cannabinoides han demostrado eficacia en modelos experimentales de dolor agudo y crónico. Esta acción analgésica se efectúa por el sistema endocannabinoide, se ha encontrado un sustento anatomo-fisiológico para avalarlo, como la localización de sus receptores, acción en respuesta a estímulos dolorosos, neurotransmisores y vías involucradas, aunque el mecanismo fino de cómo se producirían estos efectos no se ha precisado.

Se ha evidenciado que frente a un estímulo nociceptivo agudo, los niveles de endocannabinoides aumentan en regiones de modulación del dolor, tales como sustancia gris periacueductal, medula rostral ventral y el cuerno dorsal de la medula espinal. Efecto que también se encuentra en modelos de dolor crónico.

Cuando el dolor es detectado por los nociceptores, las fibras C y las delta en los cannabinoides actúan impidiendo la transmisión del mensaje nociceptivo en la periferia, en el asta dorsal medular y en la sustancia gris periacueductal. Los cannabinoides actúan inhibiendo el mensaje de nocicepción. Existen 10 veces más receptores cannabinoides en el organismo que para opioides.

Se ha demostrado un incremento en la presencia de receptores cannabinoides después de lesiones nerviosas periféricas en los ganglios dorsales.

La evidencia del uso de cannabinoides en el dolor se ha estudiado a partir de múltiples formas de administración: forma oral, sublingual o tópica. En su forma natural puede ser fumada, inhalada o mezcladas con comida o en infusión de té (4,5).

En los últimos años el interés por comprobar los efectos en el dolor crónico se ha demostrado en el aumento de estudios con los cannabinoides.

En una revisión realizada en abril de 2014 mediante búsqueda en medline y EMBASE, se seleccionaron para analizar sólo 5 ensayos que se consideraron de alta calidad, se evaluó el uso de la marihuana medicinal en el dolor crónico no oncológico, como un complemento de otros analgésicos opioides o fármacos coadyuvantes, en todos la forma de administración fue fumada y se determinó la dosis terapéutica. Todas las sesiones experimentales en los estudios fueron de corta duración (máximo de 5 días) e informaron alivio del dolor estadísticamente significativo con efectos secundarios no graves. Esta revisión sistemática encontró que el uso de la marihuana medicinal en el dolor crónico no oncológico de origen principalmente neuropático se asoció con una reducción en el dolor y una serie de efectos adversos neurocognitivos a corto plazo (no diferentes ni de mayor intensidad que los producidos por los opioides (6).

Se describe en un solo estudio en pacientes con dolor neuropático, la comparación del efecto del cannabinoides vs dihidrocodeina, resultando con mayor efecto ésta última. En una evaluación farmacológica se concluyó que el efecto alcanzado con Dronabinol (a dosis de 10-20 mg/día) era similar al alcanzado con 60-120 mg de codeína (1).

En la guía de la Sociedad de Dolor Canadiense, en el “Consenso para el manejo en el dolor crónico neuropático”, se establece la indicación de cannabinoides como de tercera línea, avalados en los resultados positivos encontrados (4).

Varios autores refieren que existe un efecto sinérgico entre los cannabinoides y los opioides, basándose en estudios clínicos y en que existe además una intensa interacción entre la transmisión endocannabinoide y la opiodérgica, lo que ha llevado a sugerir que los cannabinoides podrían ser utilizados para reducir las dosis de morfina en tratamientos de dolor crónico, sin merma del efecto analgésico pero con una notable reducción del potencial adictivo del opiáceo (7,8,9).

A su vez existen otros estudios que concluyen un comportamiento aberrante de los opioides al asociarlos con los cannabinoides (4).

La hipótesis de que los cannabinoides podrían reducir las dosis necesarias de opioides en terapias combinadas es un enfoque deseable, pero no está del todo corroborado y en que dosis se lograría.

Las revisiones sistemáticas han intentado resumir los hallazgos encontrados, limitándose a un número reducido de artículos que pueden ser comparables. A pesar de esta limitación se han obtenido una continua evidencia positiva del efecto analgésico de los cannabinoides en el manejo del dolor crónico. La reducción del dolor descrita es modesta, no logrando aliviar por completo el dolor. La calidad de la evidencia se ha definido como moderada-alta.

Una de las principales limitaciones de las revisiones es la falta de estudios con seguimiento en el largo plazo, siendo, en general, de muy pocos trabajos hasta 12 meses.

La industria farmacéutica se ha esforzado en obtener un compuesto más puro y con menos efectos adversos que el *Cannabis* natural, situación que no se ha logrado del todo. El efecto del *Cannabis* en su forma natural también ha mostrado efectos positivos en el manejo del dolor, aunque asociado a mayor riesgo de efectos adversos neurológicos y posibilidad de dependencia en el caso de uso crónico.

La decisión de asociar los fármacos a base de *Cannabis* en la práctica médica, genera amplia discusión y diferentes posturas. Lo objetivado es el efecto positivo sobre el dolor, pero cual producto está más indicado en cada caso, dado la variabilidad de estudios, no ha podido ser precisado.

Lo que se comparte en varias revisiones y artículos de discusión es que los cannabinoides no son a la fecha fármacos de primera línea en ninguno de sus efectos terapéuticos descritos y se plantea su uso en asociación a otras terapias o en caso de rescate frente a dolor intratable con los fármacos disponibles (1,4,6,7,10).

VÓMITOS Y CAQUEXIA

Estudios experimentales demuestran que los cannabinoides a través de sus receptores participan en el control del apetito y que la manipulación de receptores a endocanabinoides, podría tener algún beneficio en casos de anorexia (1).

Los cannabinoides se están utilizando para reducir las náuseas y vómitos en pacientes con cáncer que son tratados con antineoplásicos, o para reducir la caquexia en pacientes con SIDA que mantienen de forma crónica tratamientos con compuestos antirretrovirales. Ambos efectos parece que tienen que ver con la activación de receptores CB1 presentes en regiones cerebrales, que participan en el control de la emesis y el apetito (7).

En algunos países existe la prescripción de THC y/o del cannabinoide sintético nabilona (CS) para estimular el apetito e inhibir las náuseas y el vómito en pacientes con SIDA o cáncer tratados crónicamente con agentes antirretrovirales o quimioterapéuticos. De esta forma se puede impedir la pérdida de peso asociada a la quimioterapia, sin duda uno de los efectos más negativos de ella y que conduce a muchos pacientes a abandonarla (1,7)

Sin embargo, algunos estudios refieren que su efecto es menor o igual a otros anti heméticos o se requieren dosis demasiado elevadas de cannabinoides. Otros refieren que el efecto es mayor que el de metoclopramida, domper, haloperidol, cloropromazina pero la mayoría de los pacientes experimentaron los efectos secundarios de la marihuana, lo que puede causar el abandono del tratamiento (1,11).

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer es el trastorno neurodegenerativo más común asociado con la edad, que se caracteriza por una pérdida progresiva de la capacidad cognitiva y la aparición de un cuadro de demencia. La demencia asociada al Alzheimer ocurre en 1 de cada 9 personas de 65 años de edad y 1 de cada cuatro a los 85 años. A pesar de que en la gran mayoría de los casos su etiología se desconoce, los diferentes tipos de enfermedad se caracterizan por la presencia de placas neuríticas seniles formadas por agregados extracelulares insolubles de beta-amiloide, ovillos neurofibrilares, y la acumulación intraneuronal de la proteína Tau hiperfosforilada. La inflamación, disfunción mitocondrial y stress oxidativo son los principales mecanismos patogénicos. La inflamación se ha propuesto como principal factor patogénico en el Alzheimer. Se caracteriza por la activación de la microglía la cual produce una liberación de citoquinas y mediadores inflamatorios, los que en combinación con las neuronas y astrocitos crean un círculo con efectos deletéreos sobre el cerebro.

En las últimas 2 décadas se ha desarrollado un gran avance en el conocimiento de los componentes y de las funciones del sistema endocannabinoide en su rol neuroprotector del SNC (12,13).

Se han realizado estudios in vitro e in vivo para entender los mecanismos involucrados mediante los cuales se podría inhibir la neurotoxicidad inducida por beta-amiloide. En líneas celulares neuronales, los endocannabinoides inhiben la toxicidad de beta-amiloide por un mecanismo mediado por receptores CB1 y la consecuente activación de la vía proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK). Asimismo los receptores CB2 inhiben la neurotoxicidad mediada por la microglía reduciendo la producción de moléculas pro-inflamatorias y modulando la migración de macrófagos.

En cuanto a los estudios realizados se desarrolló un estudio randomizado con 54 pacientes de los cuales 24 recibieron bajas dosis de tetrahidrocannabinol y 26 placebo. Los resultados no demostraron mayor beneficio en cuanto a trastornos conductuales en un plazo de 3 semanas con respecto al placebo, como tampoco a nivel de la calidad de vida y el dolor. En la actualidad no hay estudios que avalen su eficacia clínica (14).

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la porción compacta de la sustancia negra produce una grave denervación dopaminérgica del estriado, que da origen a esta enfermedad, la más prevalente de los ganglios basales. La pérdida de inervación dopaminérgica de las neuronas del estriado explica los síntomas habituales de bradicinesia, rigidez y temblor, característicos de esta enfermedad. La etiología de la enfermedad continúa sin esclarecerse. El tratamiento farmacológico actual se fundamenta en la activación de receptores de dopamina con L dopa, un precursor biosintético de la dopamina (15).

Durante la fase inicial de la Enfermedad de Parkinson, cuando la disfunción motora no es tan evidente, los receptores CB1 están disminuidos, lo cual aumentaría la vulnerabilidad neuronal a estímulos excitotóxicos contribuyendo de esta forma a la degeneración nigroestriada.

Modelos experimentales muestran en la fase avanzada de la Enfermedad de Parkinson un aumento en la actividad del sistema endocannabinoide en los ganglios basales, incluído un aumento en los receptores CB1, niveles de anandamida y disminución de la eliminación de los cannabinoides. Estos cambios se asocian a un efecto neuroprotector mediado por su acción antioxidante, reduciendo la activación de la microglia y modulando la interacción neurona-glía (16).

Con toda esta evidencia se han realizado varios estudios en animales y humanos valorando la respuesta motora al uso de cannabinoides pero con resultados discordantes. En base a dichos resultados no hay datos actuales que sugieran un beneficio en esta enfermedad por lo que la Asociación Americana de Neurología no recomienda el uso de cannabis oral para la disquinesia inducida por Levodopa (17).

ESCLEROSIS MULTIPLE

La Esclerosis Múltiple es un trastorno crónico del SNC de naturaleza inmune, caracterizado por lesiones desmielinizantes en el cerebro y la medula espinal. Los pacientes con la enfermedad pueden presentar la forma remitente-recurrente, pero una gran parte de ellos evolucionan hacia una forma progresiva de la enfermedad que resulta en una pérdida gradual y progresiva de la función neurológica.

Se ha visto en pacientes con Esclerosis Múltiple un aumento de los receptores CB1 en neuronas corticales y oligodendrocitos; asimismo el receptor CB2 se expresa en exceso en linfocitos T, astrocitos y microglía perivascular (18).

Se han realizado estudios clínicos en animales y en humanos para valorar la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del dolor y la espasticidad. La Asociación Americana de Neurología en el año 2015 realizó una revisión sistemática con respecto a la efectividad de los cannabinoides en el tratamiento del dolor central y espasmos musculares refractario al tratamiento demostrando sus beneficios, destacando la necesidad de realizar estudios prospectivos que confirmen los resultados analizados, además de permitir identificar marcadores de respuesta y seguridad del tratamiento con cannabis. Asimismo enfatiza sus potenciales efectos deletéreos cognitivos a largo plazo, los cuales deben balancearse al momento de indicar un tratamiento (19).

EPILEPSIA

La epilepsia es una enfermedad frecuente del SNC caracterizada por una excesiva actividad paroxística de un grupo neuronal. La epilepsia resistente al tratamiento médico afecta a una cuarta parte de los pacientes. Como consecuencia de las crisis estos pacientes presentan una peor calidad de vida. Un reciente metaanálisis sugiere que no hay datos de buena calidad que avalen la eficacia clínica de los cannabinoides, por lo que es necesario realizar más estudios que evidencien su beneficio (20).

GLAUCOMA

La aplicabilidad de los cannabinoides en oftalmología tiene como objetivo principal el tratamiento de las distintas enfermedades neurodegenerativas de la retina (neuropatía óptica de Leber, atrofia óptica dominante, glaucoma). El glaucoma es una de las principales causas de ceguera legal en el mundo, siendo la enfermedad neurodegenerativa retiniana más prevalente, y se han realizado un gran número de estudios e investigación en el campo de la neuroprotección mediada por los cannabinoides (21).

Se ha comprobado el efecto hipotensor ocular de los cannabinoides al disminuir la producción de humor acuoso, y aumentar la excreción de humor acuoso a través de la malla trabecular y la vía uveoescleral, efecto compatible con el hallazgo de elevadas concentraciones de receptores de cannabinoides CB_1 y CB_2 (22). Mayoritariamente los Cb_1.

Los fármacos ideales a emplear en el tratamiento del glaucoma son aquellos, que, aplicados de forma tópica con ausencia de efectos secundarios sistémicos, penetren en los tejidos oculares diana, consigan controlar el principal factor de riesgo para el desarrollo del daño glaucomatoso (la hipertensión ocular), y que además ejerzan un efecto neuroprotector sobre las células ganglionares de la retina. Son numerosos los estudios sobre el sistema endocannabinoide en el ojo. La anandamida (AEA) y el 2-acil-glicerol (2-AG) son los endocannabinoides más estudiados. Se ha evidenciado la presencia, síntesis y degradación de AEA en distintas estructuras oculares de diferentes mamíferos incluido el humano. Son cada vez más numerosas las observaciones científicas que indican que los endocannabinoides son relevantes en la fisiología ocular, mediando en el mantenimiento de la presión intraocular, fisiología de la foto recepción y neurotransmisión en la retina, así como en la neuroprotección.

Distintos compuestos de los cannabinoides han demostrado disminuir la presión ocular a través de distintas vías de administración, como ha sido descrito para el 9-THC inhalado, por vía oral, de forma intravenosa, sublingual y tras su administración tópica a nivel ocular. Se ha identificado un marcaje intenso de receptores de cannabinoides tipo CB1 en localizaciones implicadas en la producción y excreción del humor acuoso: el cuerpo ciliar, los vasos sanguíneos del cuerpo ciliar, el músculo ciliar y la malla trabecular. El efecto de los receptores CB2 para disminuir la tensión ocular, en cambio, no ha sido del todo bien determinado.

Como hemos visto, numerosos estudios han demostrado el efecto neuroprotector de los cannabinoides, en distintas enfermedades neurodegenerativas del SNC, teniendo lugar mediante distintos mecanismos de acción. Y la demostración también de efectos vasculares beneficiosos sobre el nervio óptico, al demostrar receptores CB_1 en fibras musculares lisas y endoteliales aórticas y a nivel de arterias bovinas oftálmicas. Cada vez son más numerosos los estudios clínicos centrados en el flujo vascular a nivel de la papila óptica, considerándose la reducción del flujo vascular como uno de los mecanismos fundamentales que median en la fisiopatogenia del glaucoma. La aplicación tópica, más alejada de posibles efectos secundarios sistémicos asociados a otras vías de administración, es la vía a tener en cuenta en futuras aplicaciones para el tratamiento de la neuropatía óptica glaucomatosa. Debido a la alta liposolubilidad, y la necesidad de emplear productos lipofílicos para su correcta disolución, se han probado numerosos vehículos como el etanol, dimetil sulfó-xido, polivinilpyrrolidone, Tween 80, cremofor, emulfor, suero de albúmina bovina (BSA), 2-hidroxipropil--ciclodextrino, y actualmente, se ha popularizado el empleo de TocrisolveT.

El 9-THC, disuelto en aceite mineral, demostró una reducción de la presión intraocular igual o superior a la obtenida por la pilocarpina (reducción del 52%), con un efecto más prolongado.

Los efectos secundarios oculares tras administración tópica o sistémica de los cannabinoides son escasos. La aplicación tópica de delta 9-THC, CBN o CBD se ha asociado a midriasis, hiperemia conjuntival, quemosis, casos de opacificaciones corneales severas y neurotoxicidad. Otros efectos secundarios oculares asociados con vías de administración sistémica de los cannabinoides son descenso de la producción de lágrima, diplopía, alteraciones de la acomodación, fotofobia, nistagmus y blefarospasmo. Desde el control de la presión intraocular hasta el correcto trofismo de las células ganglionares de la retina, el sistema endocannabinoide endógeno juega un papel importante en la fisiología ocular. Aunque los resultados obtenidos hasta la fecha son esperanzadores para su aplicación en el campo del glaucoma, todavía son necesarios más estudios sobre su seguridad y ensayos clínicos, a fin de examinar la utilidad de estos compuestos en el tratamiento del glaucoma en nuestra clínica diaria (21).

EFECTO SECUNDARIO Y CONTRAINDICACIONES

En general las reacciones adversas son de carácter leve a moderado y en su mayoría bien tolerados y mejoran con la suspensión de la droga (23); no se han descrito casos de muerte por intoxicación aguda en humanos (7).

Cannabis sativa fumada es considerada una droga psicoactiva leve. Puede provocar alucinaciones, euforia, risas inmotivadas, disminución de la fatiga, alteración en la percepción del tiempo, aumento en la percepción de los colores, sonidos texturas, aumento de apetito sobre todo consumo de carbohidratos. También puede producir efectos depresores como relajamiento físico, tranquilidad y sensación de bienestar. Altas dosis producen alteraciones cognitivas (memoria y atención) disforia pudiendo generar crisis de pánico, gran ansiedad, especialmente en usuarios recientes.

Se han descrito signos físicos por el consumo: taquicardia, hiperemia conjuntival, xerostomía, reducción de la agudeza auditiva, midriasis, broncodilatación, disminución de la percepción dolorosa, hipotermia, alteración de la coordinación, hipotensión ortostática. Estos efectos están en relación con la calidad de la planta, sensibilidad del usuario, ambiente del consumo.

Dentro de las reacciones adversas de baja frecuencia de los cannabinoides se describe la ideación suicida, paranoia, alucinaciones, confusión mental, depresión.

Puede causar dificultad en el aprendizaje con el uso prolongado. Puede desencadenar o potenciar cuadros de esquizofrenia en pacientes previamente psicopatológicos (predispuestos). En el consumo prolongado uno de los efectos más prevalentes y que se debe tener en cuenta es el desarrollo del síndrome de dependencia. Se sabe que el riesgo aumenta con el tiempo de consumo, no hay dosis formalmente definidas que se consideren generadoras o precursoras de dependencia.

No está claro que las alteraciones cognitivas asociadas al uso crónico puedan mejorar con la abstinencia prolongada.

A nivel respiratorio los resultados son contradictorios, algunos estudios refieren aumento del riesgo de desarrollar bronquitis crónica y cáncer de pulmón, otros no logran demostrar estos riesgos.

A nivel cardiovascular pacientes con cardiopatía isquémica puede ser inestabilizada como causa del aumento de las demandas de oxígeno al miocardio sobre todo asociado a la taquicardia.

A nivel endocrinológico puede provocar disminución de testosterona produciendo disminución de la líbido, disminución del número de espermatozoides; también disminución de prolactina y LH con alteración de ciclos menstruales (23).

No es recomendado su uso en niños, adolescentes y en embarazadas dado hallazgos de alteración en el desarrollo neurológico en los estudios con Cannabis; en las embarazadas puede provocar bajo peso en el feto.

En los adolescentes existe mayor riesgo de sobre-consumo y desarrollo de conductas de abuso, se relaciona con actividades antisociales y, aunque discutido, para algunos autores, conlleva el riesgo de que los lleve a consumir otras drogas.

Con respecto a los adultos mayores, tampoco se ha podido asegurar su eficacia y seguridad, dado principalmente por la falta de estudios dirigidos a este grupo (4,7).

Según recomendaciones de Canadian Family Physician cannabis fumado está contraindicado en pacientes de 25 años de edad o menos (nivel de evidencia II); que tienen un curso, anterior o fuertes antecedentes familiares de psicosis (nivel de evidencia II); que tienen un trastorno por consumo de cannabis actual o pasado (nivel de evidencia III); que tienen un trastorno de drogode-pendencia (nivel de evidencia III); que tienen enfermedades cardiovascular o respiratoria (nivel de evidencia III); o que están embarazadas o que planean quedar embarazadas (nivel de evidencia II). Se debe utilizar con precaución en pacientes que fuman tabaco (nivel de evidencia II), que están en mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (nivel de evidencia III), que tienen trastornos de ansiedad o del estado de ánimo (nivel de evidencia II), o que están tomando dosis más altas de opiáceos o benzodiacepinas (nivel de evidencia III). Los consumidores de cannabis deben ser advertidos de no conducir durante un mínimo de 3 a 4 horas después de fumar, por lo menos 6 horas después de la ingestión oral, y durante al menos 8 horas si experimentan una subjetiva "alta" (nivel de evidencia II) (10).

Dado la posibilidad de dependencia descrita para Cannabis se sugiere siempre una evaluación y conocimiento pleno del paciente antes de indicar fármacos a base de algunos de sus compuestos, evitar las comorbilidades en que se ha tenido alguna asociación negativa. Así también, conocer el perfil de abuso del paciente con posterior seguimiento cercano para la suspensión ante falta de efecto, posible abuso o reacción adversa no tolerable que se puede dar en la mayoría de los casos al corto plazo desde su uso, y un acuerdo luego de la educación y comprensión de sus riesgos y posibles beneficios. Hechos que al leerlos son similares y lógicos con la mayoría de fármacos con ciertas propiedades psicoactivas o adictivas (4).

CONCLUSIONES

Si bien en los últimos años el interés por los beneficios de la marihuana medicinal han aumentado y ha llevado a más estudios sobre sus potenciales efectos tera-péuticos, la mayoría de las revisiones muestran que los estudios son muy limitados, muchos de ellos difíciles de comparar, por cortos períodos de tiempo, por lo que los datos que se extraen no pueden ser totalmente contundentes y se requieren investigaciones de más larga duración, con mayor población y más homogénea, para obtener información más fuerte sobre su verdadero valor terapéutico.

De las revisiones realizadas, teniendo en cuenta las limitaciones analizadas se puede evidenciar que existe un potencial beneficio terapéutico de cannabis en algunas condiciones médicas como el dolor, espasticidad, anorexia, vómitos incoercibles, glaucoma. En su uso existen varios efectos adversos, la mayoría de carácter leve- moderado siendo la de mayor importancia la dependencia.

No es por el momento una droga de primera línea para ningún planteo terapéutico, pudiendo tomarse como opción cuando no han sido efectivos otros fármacos y no hay contraindicaciones para su uso.

REFERENCIAS

(1) Contreras C, Gutiérrez-García A, Saavedra M, Bernal-Morales B, Rodríguez-Landa JF, Hernández-Lozano M. Efectos adversos y paliativos de los cannabinoides. Salud Mental 2003; 26(6):62-75.

(2) Rodríguez Carranza R. Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. Salud Mental 2012; 35(3):247-56.

(3) Covarrubias-Gomez A. Utilidad de la Cannabis sp. en medicina: una perspectiva basada en la historia.
Rev Mex de Anest 2011; 34(2):138-40.

(4) Muñoz E. Cannabis en el tratamiento del dolor crónico no oncológico.
Rev Hosp Clin Univ Chile 2015; 26(2):138-47.

(5) Vargas-Schaffer G. Aporte de los cannabinoides en el alivio del dolor neuropático. En: Gálvez Mateos R. Manual práctico del dolor neuropático. Barcelona : Elsevier, 2010. p.157-166.

(6) Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Zoheiry N, Lakha SF. Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: Systematic review of randomized controlled trials.
Can Fam Physician 2015; 61(8):e372-81.

(7) Torres LM, Trinidad JM, Calderón E. Potencial terapéutico de los cannabinoides.
Rev Soc Esp Dolor 2013; 20(3):132-36.

(8) De Vries TJ, Shaham Y, Homberg JR, Crombag H, Schuurman K, Dieben J, et al. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking.
Nat Med 2001; 7(10):1151-4.

(9) Fattore L, Martellotta MC, Cossu G, Mascia MS, Fratta W. CB1 cannabinoid receptor agonist WIN55, 212-2 decreases intravenous cocaine self administration in rats.
Behav Brain Res 1999; 104(1-2):141-8.

(10) Kahan M, Srivastava A, Spithoff S, Bromley L. Prescribing smoked cannabis for chronic noncancer pain: preliminary recommendations.
Can Fam Physician 2014; 60(12):1083-90.

(11) Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynols DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabis control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review.
BMJ 2001; 323(7303):16-21.

(12) Aso E, Ferrer I. Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic.
Front Pharmacol 2014; 5:37.

(13) Carter G, Ugalde V. Medical marijuana: emerging applications for the management of neurologic disorders. Phys Med Rehabil Clin N Am 2004; 15(4):943-54.ix.

(14) Van den Elsen G, Ahmed A, Verkes R, Kramers C, Feuth T, Rosenberg P, et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsiychiatric symtoms in dementia. A randomized controlled trial. Neurology 2015; 84(23):2338-46.

(15) Jimenez-Jimenez FJ, Alonso-Navarro H, Luquin Piudo MR, Burguera Hernandez JA. Trastornos del movimiento (I): conceptos generales, clasificación de los síndromes parkinsonianos y enfermedad de Parkinson. Medicine 2015; 11(74):4415-26.

(16) Saito VM, Rezende RM, Texeira AL. Cannabinoid modulation of neuroinflammatory disorders.
Curr Neuropharmacol 2012; 10(2):159-66.

(17) Kluger B, Triolo P, Jones W, Jankovic J. The therapeutic potential of Cannabinoids for movement disorders. Mov Disord 2015; 30(3):313-327.

(18) Grandes Moreno P. Sistema endocannabinoide. En:Zarranz JJ (Ed.).Neurofarmacologia contemporanea. Barcelona : Elsevier, 2011. p.301-24.

(19) Fife T, Heidi M, Moschonas C, Shepard K, Hammond N. Clinical perspectives on medical marijuana (cannabis) for neurologic disorder.
Neurol Clin Pract 2015; 5(4):344-351.

(20) Alexander S. Therapeutic potential of cannabis-related drugs.Prog Neuro-phychopharmacol biol psychiatry 2016; 64:157-166.

(21) Pinar-Sueiro S, Rodríguez-Puertas R, Vecino E. Aplicaciones de los cannabinoides en glaucoma. Arch Soc Esp Oftalmol 2011; 86(1):16-23.

(22) Zozaya Aldana B, Medina Rodríguez I, Tamayo Pineda N. Cannabinoides y su posible uso en el glaucoma. Rev Cubana Far 2011; 45(3):439-48.

(23) Bonfá L, Contreiras de Oliveira R, Verçosa de Figueiredo N. Uso de canabinóides na dor crônica e em Cuidados Paliativos.
Rev Bras Anestesiol 2008; 58(3):267-79.