



Cannabis medicinal y fármacos cannabinoides para el tratamiento de diferentes enfermedades: ¿dónde estamos?

La planta *Cannabis sativa* es conocida popularmente por ser la fuente de preparaciones, como la marihuana o el hachís, que se consumen con propósitos de tipo recreativo, lo que la ha convertido en la droga más consumida en muchos países tras el alcohol y el tabaco. Sin embargo, la *Cannabis sativa* también es conocida por su uso con fines terapéuticos y medicinales, algo que ha venido sucediendo desde hace mucho tiempo en civilizaciones muy anteriores a la nuestra, teniendo en cuenta que, antes de la llegada de la síntesis química y la farmacología moderna, las plantas eran el único arsenal posible y accesible a los humanos para el tratamiento de sus diferentes patologías. La planta del cannabis contiene multitud de compuestos químicos, entre los que destacan los llamados ‘cannabinoides’ de los cuales el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y el cannabidiol (CBD) son los más abundantes (su estructura química puede verse en la figura 1).

JAVIER FERNÁNDEZ-RUIZ,

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS (CIBERNED) E INSTITUTO RAMÓN Y CAJAL DE INVESTIGACIÓN SANITARIA (IRYCIS), INSTITUTO DE SALUD CARLOS III, MADRID.



Ambos son los más representativos y mejor estudiados de los llamados ‘fitocannabinoides’, pero en la planta existen muchos otros fitocannabinoides (cannabinol, cannabicromeno, cannabidivarina, Δ^9 -tetrahidrocannabinivarina) y otro tipo de compuestos (terpenos), cuyas propiedades farmacológicas son bastante desconocidas. Además, hoy en día el término ‘cannabinoide’ incluye muchos más compuestos que los fitocan-

nabinoides, entre ellos los llamados ‘endocannabinoides’, generados por las células animales, y los ‘cannabinoides sintéticos’, desarrollados gracias a la actividad científica en los laboratorios de investigación. Más que parecerse por su estructura química, fitocannabinoides, endocannabinoides y cannabinoides sintéticos tienen en común su capacidad de actuar como ‘cannabimiméticos’, sobre elementos específicos del llamado ‘sistema cannabinoide endógeno’. En este artículo nos vamos a centrar en el potencial que los cannabinoides, independientemente de su origen vegetal, animal o sintético, pueden tener a nivel terapéutico en numerosas enfermedades humanas, en las que se viene investigando en estas sustancias desde hace ya más de 40 años.

Razones para el interés actual en el desarrollo de terapias basadas en cannabis/cannabinoides

Es obvio, basta con revisar literatura científica pero también informaciones en los medios de comunicación clásicos, que en los últimos 30 años hemos asistido a un espectacular avance en el conocimiento y el interés por el desarrollo de terapias basadas en componentes de la planta *Cannabis sativa* o en moléculas sintéticas con una acción similar para el tratamiento de diferentes tipos de patologías humanas. Este auge se sustenta en tres hechos:

En primer lugar, en el avance de la investigación científica que ha permitido describir la base biológica en la que se fundamenta el potencial terapéutico de los componentes de la planta del cannabis, en concreto la descripción del llamado ‘sistema endo-

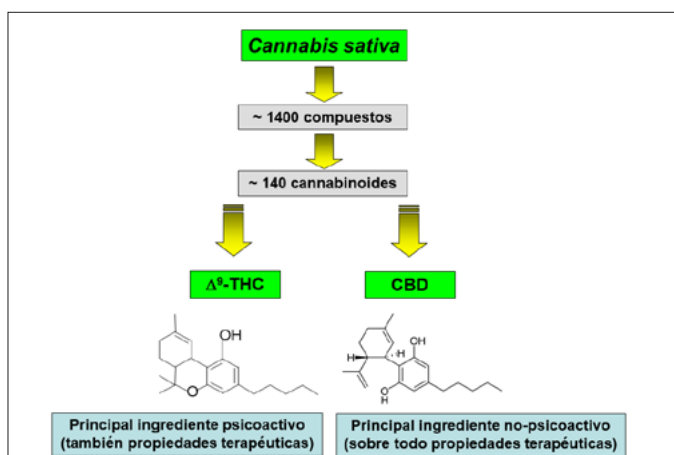


Figura 1. Estructura química de los dos fitocannabinoides más abundantes en la *Cannabis sativa* y los más estudiados a nivel de investigación, entre los aproximadamente 140 cannabinoides presentes en esta planta.

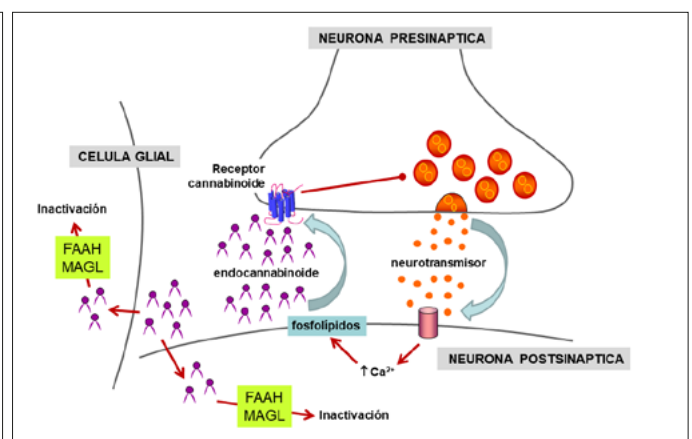


Figura 2. Esquema del funcionamiento modulador del sistema endocannabinoide, en este caso a nivel de las sinapsis en el cerebro, donde actúa como sistema de comunicación retrógrada en respuesta a la liberación de neurotransmisor y con el objetivo de limitar un exceso en esa liberación que pudiera causar daño.



cannabinoide', un sistema de modulación y comunicación entre células de nuestro organismo en diferentes tejidos y órganos, cuyo objetivo es asegurar su buen funcionamiento y correcta homeostasis, y que, como otros sistemas, es susceptible de manipulación farmacológica. Gracias a esa investigación se ha podido identificar y conocer el papel biológico que tienen las diferentes proteínas (por ejemplo, los receptores cannabinoides CB1 y CB2, y las enzimas FAAH y MAGL) que forman parte de ese sistema modulador (ver el ejemplo de su papel en las sinapsis neuronales en la figura 2) y que son posiblemente las dianas farmacológicas sobre la que actúan los diferentes cannabinoides de la planta del cannabis.

En segundo lugar, las experiencias de automedicación con diferentes preparados de la planta del cannabis que han llevado a cabo pacientes afectados por patologías sin tratamientos disponibles o con tratamientos limitados (poca eficacia, efectos secundarios), y que se han beneficiado con ello de un alivio de los síntomas, de una mejora en la calidad de vida e incluso, de un enlentecimiento en la evolución de sus enfermedades. Podemos mencionar aquí el caso de pacientes con diferentes tipos de cáncer que han usado cannabis para la reducción del vómito y de la náusea que provoca la quimioterapia, de pacientes con esclerosis múltiple que han usado cannabis para reducir los espasmos y el dolor provocado por su enfermedad, o de las familias de niños con síndromes epilépticos infantiles como Dravet o Lennox-Gastaut que usaron un aceite rico en el fitocannabinoide cannabidiol con reducciones muy importantes de las convulsiones en los niños.

Y, en tercer lugar, el renacido interés por parte de asociaciones de pacientes o de defensa de éstos, fundaciones benéficas, sociedades médicas y científicas, compañías farmacéuticas y, en algunos casos, instituciones públicas por confirmar lo que la investigación científica y los pacientes han puesto encima de la mesa: la necesidad de avanzar en el estudio de los componentes de la planta del cannabis y, en general, de la farmacología del sistema endocannabinoide. El objetivo es confirmar la evidencia experimental que los últimos años han traído en forma de numerosos efectos positivos en pacientes que se automedican con cannabis para tratar sus patologías, y en un aumento del conocimiento de estas sustancias y de los mecanismos de acción y de las dianas farmacológicas que median en sus numerosos efectos sobre el organismo.

Esta experiencia ya nos ha puesto en la farmacoepia algunos primeros fármacos y no de forma tan reciente, como los casos del Marinol y del Cesamet que se aprobaron en la década de los 80 del siglo pasado para el tratamiento del vómito y la náusea en pacientes de cáncer tratados con quimioterapia, y el síndrome de anorexia-caquexia que ocurre en ancianos con demencia o en pacientes de SIDA tratados con terapia antirretroviral. De forma más reciente se han aprobado otros como el Sativex o el Epidiolex, que se prescriben para el tratamiento de la espasticidad en esclerosis múltiple o de las convulsiones en el síndrome de Dravet u otros síndromes epilépticos infantiles, respectivamente. En la figura 3, se incluyen detalles sobre estos fármacos ya aprobados y otros, incluyendo

el uso de cannabis medicinal que ya se encuentra regulado en diferentes países en el mundo.

Asimismo, la figura 3 también recoge a modo de ejemplo, alguna de las líneas de investigación actuales en este campo, dirigidas a generar nuevos tipos de cannabinoides con mejoras importantes tanto a nivel de vías de administración, propiedades farmacocinéticas, selectividad en las dianas, efectos adversos, formulación y otras propiedades farmacológicas.

Patologías en las que se investigan cannabinoides para el tratamiento de síntomas y/o de la progresión de la enfermedad

Repasaremos a continuación las diferentes patologías, centrales y periféricas, en las que los cannabinoides vienen siendo investigados para desarrollar terapias activas tanto a nivel de síntomas como a nivel de progresión de la enfermedad. Muchas de estas patologías serán enfermedades raras o enfermedades con bajo éxito terapéutico, lo que sin duda va a reforzar el interés en cuanto a que los cannabinoides puedan convertirse en futuras terapias. La mayor parte de la información va a derivar de estudios principalmente preclínicos, en modelos animales, con todavía pocos estudios clínicos que sin duda se tendrán que incrementar en los próximos años. Toda esta información también se presenta en forma de esquema en la figura 4. Incluye, en primer lugar, patologías del SNC, como diferentes trastornos motores, en los que se sabe que los cannabinoides son capaces de reducir signos como la corea (enfermedad de Huntington), temblor y bradiqui-

Formulaciones aprobadas para ciertas prescripciones o reguladas para uso medicinal					
Δ^9 -THC	Nabilona	Δ^9 -THC + CBD (extractos)	CBD	Rimonabant	Cannabis
Inhibición del vómito (como coadyuvante en cáncer) Estimulación del apetito en anorexia-caquexia (SIDA)		Espasticidad en esclerosis múltiple Dolor oncológico y neuropático	Convulsiones en epilepsias infantiles (Dravet, Lennox-Gastaut)	Obesidad y síndrome metabólico (retirado en 2008)	Uso regulado o compesivo en diferentes patologías
Desarrollo de compuestos con nuevos perfiles farmacodinámicos o farmacocinéticos					
Nuevas formas de administración →		→ oral, oromucosal, rectal, transdérmica			
Cannabinoides selectivos de diana →		→ con actividad CB2 pero no CB1, y viceversa			
Cannabinoides más hidrosolubles →		→ más facilidad para formulación			
Reguladores alostéricos →		→ menos efectos secundarios			
Antagonistas neutros →		→ sin agonismo inverso (menos efectos adversos)			
Antagonistas solo periféricos →		→ sin capacidad de pasar la barrera hematoencefálica			
Ligandos de los nuevos receptores →		→ con actividad GPR55 o GPR18			
Inhibidores de la hidrólisis de endocannabinoides →		→ inhibidores de las enzimas FAAH y/o MAGL			

Figura 3. Resumen de los fármacos cannabinoides ya aprobados para determinadas patologías (incluyendo el cannabis medicinal) y de las líneas de investigación actuales para la generación de nuevos fármacos.

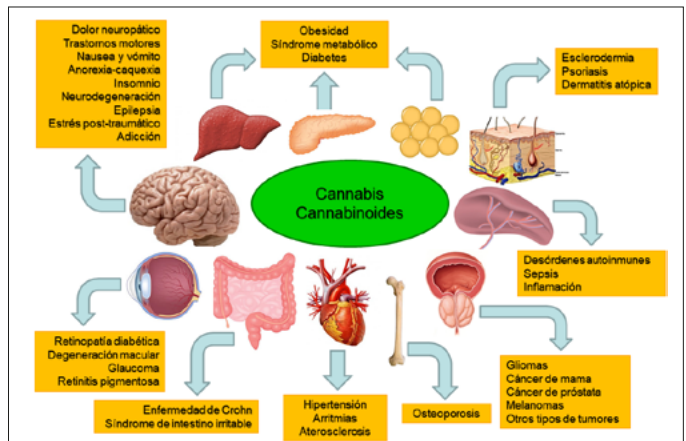


Figura 4. Esquema de las diferentes patologías en las que se está investigando el potencial del cannabis medicinal o de fármacos cannabinoides.



nesia (enfermedad de Parkinson), ataxia (ataxias cerebelares), espasticidad (esclerosis múltiple), calambres (esclerosis lateral amiotrófica), tics (síndrome de Tourette) y otros. Estos efectos beneficiosos se deben principalmente a la modulación farmacológica del receptor CB1 presente en los ganglios basales, corteza primaria, cerebelo y médula espinal, donde es abundante.

Los cannabinoides podrían servir también como potentes analgésicos para el tratamiento del dolor crónico, inflamatorio y, sobre todo, neuropático, gracias a su acción sobre receptores CB1 localizados en las estructuras nociceptivas a niveles supraespinal y espinal, y también a nivel de la piel. En este efecto, los cannabinoides pueden interaccionar con los opioides, facilitando el uso de dosis subefectivas para ambos tipos de agentes, lo que reduce significativamente los efectos adversos de los opioides.

Uno de los efectos adversos del consumo recreativo de marihuana son sus efectos sobre la memoria, pero los cannabinoides, especialmente aquellos que activan el receptor CB1 (en el hipocampo) han sido propuestos como potencial terapia para facilitar la extinción de memorias aversivas en pacientes con síndrome de estrés post-traumático, mientras que el bloqueo de estos receptores se ha propuesto como tratamiento sintomatológico para las pérdidas de memoria en el Alzheimer, de forma similar a lo que hacen los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina).

La acción combinada de ciertos cannabinoides sobre las neuronas excitatorias glutamatérgicas e inhibitorias GABAérgicas facilita el restablecimiento del equilibrio excitación-inhibición que se ve alterado en la hiperexcitabilidad que ocurre en los síndromes epilépticos, reduciendo de forma significativa las convulsiones típicas de estos síndromes. Un caso especial es el del CBD que, formulado como Epidiolex, se ha aprobado de forma reciente para el tratamiento de las convulsiones en los síndromes de Dravet, Lennox-Gastaut, West y otros.

Otro de los efectos clásicos de los cannabinoides es su capacidad de regular el ciclo vigilia-sueño y de potenciar la intensidad del sueño, motivo por el que se ha investigado a los agonistas CB1 para el insomnio, y a los antagonistas para el tratamiento de la narcolepsia. Otro efecto clásico, sería su potencial antiemético derivado de la presencia del

receptor CB1 en el área postrema y el núcleo del tracto solitario, cuya activación inhibe la emesis (vómito y náusea) por lo que se ha utilizado para reducir esta respuesta en pacientes de cáncer tratados con quimioterapia (Marinol y Cesamet se aprobaron en los años 80 para esta prescripción).

La presencia del receptor CB1 en las áreas cerebrales que regulan la capacidad reforzante de la comida (estructuras límbicas) y en las que regulan las señales de hambresaciedad (hipotálamo anterior) facilitan el carácter de diana farmacológica de este receptor en dos direcciones, para activarlo e incrementar el apetito en el síndrome de anorexia-caquexia de ancianos con demencia o de pacientes de SIDA tratados con terapia antirretroviral, o para inhibirlo y reducir la ingesta en obesidad. A este último efecto se puede sumar también el bloqueo del receptor CB1 en órganos periféricos (hígado, páncreas, tejido adiposo, músculo) implicados en la regulación del balance energético, incidiendo en patologías asociadas como el síndrome metabólico o la diabetes.

Otro de los potenciales de los cannabinoides en el SNC tiene que ver con sus efectos neuroprotectores, que se basan en su capacidad de regular la respuesta de las células neurales frente a la neurodegeneración provocada por daño excitotóxico, estrés oxidativo, reactividad glial y agregación proteica. Este potencial se está investigando en patologías neurodegenerativas crónicas (Alzheimer, Parkinson, Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y otras) y también en daño cerebral agudo (isquemia, trauma cerebral, lesión medular).

A la par que los cannabinoides pueden tener efectos protectores de las neuronas en las patologías neurodegenerativas, pueden también eliminar las células tumorales en diferentes tipos de cáncer, algo que se descubrió por primera vez en gliomas, pero que luego se ha visto también en otros carcinomas. Este potencial antitumoral es la combinación de varios efectos de los cannabinoides, por un lado, induciendo la apoptosis de las células tumorales, pero también reduciendo su proliferación y el crecimiento de los tumores, limitando la angiogénesis y disminuyendo las metástasis.

Otro de los tejidos importantes en relación con los cannabinoides es el tejido inmune en el que tanto los receptores CB1 como

los CB2 aparecen ampliamente distribuidos, por ejemplo, en bazo, timo, amígdalas, linfocitos B y T, monocitos y otros tipos de células. Su modulación farmacológica se ha relacionado con efectos positivos en sepsis, inflamación y en diferentes enfermedades autoinmunes.

Otros tejidos y órganos periféricos en los que los endocannabinoides y los receptores cannabinoides están ampliamente distribuidos, y en los que el estudio de los cannabinoides ha puesto de manifiesto posibles efectos terapéuticos, incluyen el corazón, vasos sanguíneos y otros elementos del sistema cardiovascular (beneficios en hipertensión, arritmias, aterosclerosis, por sus efectos, entre otros, a nivel del endotelio), así como el tracto gastrointestinal (beneficios en enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable, por su capacidad de regular la integridad de la mucosa), los huesos (útiles en la osteoporosis por su papel regulando el metabolismo en el hueso) y la piel (útiles en esclerodermia, psoriasis, dermatitis atópica por su acción sobre la homeostasis, la función de barrera y la regeneración).

Por tanto, a la vista de todo lo expuesto, se puede concluir que los cannabinoides han sido investigados de forma relativamente intensa y constante en los últimos años en la mayoría de patologías centrales y periféricas, aunque la relevancia de su potencial es mayor cuando los estudios se han centrado en enfermedades raras (sin tratamiento eficaz) o más frecuentes, pero con un muy limitado desarrollo terapéutico. Estos estudios han sido principalmente preclínicos, en modelos animales o celulares, con, de momento, pocos estudios clínicos, pero en todos los casos han demostrado un muy aceptable nivel de seguridad con efectos adversos relativamente bajos. La expectativa es que la confirmación en los pacientes de muchos de los efectos encontrados a nivel preclínico será algo que irá sucediendo progresivamente durante los próximos años en los que se espera una importante actividad traslacional que permita la generación de nuevos fármacos cannabinoides, la regulación del cannabis medicinal en más países incluido el nuestro, y la extensión de las prescripciones actuales a nuevas patologías, sobre todo aquellas carentes de tratamientos eficaces, lo que sin duda representará un importante beneficio para los pacientes afectados por estas patologías ◀◀