



Cannabis: ¿droga de abuso o medicina mágica?

Cannabis: Abuse Drug or Magical Medicine?

■ José Antonio Ramos

Resumen

El nombre de cannabis se aplica a una serie de preparados que, como la marihuana y el hachís, se obtienen de la *Cannabis sativa* y son generalmente utilizados con fines recreativos. El principal responsable de sus efectos psicoactivos es el δ^9 -tetrahidrocannabinol, uno de los más de sesenta cannabinoides sintetizados por esta planta. El conocimiento del mecanismo de actuación de este compuesto ha sido facilitado por el reciente descubrimiento en el cerebro humano de un sistema cannabinoide. También se está estudiando la participación de los endocannabinoides en la actividad normal del cerebro animal. En la actualidad hay un debate no resuelto sobre si el cannabis es una droga de abuso y si posee, o no, aplicaciones terapéuticas.

Palabras clave

Cannabis. Marihuana. Hachís. *Cannabis sativa*. Cannabinoides. δ^9 -tetrahidrocannabinol. Sistema cannabinoide endógeno. Anandamida.

Abstract

The name of cannabis is applied to a series of preparations which, as marijuana and hashish, are obtained from *Cannabis sativa* and are generally used for recreational purposes. The main responsible agent for its psychoactive effects is δ^9 -tetrahidrocannabinol, one of the sixty cannabinoids synthesized by this plant. Knowledge of the action mechanism of this compound has been facilitated by the recent discovery of a cannabinoid system in the human brain. The participation of endocannabinoids in the normal activity of the animal brain is also being studied. At present, there is an unresolved debate on whether cannabis is an abuse drug and if it does or does not have therapeutic applications.

Key words

Cannabis. Marihuana. Hashish. *Cannabis sativa*. Cannabinoids. δ^9 -tetrahidrocannabinol. Endogenous cannabinoid system. Anandamide.

El autor es Catedrático de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid (España).

■ La *Cannabis sativa*, o cáñamo, es una planta que ha sido utilizada por el hombre desde la antigüedad con una amplia variedad de objetivos, que van desde la elaboración de vestidos, cuerdas o papel a partir de la fibra de su tronco, hasta el uso de sus flores, hojas y resina con fines recreativos o terapéuticos, y de sus semillas como alimento o como fuente de aceite para la elaboración de jabones, pinturas y barnices.

Aunque las primeras aplicaciones de la planta fueron de tipo textil y el uso de sus propiedades intoxicantes y medicinales no apareció hasta mucho más tarde, es este último aspecto el que hoy posee mayor importancia. Tales propiedades se deben a unas sustancias presentes en la planta, denominadas *cannabinoides*, que actúan sobre el sistema nervioso central de las personas que los ingieren o inhalan.

La caracterización estructural, a mediados del siglo xx, del δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), principal componente psicoactivo de la planta, fue el primer paso para la elucidación del mecanismo de actuación de los cannabinoides en el cerebro. En la década de los setenta se sintetizaron diversos derivados de este compuesto en búsqueda de fármacos que tuvieran alguno de los efectos terapéuticos que les habían sido atribuidos a lo largo de la historia. Los compuestos obtenidos si bien no alcanzaron las metas esperadas a nivel farmacológico, sí sirvieron como herramientas de trabajo en investigación básica, lo que permitió la identificación en cerebro de rata, a finales de los años ochenta, de un receptor para cannabinoides al que se denominó CB1.

El posterior reconocimiento de las regiones cerebrales en las que se encontraban estos receptores, así como el aislamiento en 1992 de un cannabinoide endógeno, al que se dio el nombre de *anandamida*, confirmó la existencia de un sistema cannabinoide endógeno. La investigación se dirigió a partir de entonces hacia la caracterización de este sistema, mediante la identificación de otros endocannabinoides y el estudio de sus mecanismos de síntesis, actuación y degradación. Asimismo, se continúa estudiando cómo interacciona con otros neurotransmisores, y su situación dentro de las diferentes redes neuronales y sistemas cerebrales conocidos. La integración de los datos obtenidos está permitiendo conocer la actuación del THC sobre determinadas funciones cerebrales, tanto en su acción como droga de abuso como en relación con sus posibles efectos beneficiosos en algunas patologías.

Estado actual del tema

Desde hace algunos años existe una polémica en la sociedad española sobre la legalización del consumo del cannabis; polémica que se ha reavivado recientemente tras el anuncio por el Ministerio del Interior de la creación de un grupo de expertos en el tema, con el propósito de analizar y proponer medidas para corregir la información que están recibiendo los jóvenes sobre los efectos del cannabis. Y es que nos encontramos ante una situación en la que el consumo de esta sustancia está aumentando continuamente, con una iniciación que se produce en edades cada vez más tempranas.

Quienes se oponen a tal consumo ponen de relieve sus efectos perjudiciales para la salud, y argumentan que puede ser la "puerta de entrada" al consumo de otras drogas más nocivas. Por el contrario, los que lo defienden no sólo niegan la existencia de dichos efectos, sino que afirman que sus propiedades curativas han sido conocidas a lo largo de la historia; y, las investigaciones que se están realizando sobre la posible utilidad de estos compuestos, o de sus derivados sintéticos, en determinadas enfermedades, les lleva a decir que ésta es la mejor prueba de la bondad de su consumo.

La hoja de la marihuana aparece como símbolo de la denominada "cultura cannábica", que, aunque no ha sido bien definida por sus promotores, sirve para la venta de camisetas con esa imagen, o de productos relacionados con el cáñamo y las semillas y utensilios necesarios para el cultivo de la planta. Nos encontramos ante unas técnicas de venta parecidas a las puestas en práctica por algunos clubes de fútbol para la comercialización de cualquier tipo de producto vendible; técnicas en las que la imagen del futbolista es sustituida por la hoja de marihuana, y la identificación con el ídolo lo es por la participación en "la lucha por la libertad de la persona".

Por otro lado están los "sabios oficiales", a los que Antonio Machado definiera como "filósofos nutridos de sopa de convento", capaces de comparar los efectos del cannabis con las diez plagas de Egipto, pero sin haber perdido el más mínimo tiempo en comprobar científicamente que, incluso, pueden tener razón en alguna de sus afirmaciones.

La informática tiene la ventaja de permitirnos obtener rápidamente gran cantidad de información sobre cualquier tema que nos interese. Pero, cuando el que trata de interpretarla y/o difundirla no tiene los conocimientos básicos sobre el tema, corre el riesgo de tergiversar el aluvión de datos recibidos. La frase "la ignorancia es osada" parece ser el lema de muchos de estos divulgadores, que hacen afirmaciones y formulan teorías rayanas muchas veces en el absurdo.

Sirva de ejemplo de lo anterior la lectura de un artículo en el dominical del 17 de agosto de 2003, de un periódico de difusión nacional, que no tenía desperdicio. Comenzaba así: "Alfonso XII fue explícito en su felicitación al capitán Silvestre cuando el desembarco de Alhucemas: 'Olé tus c...!'. De un plumazo, el autor degradaba al general Silvestre a capitán; cambiaba el inicio de una derrota trágica, como fue el desastre de Annual, por un desembarco triunfante; y cargaba al padre de Alfonso XIII con la responsabilidad de una frase que, dicha por su hijo, incluso pudo estar relacionada con la llegada de la Dictadura de Primo de Rivera.

Algo parecido está ocurriendo con cierta literatura sobre el consumo del cannabis. La difusión de ideas de uno u otro signo, pero aún no suficientemente contrastadas desde el punto de vista científico, produce confusión en cuanto a los efectos beneficiosos o perjudiciales de esa sustancia, y sirve para alimentar ideas falsas sobre ella. Si sólo se transmite la información sobre los efectos gratificantes y se omiten los desagradables; o, si por el contrario, se anatemiza su consumo sin dar ningún argumento se está generando una propaganda engañosa que es potencialmente nociva para los consumidores. La propaganda a favor puede dar lugar

a una confianza que haga bajar la guardia sobre los efectos adversos que aparecen a veces, o que pueda llevar al consumo de otras drogas más peligrosas para la salud. Una propaganda en contra, que exagere los resultados adversos de su consumo, puede conducir a conclusiones erróneas a las personas en las que no se manifiesten dichos efectos, y en el futuro considerarán como mentiras lo que escuchen sobre otras drogas y creerán que pueden consumirlas sin ningún problema.

Aspectos históricos

El hombre ha utilizado a lo largo de la historia diferentes tipos de plantas como parte de su arsenal terapéutico para la curación de las enfermedades que le aquejaban. Otras veces ha asociado su consumo a la obtención de placer, o a un estado místico que le pusiera en contacto con sus dioses, de forma que en ocasiones se utilizaban en religiones primitivas o en ritos relacionados con la magia. Tal uso ha tenido lugar en muy diversos contextos históricos, siguiendo muchas veces una tradición que era comunicada de padres a hijos y formaba parte de la cultura de una tribu, de una raza, de una clase social o de una religión.

Las plantas se han consumido en diferentes formas, desde su simple ingestión oral, hasta maneras más elaboradas, como su cocción previa, la mezcla con otras sustancias, o en forma de cataplasmas o ungüentos.

Cuanto más nos alejamos en el tiempo, más difícil es encontrar datos escritos sobre las primeras etapas de la vida del hombre, por lo que hemos de basarnos en indicios arqueológicos o en tradiciones orales recogidas por los primeros cronistas de la Humanidad. En el caso de los cannabinoides es difícil precisar con exactitud en qué momento los humanos empezamos a utilizar los preparados procedentes de la *Cannabis sativa*, y tampoco es fácil saber en qué casos su uso fue recreativo o, dentro de su vertiente terapéutica, en qué dolencias se aplicaba. Por ello, cuando tratamos de interpretar los escasos textos existentes sobre los orígenes de su consumo, nos movemos entre conjeturas y suposiciones, ocasionalmente contaminados por nuestras propias creencias, o por el interés preconcebido de algunos en considerar sus efectos beneficiosos o perjudiciales, para justificar así sus aseveraciones sobre el tema.

En los albores de su consumo es difícil separar los aspectos médicos de los religiosos o sociales, dado que ambos campos estaban muchas veces mezclados. Actualmente, sin embargo, tal consumo no parece tener ninguna relación importante con los aspectos religiosos, supersticiosos o místicos con los que convivió en el pasado.

Es en China, en un libro de medicina llamado *Nei Ching*, donde aparecen las primeras referencias escritas sobre las aplicaciones médicas de la *Cannabis sativa*. Allí se indica cómo los preparados de la planta eran utilizados para tratar la malaria, el beri-beri, el estreñimiento o las alteraciones menstruales; y también se describe cómo "la ingestión en exceso de los frutos del cáñamo" puede producir "visiones diabólicas".

En la India, la planta fue empleada en rituales religiosos y en la práctica médica. Sorprende el grado de conocimiento que alcanzaron los hindúes sobre las posibles propiedades curativas de los componentes de la *Cannabis sativa*. Así, diversos preparados de ésta fueron usados en el tratamiento de los calambres, convulsiones infantiles, histeria, neuralgias, o de algunas cefaleas como la migraña. También fueron utilizados con frecuencia como analgésicos y febrífugos, y para mejorar el estado físico y mental. Se pensaba que servían para aumentar el apetito y como tónico general para aliviar la fatiga, o como afrodisíacos.

Como en la India la medicina estaba estrechamente relacionada con la religión, esos efectos beneficiosos eran atribuidos a "la bondad de los dioses", y en el Atharvaveda (cuarto libro de los Vedas), escrito entre los años 1500 y 1200 a.C., la planta era descrita como una hierba sagrada que se utilizaba en multitud de ceremonias religiosas y sociales.

Igualmente, diversas evidencias indican el empleo religioso del cannabis en Persia y la importante contribución de la intoxicación cannábica al éxtasis chamánico; y es posible que el papel que tuvo el hachís en el misticismo islámico fuera debido a la influencia iraní preislámica. En Asiria, el cannabis también fue utilizado con fines médicos en forma de ungüentos, disuelto en agua para el baño, o en forma de vapor. Diluido en bebidas o mezclado con los alimentos era prescrito para la denominada "depresión del espíritu" y en algunos tipos de hechicería.

Aunque los médicos griegos y romanos conocieron algunas de las cualidades medicinales de los derivados del cáñamo, éstas no aparecen reflejadas en los textos clásicos hasta principios de la Era cristiana, cuando Plinio "el Viejo", Dioscórides y Galeno describieron algunas de sus propiedades curativas.

Durante el período del apogeo islámico, la medicina árabe no sólo fue la divulgadora de los clásicos grecorromanos, sino que, por sus estrechos contactos con la India, amplió el abanico de aplicaciones de los cannabinoides. Es verosímil que el rechazo de los legisladores islámicos del hachís, por su reputación como droga, condujera a que su inclusión en la práctica médica tuviera lugar fuera de los canales oficiales, lo que explicaría su ausencia de los tratados médicos.

Es en el siglo XIX cuando aparecen los primeros datos contrastados sobre las propiedades curativas y psicotrópicas del cannabis. El divulgador de su aplicación terapéutica en Gran Bretaña fue O'Shaughnessy, antiguo médico del ejército colonial en la India. A su vuelta a Inglaterra administró extractos de resina de cannabis disuelta en etanol (tintura de cannabis) a pacientes con tétanos, reumatismo, rabia, convulsiones infantiles, cólera o *delirium tremens*. Las altas dosis utilizadas en los primeros pacientes produjeron efectos negativos, como catalepsia o comportamientos incontrolables; pero la disminución de las mismas dio resultados positivos, como alivio del dolor, euforia, aumento del apetito y de la libido.

Las dosis altas de tintura de cannabis fueron especialmente útiles en otros tipos de dolencias, como las convulsiones y los espasmos asociados a la rabia y al tétanos. Estos estudios también permitieron comprobar las propiedades antieméticas de ese preparado.

En la India, los médicos ingleses, al disponer de un cannabis fresco y de alta calidad, añadieron a los usos recomendados en Inglaterra, el tratamiento de la adicción al opio y al cloral (una disolución de cloro en etanol utilizada como anestésico).

En Francia el consumo de cannabis estuvo relacionado con sus efectos psicoactivos. Así, en un informe redactado por M. Rouyer, que iba en la expedición de Napoleón a Egipto como farmacéutico, se explicaba cómo los egipcios utilizaban las flores y las hojas de la *Cannabis sativa* con fines recreativos. Y, en esa línea, en 1846 se fundaba en París el denominado *Club des hachichins* (con miembros tan ilustres como Teófilo Gautier y Carlos Baudelaire), en el que se consumían cannabinoides para "explorar las emociones del espíritu".

Las propiedades tóxicas del cannabis fueron descritas en 1840 por Jacques-Joseph Moreau, considerado como el padre de la psicofarmacología. En *Du Hashish et de l'aliénation mentale* describió los ocho síntomas cardinales observados tras la intoxicación con hachís: "inexplicables sentimientos de felicidad, disociación de ideas, errores en la apreciación del tiempo y del espacio, exacerbación del sentido del oído, ideas fijas, alteración de las emociones, impulsos irresistibles e ilusiones o alucinaciones". Este libro fue la primera publicación sobre "psiquiatría experimental", proponiendo el autor que, en algunos casos, la intoxicación con hachís podía ser considerada como un modelo de enfermedad psiquiátrica.

En EE.UU., los médicos imitaron a sus colegas ingleses en la prescripción de cannabis en el tratamiento de diversas enfermedades como epilepsia, convulsiones, corea, histeria, depresión, demencia y neuralgias. Por otro lado, la facilidad con la que estos compuestos podían ser adquiridos tanto en las farmacias como por correo, llevó a una importante desviación de su consumo hacia la vertiente recreativa. La promulgación en 1937 de la Marihuana Tax Act, prohibiendo su consumo, condujo a que éste continuara de forma clandestina, pero limitada, hasta la gran eclosión de los sesenta coincidiendo con el movimiento hippy. A partir de ese momento su consumo lúdico no ha dejado de ir en aumento.

Efectos de los cannabinoides

Los efectos de los cannabinoides son complejos y dependen de muchas variables, como el ambiente en el que se consumen, la personalidad y el estado de ánimo del consumidor, la experiencia previa e, incluso, las expectativas puestas en sus posibles efectos.

Los cannabinoides a dosis bajas suelen ser depresores, aunque pueden tener efectos excitantes tras algún tipo de estímulo. Así, en ratones, un leve ruido o movimiento conduce al animal a la realización de una serie de saltos que se conocen como "palomitas de maíz", por recordar el movimiento del maíz en la tostadora. A dosis altas sus efectos son igualmente de tipo depresor. En humanos suelen tener un efecto sedante cuando se consumen en soledad, pero poseen el efecto contrario en ambientes de hiperestimulación acústica o lumínica.

Los efectos psíquicos se inician a los pocos minutos de la inhalación y suelen durar alrede-

dor de una hora. Consisten en sensación de euforia y bienestar, si bien en ocasiones pueden dar lugar a una primera fase con: a) alteraciones de la percepción del tiempo, de la música y de los colores; b) ideación fija e impulsos irresistibles, hilaridad, locuacidad y megalomanía, y c) alteración de la memoria inmediata. En una segunda fase aparece un estado de relajación, y el episodio tóxico puede terminar con un aumento del apetito y ansia por comer dulces. A veces se producen crisis de ansiedad o ataques de pánico de breve duración, sobre todo en consumidores novatos, e, incluso, puede manifestarse una depresión subyacente. Los estudios de flujo sanguíneo cerebral muestran diferencias regionales en relación con los efectos agudos y crónicos del cannabis.

En cuanto a los efectos motores de los cannabinoides, en algunos casos causan ataxia, debilidad muscular y temblor, y se ha descrito catalepsia en roedores. Asimismo, pueden alterar funciones motoras complejas, como la percepción de las distancias y el tiempo de reacción, alteraciones que se potencian por el consumo simultáneo de alcohol.

Respecto a la temperatura corporal, como la mayoría de los depresores del sistema nervioso central, causan hipotermia por su posible interferencia con el centro hipotalámico regulador de la temperatura.

En la esfera cognitiva, los cannabinoides producen trastornos de memoria, déficit en la atención sostenida y en la organización e integración de información compleja, incluida la percepción del tiempo. En humanos parecen afectar a la memoria reciente, pero no a la de evocación, y algunas veces causan la interrupción de la continuidad del discurso (lagunas) y un lenguaje monótono; por otra parte, se ha comprobado que en roedores dificultan el aprendizaje.

Los cannabinoides causan taquicardia, secundaria a la disminución de la presión arterial por vasodilatación; pero a dosis elevadas pueden producir bradicardia, hipotensión ortostática, alteraciones inespecíficas del segmento ST y de la onda T en el ECG, y extrasístoles ventriculares. Aunque se desarrolla rápidamente tolerancia a estos efectos, son un factor de riesgo a considerar en pacientes con coronariopatías o vasculopatías cerebrales.

Sobre el aparato respiratorio parecen ejercer una acción broncodilatadora, relativamente duradera. La aparición de bronquitis y asma en los consumidores estaría relacionada con otros tóxicos o irritantes contenidos en el humo, más que con los cannabinoides.

Componentes psicoactivos de la *Cannabis sativa*

Para tratar de comprender los efectos producidos por el consumo de esta planta es necesario identificar entre sus componentes a los responsables de su aparición, e identificar los mecanismos moleculares que subyacen en su actuación sobre el cerebro.

En la *Cannabis sativa* se han identificado unos sesenta cannabinoides, entre los que se hallan el δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), δ^8 -tetrahidrocannabinol (δ^8 -THC), el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN).

El THC es el principal responsable del poder psicoactivo de los diversos preparados obtenidos de esta planta. Por su carácter hidrófobo es muy soluble en lípidos y puede almacenarse en algunos tejidos corporales, lo que le confiere unas características de distribución y eliminación que lo diferencian de otras drogas de abuso.

El δ^8 -THC y el CBN tienen propiedades psicoactivas, pero con una potencia inferior a la del THC. El CBD carece prácticamente de propiedades psicoactivas, por lo que se está explorando su posible utilidad clínica.

Con fines recreativos se han utilizado diversos preparados procedentes de las flores, hojas y resina de la *Cannabis sativa*. Así, la marihuana se obtiene de las hojas secas, y el hachís de la resina de la planta. La primera suele contener entre un 1 y un 3% de THC, aunque con los nuevos métodos de cultivo y la selección de semillas, esa cifra puede subir hasta el 10%. A su vez, el hachís suele contener entre un 10 y un 15% de THC. El aceite de cannabis es el producto de la repetida extracción de la resina del hachís con alcohol, y suele contener un 20% de THC, aunque puede alcanzar hasta un 60%.

Entre las preparaciones originarias de la India destacan el *bhanga*, que tiene una concentración de THC entre el 1 y el 3%. Tal sustancia se obtiene de las hojas secas, y mezclada con leche y especias da lugar a una bebida que recibe el mismo nombre. El *ganja* se refiere a la savia contenida en las partes superiores de las hojas, y contiene entre un 4 y un 8% de THC. En cuanto al *charas*, es la resina de la planta y su contenido en THC es similar al del hachís.

El conocimiento de las relaciones entre la estructura y la actividad de los cannabinoides, ha permitido el diseño de análogos que han sido de gran utilidad en el estudio farmacológico y fisiológico de estos compuestos. Así, las distintas modificaciones de su estructura han permitido obtener derivados con alguna de las acciones farmacológicas atribuidas a estos compuestos, pero sin sus efectos psicotrópicos. En esa línea, la *nabilona* posee un apreciable efecto antiemético y el *nabocetate* ha sido utilizado para reducir la presión intraocular.

Otros, aunque no han encontrado aplicación en la práctica médica, han servido para conseguir importantes avances en la investigación sobre los cannabinoides. Así, por ejemplo, el (-)-CP-55,940, sintetizado por su relación con los efectos analgésicos de esas sustancias, ha sido utilizado para la caracterización del receptor de cannabinoides; y el HU-210, que es el preparado sintético más potente de los actualmente conocidos, ha servido para caracterizar la *anandamida*, primer cannabinoide endógeno aislado en el cerebro.

Absorción y distribución

Los preparados de la *Cannabis sativa* se consumen principalmente en forma de cigarrillos, por lo que el THC penetra en los pulmones junto con otros componentes del humo. Su paso a la sangre y la posterior distribución tisular son muy rápidos. La cantidad absorbida depende de la duración de la inhalación y la retención del aliento tras la aspiración. El factor más

importante es el volumen contenido en una aspiración, o *calada*, ya que tanto los cambios que se producen en las tasas plasmáticas de THC como los efectos psicotrópicos, son consecuencia más de la dosis inhalada que del tiempo que el humo permanece en los pulmones.

El tipo de sustancias absorbidas depende del tipo de preparación utilizada y de la forma en que es introducida en el organismo. Así, cuando la droga se fuma, la temperatura alcanzada es responsable de la aparición de nuevos compuestos químicos a partir de los presentes en la planta; compuestos que también podrían influir en los efectos de los cannabinoides sobre el organismo. La combustión del cannabis produce cantidades de monóxido de carbono, cianhídrico, nitrosaminas y alquitranes similares a las del tabaco, pero más elevadas de carcinógenos como el benzopireno, benzoantraceno y diversos naftalenos.

Cuando el preparado se consume por vía oral, la biodisponibilidad del THC se ve reducida por su sensibilidad a la acidez del jugo gástrico, por el metabolismo hepático e intestinal, y la circulación enterohepática. Esto conduce a unas concentraciones plasmáticas mucho más erráticas que las observadas después de fumar, y obliga a la ingestión de una cantidad mayor de THC para conseguir el mismo efecto que por vía aérea.

Por su carácter hidrófobo, un 9% del THC se une a las células sanguíneas, un 60% a las lipoproteínas plasmáticas y el resto a albúmina. Un 70% del THC circulante es captado por los tejidos y el resto es metabolizado. Penetra rápidamente en los tejidos, hallándose altas concentraciones en los muy vascularizados, como pulmón, hígado, riñón o bazo, y seguidamente pasa al tejido adiposo, que es, con el bazo, su principal depósito tres días después de su ingesta. La droga puede tardar varias semanas en ser totalmente eliminada.

Después de cesar su toma, la retención de THC en estos reservorios hidrófobos enlentece la caída de sus concentraciones plasmáticas, lo que prolonga su presencia en sangre y la entrada en el cerebro. Esto podría explicar la ausencia de un síndrome de abstinencia "clásico" al suspender su toma, a diferencia de lo que ocurre con la adicción a opiáceos.

Metabolismo y excreción

Sólo una mínima cantidad del THC es eliminada en su forma original, mientras que la mayor parte aparece en forma de metabolitos en heces (68%) o en orina (12%). Su metabolismo ocurre fundamentalmente en el hígado, y en menor medida en pulmón e intestino. El THC se halla, asimismo, en otros tejidos y fluidos como pelo, saliva y sudor.

El THC es hidroxilado rápidamente en el hígado por el citocromo P-450, que lo convierte en 11-hidroxi-THC. Éste posee una actividad y potencia farmacológica parecidas al THC, y puede oxidarse a un metabolito importante, el ácido THC-11-oico.

Tras su administración por vía aérea, las tasas de THC aumentan rápidamente en sangre, alcanzando su máxima concentración ya antes de que finalice el consumo del cigarrillo. La máxima concentración de 11-hidroxi-THC es menor que la de THC, y se alcanza al terminar de

fumar. El ácido THC-11-oico se detecta en sangre unos minutos después del consumo, y sus concentraciones crecen lentamente hasta llegar a quintuplicar las de THC, alcanzando su máximo entre 30 minutos y una hora después de haberlo fumado.

En la orina hay una apreciable presencia de 11-hidroxi-THC y una elevada concentración de ácido THC-11-oico, ambos en forma libre o conjugados con glucurónico o con ácidos grasos. Los glucuronatos se almacenan en el cuerpo durante períodos relativamente prolongados, y pueden llegar a ser detectados en la orina varias semanas después del consumo de cannabinoides.

Por otra parte, se ha podido demostrar en ratas preñadas que los cannabinoides atraviesan la placenta, y sus concentraciones en sangre fetal corresponden aproximadamente al 10% de las maternas. La exposición repetida a estos compuestos produce su acumulación en el feto, ya que éste no dispone de los mecanismos necesarios para su degradación. Igualmente, los cannabinoides son excretados en la leche materna durante la lactancia.

Interacciones entre cannabinoides

Aunque está demostrado que el THC es el principal responsable de los efectos psicoactivos producidos por cualquiera de los preparados obtenidos a partir de la *Cannabis sativa*, su actuación sobre el organismo puede depender de otros cannabinoides presentes en cada preparado. Así, en humanos, el tratamiento con CBD atenúa la ansiedad y el pánico inducidos por dosis altas de THC; y en roedores se ha demostrado que el CBD posee efectos ansiolíticos a dosis bajas.

Las interacciones entre los diferentes compuestos presentes en un preparado de cannabis, pueden tener lugar en cualquiera de las etapas de su paso por el organismo (absorción, distribución, metabolismo o eliminación). Diversos estudios han demostrado una interacción farmacocinética entre el CBD y el THC y sus metabolitos en cerebro de ratón. Al ser el CBD un inhibidor de la actividad del citocromo P-450 hepático, alarga la permanencia del THC en el organismo. En consecuencia, el CBD, que en sí carece de actividad psicotrópica, puede potenciar la producida por el THC.

Se ha observado que en extractos de cannabis conteniendo entre un 3 y un 5% de THC, tanto el CBD como el CBN aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para otros cannabinoides, lo que hace que la entrada de estos compuestos en el cerebro sea mayor en grupo que por separado. En ambos ejemplos, la presencia de CBD puede potenciar los efectos del THC por dos vías diferentes: inhibiendo su catabolismo o facilitando su entrada en el cerebro. Además, en ratas macho se ha observado que el THC inhibe la liberación de la hormona luteinizante (LH), efecto que es potenciado por una mezcla que contenga CBD y CBN. De ahí que otro de los efectos de la presencia conjunta de los tres cannabinoides sea la disminución de las concentraciones de testosterona en plasma, ya que la LH activa la liberación de esta hormona.

Por otro lado, el CBD potencia en la rata los efectos analgésicos del THC, a la vez que parece bloquear los efectos excitadores producidos por éste. Así, en animales privados de sueño, que se encuentran en la fase REM, el CBD disminuye la agresividad causada por la administración de THC.

Sistema cannabinoide endógeno

Los estudios realizados para conocer cómo actúa el THC, condujeron al descubrimiento en el hombre y en diversas especies animales, de receptores para este compuesto y, posteriormente, de sus ligandos endógenos (los endocannabinoides). Ello permitió definir un "sistema cannabinoide endógeno", que representa un nuevo sistema de comunicación y regulación celular en el que, además de sus ligandos (anandamida, 2-araquidonilglicerol) y receptores (CB₁ y CB₂), también se han caracterizado algunos de los procesos de finalización de la señal biológica producidos por la activación de este sistema. Hoy estamos empezando a conocer cómo los endocannabinoides son sintetizados, liberados, recaptados y degradados por las células nerviosas, así como su función como neuromoduladores.

En los últimos años se ha progresado notablemente en el conocimiento de la distribución de esos receptores, sus propiedades farmacológicas y los mecanismos de traducción de señales a los que están acoplados. Sin embargo, todavía no conocemos la distribución de las neuronas que producen los endocannabinoides y, en consecuencia, ignoramos qué papel desempeñan en los procesos cerebrales en los que han sido implicados.

El receptor CB₁ fue caracterizado en 1987, y el gen que lo expresa fue aislado algunos años después. Se trata de una proteína insertada en la membrana plasmática, donde se une tanto al THC como a los cannabinoides endógenos, y está presente en toda la escala vertebrada, con una distribución que se ha conservado a lo largo de la evolución, lo que sugiere que su función no es exclusiva de las especies superiores.

Este receptor ha sido localizado en diversas regiones del sistema nervioso central, en terminales nerviosas periféricas y en testículo, y su distribución en el cerebro se correlaciona muy bien con algunos de los efectos farmacológicos de los cannabinoides. Por ejemplo, su presencia en hipocampo y corteza cerebral estaría relacionada con las alteraciones cognitivas producidas por los cannabinoides, como son la disminución de la capacidad asociativa, fragmentación del pensamiento, confusión o disminución de la memoria reciente. Las alteraciones del movimiento y del control de la postura podrían estar relacionadas con la alta densidad de receptores presentes en las neuronas estriatales GABAérgicas de los ganglios basales, así como en las células granulares glutamatérgicas del cerebelo. A su vez, los receptores presentes en el área preóptica del hipotálamo podrían influir en la hipotermia inducida por los cannabinoides.

El receptor CB₂ fue caracterizado en bazo de rata y en una línea leucémica humana (HL60), por lo que se pensó que podría participar en el mecanismo por el que los cannabinoides inte-

raccionan con el sistema inmune. Aunque hay indicios de su presencia en neuronas y astrocitos, no se ha aclarado todavía el papel que podrían jugar allí, por lo que, en la práctica, se puede considerar que todos los efectos producidos por los cannabinoides en el cerebro, vía receptor, lo son a través del CB₁.

En cuanto a su mecanismo de actuación, el receptor CB₁ inhibe la actividad de la adenilato ciclasa, por lo que la actuación de los cannabinoides suele conducir a la disminución de las concentraciones de AMPc. El resultado es la modificación de la actividad de diversas proteínas celulares, como canales iónicos y factores de transcripción genética. En el primer caso, la actuación sobre los canales de K⁺ aumenta la conductancia, y sobre los canales de Ca⁺⁺ inhibe la entrada de ese ion en la neurona. El resultado es una disminución de la despolarización de la membrana, lo que bloquea en el terminal presináptico la liberación de neurotransmisores como norepinefrina, glutamato o acetilcolina. En el segundo, estos factores de transcripción regulan la expresión del RNA mensajero para determinadas proteínas, cuya concentración puede aumentar o disminuir si el consumo de cannabis persiste durante un período prolongado de tiempo. El resultado puede ser una "cronificación" de actividades metabólicas inexistentes antes de que se empezara a consumir esta sustancia.

En 1992, se caracterizó el primer agonista endógeno para el receptor CB₁, constituido por ácido araquidónico unido a etanolamina por un enlace amida. Este agonista recibió el nombre de *anandamida* (del sánscrito *ananda*: arrobamiento, embeleso) y está relacionado con la naturaleza química y los efectos producidos por los cannabinoides.

La anandamida ha sido identificada en cerebro y en tejidos periféricos de hombre y de rata. Es sintetizada y liberada tras la entrada de calcio en la neurona, y una vez producidos sus efectos, es captada por neuronas y células gliales, degradándose a etanolamina y ácido araquidónico.

Tras la anandamida se caracterizó el 2-araquidonilglicerol, aislado inicialmente en intestino, bazo y páncreas, y más tarde en cerebro. Ambos endocannabinoides producen en ratón los mismos efectos que el THC, pero menos intensos, lo que sugiere una acción agonista parcial.

Funciones del sistema cannabinoide endógeno

El sistema endocannabinoide juega un papel modulador en diferentes procesos fisiológicos, principalmente en el cerebro, aunque también en los sistemas inmunológico y cardiovascular, y, de forma menos clara, sobre el metabolismo energético y el sistema endocrino.

En el cerebro, los endocannabinoides participan en la regulación de diversos procesos como son: a) la actividad motora, produciendo inhibición motora e incluso catalepsia; b) el aprendizaje y la memoria, produciendo alteraciones en la memoria de fijación; c) la nocicepción, al tener efectos analgésicos; d) la motivación y la emotividad, al alterar los procesos cognitivos; e) la regulación neuroendocrina, al modificar la secreción de hormonas adenohipofisarias;

f) procesos neurovegetativos, al actuar sobre los centros reguladores del vómito, la temperatura y el apetito, y g) el desarrollo cerebral, al comportarse como factores epigenéticos.

Todo ello se ha demostrado a partir de la distribución de los receptores CB₁ y sus ligandos endógenos en el cerebro, así como de los efectos neurobiológicos tanto de los cannabinoides naturales como de los sintéticos, y de los propios endocannabinoides. Tales efectos tienen que ver con su capacidad de modular la actividad de ciertos neurotransmisores que, lógicamente, también son dianas farmacológicas de los cannabinoides contenidos en la marihuana o el hachís.

Potencial adictivo de los cannabinoides

Cuando se comparan con otras drogas de abuso, los preparados procedentes de la *Cannabis sativa* han gozado de relativa buena prensa, principalmente por el desconocimiento general de sus mecanismos de actuación en el cerebro y por su menor impacto y riesgo para la salud. Sin embargo, el descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno está permitiendo conocer las bases de la tolerancia y dependencia para la marihuana o el hachís. En los últimos años se ha estudiado cómo el consumo prolongado de cannabis altera tal sistema, y, además, se ha comprobado que puede verse afectado por el consumo crónico de otras drogas de abuso. De ahí que se considere que el sistema endocannabinoide pueda formar parte del sistema de "recompensa cerebral" activado por diversos tipos de "reforzadores", entre los que se encuentran las drogas de abuso.

Uno de los aspectos más controvertidos de la investigación sobre el cannabis, es establecer hasta qué punto su consumo crónico conlleva la aparición de dependencia física; es decir, si produce cambios adaptativos a nivel molecular o del comportamiento que se dispararían en ausencia de la droga, y en qué medida esos cambios serían asimilables a los que aparecen en la adicción a otras drogas de abuso, como los opiáceos o la cocaína.

En humanos se han descrito síntomas de abstinencia, como irritabilidad, insomnio, anorexia o náuseas, aunque de menor intensidad si se comparan con otras drogas de abuso. Otros estudios han evidenciado que sólo una parte de los consumidores habituales de cannabis desarrollan patrones de dependencia significativos. El estudio de este fenómeno en ratas ha demostrado que la abstinencia a cannabinoides no se produce de forma espontánea al cesar su administración; en animales tratados crónicamente con THC, es necesaria la administración de un antagonista específico del receptor CB₁, el SR141716, para observar síntomas de abstinencia.

Posiblemente, ello se debe a las características farmacocinéticas de los cannabinoides derivadas de sus propiedades químicas, ya que el inicio de su actuación es más tardío y su aclaramiento plasmático es más lento; en consecuencia, su acción es más duradera.

Otro de los aspectos más discutidos de la dependencia a cannabinoides es su posible papel como iniciadores del consumo de drogas más adictivas. Los estudios realizados en humanos

han aportado datos dispares, ya que si algunos trabajos sugieren una relación estrecha, otros no han encontrado ninguna vinculación entre el consumo de marihuana y el de otras drogas de abuso.

Del mismo modo, los resultados en animales de experimentación no han aclarado suficientemente el tema. Así, por ejemplo, algunos autores han observado que el pretratamiento con cannabinoides produce: a) un mayor efecto de la heroína sobre el comportamiento; b) un incremento del riesgo de recidiva en el abuso de cocaína tras una abstinencia prolongada, y, c) un aumento de la afinidad por el alcohol. Sin embargo, otros estudios sugieren que no hay una relación directa entre el consumo de cannabinoides y el de morfina, al menos en animales de experimentación.

Posible utilidad terapéutica de los cannabinoides y sustancias análogas

Las investigaciones actuales sobre el sistema cannabinoide endógeno en el organismo sano, permiten ir conociendo sus alteraciones en diversas patologías y están abriendo vías para el desarrollo de nuevos cannabinoides. Así, utilizando como modelo los cannabinoides endógenos más que los derivados de la *Cannabis sativa*, se han diseñado moléculas que podrían ser utilizadas en ciertas enfermedades.

En muchos casos, los datos que apoyan el uso terapéutico de los cannabinoides se basan más en casos anecdóticos que en estudios controlados, lo que no impide que permitan desarrollar líneas de investigación específicas. Aunque se ha indicado que los cannabinoides y sustancias análogas podrían ser útiles en el tratamiento de muy diversos tipos de patologías, los datos científicos de que disponemos sólo permiten hablar de una posible aplicación terapéutica en ciertos casos o enfermedades, entre los que cabe destacar:

a) **Dolor crónico.** Dada la presencia de receptores CB₁ en las regiones que participan en el control de la nocicepción, tanto a nivel espinal como supraespinal, los cannabinoides podrían ser especialmente útiles en situaciones de dolor crónico. Como, además, el sistema endocannabinoide mantiene una estrecha interacción con el sistema opioide, e incluso se han demostrado efectos sinérgicos entre ambos, se ha sugerido que los cannabinoides podrían servir para reducir la dosis de morfina en tratamientos de dolor crónico, sin merma de su efecto analgésico pero con una notable reducción de su potencial adictivo.

En esta línea, se trabaja actualmente en el desarrollo de cannabinoides sintéticos que podrían tener gran capacidad analgésica, incluso similar a la de la morfina, pero con menos efectos secundarios. Dado que, además, los endocannabinoides también producen analgesia, podrían utilizarse como modelo para la síntesis de una nueva familia de analgésicos no opiáceos. No olvidemos que en su estructura se halla el ácido araquidónico, lo que los relaciona con los eico-

sanoides, mediadores en la inflamación y el dolor, y cuyos inhibidores como la aspirina y la indometacina han sido la base para el desarrollo de diversos analgésicos no opiáceos.

b) **Enfermedades extrapiramidales.** La densidad de receptores CB₁ es significativamente alta en los ganglios basales y en el cerebelo, en concordancia con el importante papel que el sistema endocannabinoide parece jugar en el control del movimiento. La activación de estos receptores eleva el tono GABAérgico en las sinapsis nigrales y palidales, cuyas neuronas son las que degeneran en la enfermedad de Huntington. Asimismo, estudios *post mortem* en cerebros de estos pacientes han hallado que los receptores CB₁ desaparecen casi completamente en la sustancia nigra *pars reticulata* y en el globo pálido, y de forma menos acusada en caudado y putamen, siendo la magnitud de la reducción de los receptores CB₁ proporcional a la gravedad.

Igualmente, ya hay algunas evidencias experimentales sobre un posible papel de los cannabinoides en diversas enfermedades motoras. Así, por ejemplo, se ha sugerido un efecto beneficioso de los agonistas de los receptores CB₁ en enfermedades que se caracterizan por hiperquinesia (como el corea de Huntington y el síndrome de Gilles de la Tourette); mientras que los antagonistas de tales receptores quizá podrían ser útiles como coadyuvantes en el tratamiento de síndromes hipoquinéticos, como la enfermedad de Parkinson.

c) **Esclerosis múltiple.** Existen algunos datos anecdóticos o preclínicos en pacientes consumidores de cannabis, que indican un efecto beneficioso de los cannabinoides sobre alguno de los síntomas de esta enfermedad. Tales sustancias pueden actuar como relajantes musculares y, por lo tanto, se podrían utilizar para atenuar los espasmos musculares, el dolor, las molestias al andar y otras alteraciones que aparecen en la esclerosis múltiple. Sin embargo, estos datos proceden de un número muy limitado de pacientes y los resultados obtenidos no han sido siempre favorables. Actualmente está en marcha un ensayo clínico, en el que participan 660 pacientes divididos en tres grupos, a los que se administra: THC, un extracto de la planta que contiene THC, o placebo. Se espera que los resultados finales sean concluyentes.

d) **Accidentes cerebrovasculares.** Recientemente se ha sugerido que el cannabidiol, por sus efectos antioxidantes, podría prevenir la muerte neuronal producida por infartos cerebrales, o la que ocurre en enfermedades neurodegenerativas (como Parkinson o Alzheimer), en las que también se produce un deterioro oxidativo. Esta acción antioxidante igualmente la poseen el THC y el cannabidiol, teniendo éste último unos efectos secundarios más leves al ser menor su actividad psicoactiva.

Parece ser que ambos compuestos, así como el dexamabinol, son eficaces a la hora de bloquear los efectos destructivos de las cantidades excesivas de glutamato que se liberan en los ictus. En estudios preclínicos, el dexamabinol presenta una actividad neuroprotectora dentro de una ventana terapéutica de 6 horas, y está en marcha un ensayo clínico en fase III, con 860 pacientes, con el que se trata de comprobar sus efectos en la recuperación de infartos cerebrales.

e) **Glaucoma.** Los cannabinoides, actuando a través de receptores CB₁ y CB₂, presentes en la retina, reducirían la presión intraocular al facilitar el flujo de los fluidos oculares, y, al

poder ser administrados de forma tópica, carecerían de efectos psicoactivos. Sin embargo, aún es necesario desarrollar nuevos preparados con mayor solubilidad acuosa que los actuales.

f) **Cáncer y SIDA.** Gracias a su efecto antiemético y su capacidad de aumentar el apetito, el THC y sus derivados sintéticos como la nabilona, son utilizados para reducir las náuseas y vómitos en pacientes con cáncer tratados con antineoplásicos, o para mejorar la caquexia en pacientes con SIDA. Ambos efectos se deberían a la activación de receptores CB₁ presentes en el área postrema y zonas del hipotálamo que participan en el control del vómito y el apetito, respectivamente.

Por otro lado, algunos datos recientes apuntan a que los cannabinoides, por sus efectos antiproliferativos, incluso podrían ser utilizados en el tratamiento del cáncer. Así, en estudios experimentales se ha observado que estas sustancias son capaces de inhibir la proliferación de células transformadas *in vitro*, como es el caso de células de tumor de mama MCF-7, de tumor de próstata PC-3 y de células de glioblastoma C6. Si se confirmara esta acción anti-proliferativa, podría abrirse una nueva vía terapéutica antitumoral carente de efectos colaterales notorios. En la actualidad se está realizando un estudio clínico con administración intracerebral de THC a pacientes con gliomas en los que han resultado ineficaces los tratamientos habituales.

g) **Asma bronquial.** Algunos cannabinoides producen broncodilatación. Parece ser que el δ^8 -THC tiene un efecto broncodilatador comparable al del THC, pero con menores efectos psicológicos y cardiovasculares. Algunos riesgos asociados al uso crónico de los estimulantes β -adrenérgicos han renovado el interés por los cannabinoides en el asma bronquial. Obviamente, deben realizarse estudios bien diseñados y controlados, además de tener en cuenta la forma de administración, ya que sería un contrasentido que el THC fuera vehiculizado por el humo de un cigarrillo.

Estado legal del uso terapéutico de los cannabinoides y sustancias análogas

En algunos estados norteamericanos, como Arizona y California, se ha autorizado bajo prescripción médica el uso de dronabinol (preparado de THC sintético en aceite de sésamo para administración oral) por sus efectos beneficiosos en varios supuestos, en todos con carácter paliativo. Entre estas aplicaciones se encuentran los vómitos por antineoplásicos en enfermos de cáncer, o para aliviar el debilitamiento orgánico provocado por el SIDA y algunos de los efectos secundarios de los antirretrovirales. Una comisión de expertos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos ha reconocido recientemente que los cannabinoides podrían ser útiles en los casos indicados, así como en el tratamiento del glaucoma y para aliviar los dolores musculares y los espasmos en la esclerosis múltiple.

En cuanto a Europa, el dronabinol se puede prescribir en Alemania y en los Países Bajos para los mismos supuestos que en EE.UU. En el Reino Unido, además del dronabinol, se ha autorizado el uso de la nabilona como antiemético. La Asociación Médica Británica ha elaborado un informe en el que recomienda la investigación sobre estas sustancias, y hace referencia a sus posibles efectos adversos y a la forma de estudiar cómo evitarlos. Asimismo, en noviembre de 1998, un comité de expertos de la Cámara de los Lores hizo público un informe en el que se abogaba por la legalización de los cannabinoides para usos médicos, en concreto como antiemético y para aliviar el dolor y los espasmos en enfermedades como la esclerosis múltiple. También en Australia y en Holanda se han desarrollado iniciativas similares a la de la Cámara de los Lores, en el sentido de solicitar desde las instituciones a los expertos que se investigue y se documente el posible uso terapéutico de los cannabinoides.

Los estudios en marcha permitirán aclarar definitivamente si los cannabinoides pueden ser un medicamento con indicaciones precisas. Para ello deberán cumplir todas y cada una de las condiciones que hoy se exige a una sustancia para considerarla como tal. Ni una más, ni una menos.

Bibliografía recomendada

- *Cannabinoides: Aspectos Psiquiátricos y Bioquímicos*. (2001). Solé J, Ramos JA, eds. Ediciones Rol. Barcelona.
- *Actualización de los Conocimientos sobre los Aspectos Terapéuticos de los Cannabinoides*. (2003). Ramos JA, Fernández-Ruiz J, eds. Agencia Antidroga Comunidad de Madrid. Madrid.
- *Guía Básica Sobre los Cannabinoides*. (2002). Editado por la SEIC (Sociedad Española de Investigación sobre los Cannabinoides). Madrid.
- *Cannabis. ¡Hasta dónde!* (1999). Cabrera J, Ramos JA, eds. Agencia Antidroga de la Comunidad de Madrid. Madrid.
- *Monografía Cannabis*. (2000). Bobes J, Calafat A, eds. Adicciones, Vol 12 (ss. 2).
- Fernández-Ruiz JJ, González S, Cebeira M, Ramos JA, Bases moleculares y farmacológicas de la tolerancia/dependencia a cannabinoides. *Conductas Adictivas* www.conductasadictivas.org/conductas/html/anteriores/articulos/cannabinoides.htm
- *Understanding Marijuana*. Earleywine M. (2002). Oxford University Press. Oxford.
- *The Science of Marijuana*. Iversen LL. (2002). Oxford University Press. Oxford.
- *Therapeutic uses of cannabis*. Informe de la British Medical Association, Harwood Academic Publishers (1997).
- *Marihuana and Medicine*. (1999). Nahas GG, Sutin KM, Harvey DJ, Agurell S, eds. Humana Press. Totowa, NJ.
- *The Health Effects of Cannabis*. (1999). Kalant H, Corrigal W, Hall W, Smart R, eds. Addiction Research Foundation. Toronto, Ontario.