

Profesión

Guillermo Bagaría
Farmacéutico comunitario

Cannabis: ¿de dónde venimos?

El cáñamo o marihuana, en latín *Cannabis sativa*, es una planta herbácea anual dioica hirsuta que puede alcanzar hasta los 3 m de altura. Los tricomas (pelos glandulares) que recubren la planta aparecen con mayor proporción en la inflorescencia del talo femenino, y acumulan una resina oleosa fuente de un gran número de sustancias activas. Esta planta pertenece a la familia *Cannabaceae* y es originaria de Asia. Fue clasificada por primera vez en 1753 por el botánico sueco Carlos Linneo, pero tenemos constancia de su cultivo desde el año 8000 antes de Cristo¹ gracias al descubrimiento de vestigios arqueológicos que indican el uso de las fibras del cáñamo para la confección de tejidos y material de construcción².

El cáñamo ha sido utilizado por el hombre también por sus propiedades psicotrópicas, dotándolo de un papel importante en los rituales de adoración de los dioses tribales asiáticos³; pero también ha sido extensamente utilizado en la medicina tradicional, que le ha atribuido diversas propiedades. Las relaciones comerciales entre Asia, antiguo Egipto y Europa expandieron el uso del cáñamo por todo el mundo conocido⁴.

El cannabis crece fácilmente de manera silvestre en climas templados y tropicales con elevado aporte de agua, pero se han desarrollado sistemas de cultivo interior con condiciones optimizadas de crecimiento que permiten su cultivo

“El cáñamo ha sido extensamente utilizado en la medicina tradicional, que le ha atribuido diversas propiedades»



en cualquier lugar del mundo. Partiendo de las dos especies de cannabis salvajes (*C. sativa* y *C. indica*) se han desarrollado cruces y selecciones en función de sus propiedades y concentración de activos, lo que ha dado lugar a miles de variedades con usos diferentes⁵.

Composición

Desde el punto de vista farmacológico, el mayor interés de la planta radica en la resina viscosa que se acumula en los tricomas. La riqueza en principios activos de esta resina es remarkable, pues acumula unas 540 moléculas diferentes (composición cualitativa y cuantitativamente variable en función de la variedad de *cannabis* sp). Una representación elevada la constituyen los terpenos, los flavonoides y los cannabinoides.

Los terpenos, que son sustancias orgánicas fruto de la polimerización del isopreno (2-metilbuta-1,3-dieno), son el principal constituyente de los aceites esenciales de las plantas y flores. Tienen funciones muy variadas, formando sustancias tan diversas como quinonas, clorofilas, carotenoides y esteroides, entre otras. Son fuente de numerosos estudios para su aplicación no solo en farmacología, sino también en la industria cosmética, en la de perfumería y en la bioenergética, entre otras⁶.

Los flavonoides son una variedad de compuestos fenólicos sintetizados por las plantas superiores, también con una diversidad de funciones elevada: aparte de constituir pigmentos que permiten filtrar la luz ultravioleta, los flavonoides intervienen en un gran número de reacciones intracelulares⁷.

Entre los cannabinoides se han identificado más de 100 moléculas que, por norma general, tienen en común una estructura carbocíclica con 21 carbonos formada por tres anillos: ciclohexeno, tetrahidropirano y benceno.

Sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide, descrito por primera vez en 1990⁸, es un mecanismo de comunicación intercelular que se fundamenta en la relación entre ligando circulante y receptor asociado a una proteína transmembrana G, que traslada la señal al interior de la célula receptora. La respuesta que dará esta célula receptora al estímulo transmitido por el ligando dependerá del tejido en el que se encuentre; podemos diferenciar dos tipos de receptores cannabinoides denominados CB1 y CB2. Los primeros tienen una mayor distribución en el sistema nervioso central (SNC), hígado, pulmones y riñones, mientras que los segundos se expresan mayoritariamente en el sistema inmunitario y las células hematopoyéticas⁹. El sistema endocannabinoide está constituido por los ligandos, las enzimas que los sintetizan y degradan, y los receptores.

Los ligandos de estos receptores pueden ser:

- **Endocannabinoides.** Son la N-araquidoniletanolamina (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG), derivados ambos del ácido araquidónico. Las enzimas del sistema endo-

cannabinoide actúan uniendo o separando la etanolamina (en el caso de la AEA) o el glicerol (en el caso del 2-AG) a la molécula de ácido araquidónico.

- **Fitocannabinoides**¹⁰. Son aquellos que encontramos en las plantas, fundamentalmente en el cáñamo. Hay centenares de ellos, con mayor o menor afinidad por los receptores CB1 y CB2. Los más destacados son el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). El THC tiene mayor afinidad por los receptores CB1, de presencia mayoritaria en el SNC, y por tanto se le atribuyen propiedades psicotrópicas, mientras que el CBD es más afín al receptor CB2 y es la diana de las principales reivindicaciones terapéuticas del cannabis.
- **Cannabinoides sintéticos**¹¹. Son moléculas de síntesis basadas en las moléculas de los fitocannabinoides, sobre las cuales se ha realizado alguna modificación estructural (generalmente introducción/sustitución de grupos lipófilos) con el objetivo de incrementar su efecto psicotrópico. Los cannabinoides sintéticos forman parte de un nuevo grupo de drogas llamadas «nuevas sustancias psicoactivas» (NPS en inglés) que, por no estar identificadas, no están fiscalizadas. Tienen un gran potencial en el desarrollo de nuevos activos terapéuticos, pero también un riesgo de mal uso lúdico para el usuario drogófilo que busca nuevas sensaciones¹².

El efecto séquito

El sistema endocannabinoide lleva asociada la transducción de la señal al interior de la célula por medio de una cascada de reacciones que empiezan generalmente por la fosforilación de una molécula asociada a la proteína G del receptor CB. Esta cascada de reacciones compleja es modulada por diferentes catalizadores y reacciones clave que, desde la perspectiva de la farmacología clásica, englobamos y asociamos a la causa/efecto entre unión del ligando con el receptor y efecto celular. De acuerdo con esto, cuando administramos una sustancia pura, esperamos poder cuantificar su efecto farmacológico y establecer una relación cuantitativa que nos permita delimitar la dosis mínima terapéutica, la dosis máxima tóxica y el resto de los parámetros farmacocinéticos habituales.

La experiencia clínica en los estudios terapéuticos del cannabis ha llevado a cuestionar esta correlación y linealidad entre sustancia pura y efecto terapéutico, pues aparentemente el uso de la planta entera aporta mayores efectos farmacológicos que el uso de la sustancia purificada¹³. Se plantea pues un escenario en el que los diferentes cannabinoides, flavonoides y terpenos, también presentes en los tricomas de la planta, ayuden de forma sinérgica o antagónica al delicado equilibrio del efecto farmacológico. El marco legal no ha facilitado la realización de suficientes estudios clínicos, y es necesario atesorar mayor evidencia científica para comprender el complejo sistema endocannabinoide y el papel de los diferentes activos.

Tabla 1. Relación entre las principales indicaciones terapéuticas del cannabis medicinal y la fortaleza de la evidencia científica que las sustenta

Enfermedad/síntomas	Productos evaluados	Fortaleza de la evidencia científica
Náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia contra el cáncer	Cannabinoides	Débil
Estimulante del apetito en pacientes con emaciación relacionada con el sida	Dronabinol/THC	Débil
Espasmos musculares en pacientes con esclerosis múltiple	Nabiximoles	Moderada
Dolor crónico no oncológico, incluido el dolor neuropático	Cannabis y cannabinoides	Moderada
Cuidados paliativos para el cáncer	Cannabinoides	Insuficiente
Epilepsia infantil resistente al tratamiento	CBD	Moderada
Otros usos médicos, como en trastornos del sueño, trastornos de ansiedad, depresión, trastornos neurológicos degenerativos y enfermedad inflamatoria intestinal	Cannabis o cannabinoides	Insuficiente

“**Los cannabinoides sintéticos tienen un gran potencial en el desarrollo de nuevos activos terapéuticos, pero también un riesgo de mal uso lúdico»**

Marco legal en Europa y en España

Uso medicinal

El uso médico del cannabis como planta medicinal se truncó cuando en 1961 se incluyó el cannabis en la Convención Única sobre Estupefacientes de las Naciones Unidas¹⁴ y se clasificó como droga sin usos médicos, al tiempo que se fiscalizaba su comercio. En el año 1990, con el descubrimiento del sistema endocannabinoide, resurgió el interés por la planta y se desarrollaron diferentes estudios clínicos que permitieron el registro de distintos fármacos con indicaciones para la epilepsia (Epidiolex®) y la espasticidad muscular (Sativex®). Este último es el único comercializado a día de hoy en nuestro país, con registro de medicamento estupefaciente de diagnóstico hospitalario¹⁵.

Recientemente, la comisión de estupefacientes de la OMS ha retirado al cannabis de la lista IV de la Convención Única de 1961, abriendo la puerta al reconocimiento del potencial terapéutico de la planta. Es de esperar que se produzca un aumento de los estudios que permitan demostrar más indicaciones terapéuticas.

Uso como complemento alimenticio

Los complementos alimenticios tienen como función complementar la dieta normal por medio de nutrientes que tengan un efecto nutricional o fisiológico en forma simple o combinada¹⁶. Actualmente, solo se pueden utilizar las semillas del cannabis y sus extractos, como su aceite, siempre que la variedad de partida para su obtención sea *Cannabis sativa* y la concentración de THC sea inferior al 0,3%.

Los cannabinoides se consideran alimentos nuevos¹⁷ (no se puede acreditar su consumo como alimento con fecha anterior al 15 de mayo de 1997), y por tanto es necesario realizar estudios de seguridad y autorización expresa de la Comisión Europea para poder incorporarlos en los complementos alimenticios.

Uso como cosmético

El cannabidiol o CBD está permitido como cosmético, siendo éste todo preparado destinado a ser puesto en contacto con las diversas partes superficiales del cuerpo humano con el fin exclusivo o principal de limpiarlas, perfumarlas, modificar su aspecto y/o corregir los olores corporales y/o protegerlos o mantenerlos en buen estado¹⁸.

En el CosIng (Cosmetic Ingredients Database de la UE) constan las funciones aprobadas que pueden tener el cannabidiol y los cannabinoides, que son las de seborregulador, antioxidante, protector y acondicionador de la piel¹⁹. Cabe remarcar que, por definición, un cosmético no puede reivindicar efectos terapéuticos.

Evidencia científica

En diciembre de 2018, la UE editó un informe sobre el uso médico del cannabis y los cannabinoides basado en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados y aleatorizados²⁰.

Sin duda la evidencia recabada se vio limitada por la fiscalización de la planta y las dificultades en el despliegue de estudios. En los últimos 3 años, el número de estudios y revisiones sistemáticas ha ido en aumento, y es de esperar que con el nuevo marco legal la generación de evidencia científica sea considerable y veamos una expansión de reivindicaciones terapéuticas (tabla 1).

Uso lúdico

El cannabis es la droga ilegal más consumida en España según el informe EDADES 2019/2020, del Plan Nacional de Drogas²¹. Es una sustancia lúdica de abuso que se ex-

trae de las plantas de *Cannabis* sp., con cuya resina, hojas, tallos y flores se elaboran el hachís y la marihuana.

- **Marihuana (también conocida como maría o grifa):** obtenida de la trituración de flores, hojas y tallos secos. La concentración en THC es variable en función de la variedad y el material de partida (mayor concentración en la sumidad florida), pudiendo alcanzar concentraciones de hasta el 25% en THC.
- **Kifi:** es el producto de la separación de los tricomas de las diferentes partes de la planta. Las inflorescencias floridas tienen mayor proporción, pero también se encuentran en las hojas y en los tallos. En los tricomas hallamos la mayor concentración de aceite de cáñamo y de THC.

Las formas de consumir el cannabis son generalmente inhaladas, sola o mezclada con tabaco, constituyendo el comúnmente conocido como «canuto» o «porro». También se puede consumir mezclándolo con alimentos. Los efectos psicotrópicos deseados en el usuario lúdico del cannabis²³ son:

- Relajación, placidez y bienestar.
- Risa incontrolable.
- Elevación del estado de ánimo.
- Potenciación de los sentidos y aumento de la creatividad.

El Código Penal español no considera delito el consumo, la posesión y el cultivo de cannabis, siempre y cuando sea para el propio consumo y no esté destinado al tráfico. El límite estimado para la posesión personal legal es de 100 g.

Reivindicación social

Hay multitud de asociaciones de usuarios, clubs cannábicos y agrupaciones que promueven la despenalización del uso del cannabis (ya sea para uso lúdico o medicinal) en una estrategia de apoyo mutuo de tándem ganador: reivindicación sanitaria más apoyo de masa social. Los usuarios defienden el autoconsumo y el autocultivo, pues aducen que la fiscalización del comercio y el mercado negro consecuente implican la adulteración asociada, así como problemas de calidad y seguridad.

Potencial de la farmacia comunitaria

Descartando el uso lúdico y centrando el debate sobre el uso medicinal del cannabis, como farmacéutico resulta frustrante no disponer de recursos de calidad y rigor farmacéuticos ante la demanda de usuarios desesperados que buscan complementar una terapia convencional insuficiente. Como sociedad, debemos dar una respuesta a estas demandas que vaya más allá de la búsqueda en clubs cannábicos y tiendas de cultura cannábica más afines al uso lúdico, o de complementos nutricionales con composición errática. Idealmente, cabría desear que, ante la prescripción médica específica para un paciente concreto y por medio de la formulación magistral, el farmacéutico pudiese ofrecer soluciones seguras individualizables a partir del can-

nabis crudo con registro de medicamento y garantía farmacéutica. Existen prescriptores especializados, evidencia clínica, necesidad social, activos certificados y potencialidad profesional; faltan voluntad política y coraje para dar respuesta a situaciones de desamparo. ●

Bibliografía

1. Long T, Wagner M, Demske D, Leipe C, Tarasov PE. Cannabis in Eurasia: Origin of human use and Bronze Age trans-continental connections. *Vegetation History and Archaeobotany*. 2016; 25: 1-14.
2. Li HL. An archaeological and historical account of Cannabis in China. *Economic Botany*. 1974; 28(4): 437-448.
3. Touw M. The religious and medicinal uses of Cannabis in India, China and Tibet. *J Psychoactive Drugs*. 1981; 13(1): 23-24.
4. Wills S. Cannabis: the genus Cannabis. Cannabis use and abuse by man: an historical perspective. Amsterdam: Harwood Academic; 1998.
5. Base de datos de variedades de marihuana. Disponible en: Cannaconnection.com
6. Sarada D. Terpenes and isoprenoids: a wealth of compounds for global use. *Planta*. 2019; 249(1): 1-8.
7. AA.VV. Flavonoids. Linus Pauling Institute (Oregon State University): Disponible en: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals/flavonoids>
8. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Yoning AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990; 346(6284): 561-564.
9. Howlett AC. The cannabinoid receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2002; 68-69: 619-631.
10. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides. Guía Básica sobre los cannabinoides. Disponible en: <http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/guiab%3%A1sicacannab.pdf>
11. AA.VV. Cannabinoides sintéticos (K2/Spice). DrugFacts. National Institute on Drug Abuse (NIDA). Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/cannabinoides-sinteticos-k2spice>
12. Drogas recreativas III. Legal Highs. Farmàcia M.A. De Casanova. Disponible en: <https://www.farmac.es/blog/drogas-recreativas-iii-legal-highs>
13. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. 2011; 163(7): 1.344-1.364.
14. Disponible en: https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/1961-Convention/convention_1961_es.pdf
15. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=72544>
16. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2009/BOE-A-2009-16109-consolidado.pdf>
17. Disponible en: https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue/search/public/index.cfm#
18. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/1997/10/17/1599>
19. Disponible en: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=96287
20. Disponible en: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ESN_PDF.pdf
21. Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/EDADES_2019-2020_resumenweb.pdf
22. Disponible en: <https://dutch-passion.com/es/blog/hachs-qu-es-el-hachis-y-como-se-obtiene-n799>
23. Infodrogas: toda la información necesaria si consumes drogas. Disponible en: www.energycontrol.org

 Mirena®

0,02 MG CADA 24 HORAS SISTEMA DE LIBERACIÓN INTRAUTERINO
LEVONORGESTREL



Mirena®: anticoncepción efectiva y 1ª opción de tratamiento para el SMA^{*,1,2}

- **DIU-LNG de 52 mg** con indicación para **anticoncepción** durante 5 años y para el **tratamiento del SMA**³
- Recomendado por la SEGO como **primera línea de tratamiento** para el SMA¹
- Reduce el sangrado hasta en un **94 %** tras 3 meses,³ y **reduce el efecto del SMA** sobre la **calidad de vida**^{**4}



*El DIU-LNG 52 mg es la primera opción de tratamiento entre las pacientes con SMA que no deseen gestación, sin patología identificada o con miomas <3 cm de diámetro (sin distorsión de la cavidad uterina) o sospecha/diagnosis de adenomiosis según las guías SEGO y NICE.

**Comparado con el tratamiento médico habitual: ácido tranexámico, ácido mefenámico, anticoncepción hormonal combinada y progesterona sola.

DIU: dispositivo intrauterino; **LNG:** levonorgestrel;
NICE: National Institute for Health and Care Excellence;
SMA: sangrado menstrual abundante;
SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

Ver ficha técnica en pág. 39

PP-KYL-ES-0209-1 (09/2020)