



Introducción



Cannabis sativa: planta herbácea, dioica de crecimiento anual.

- Uso más antiguo como medicina registrado en farmacopea del emperador chino Shen Nung → hace más de 4000 años. También se alude a sus efectos nocivos al consumirse en exceso.
- Introducida en Europa en siglo XIX:
 - Inconstante actividad terapéutica.
 - Desconocimiento del mecanismo de acción de sus compuestos.
 - Dificultad para fijar dosis óptima.
 - Aparición de analgésicos e hipnóticos sintéticos.
 - Presión política y social por uso recreativo
- Primera mitad del siglo XX: abandono progresivo de su utilización y desaparición de la mayoría de las farmacopeas occidentales.
- La Convención Única de 1961 (firmada en Nueva York): cannabis, resina y extractos y tinturas - estupefacientes.



Material y métodos

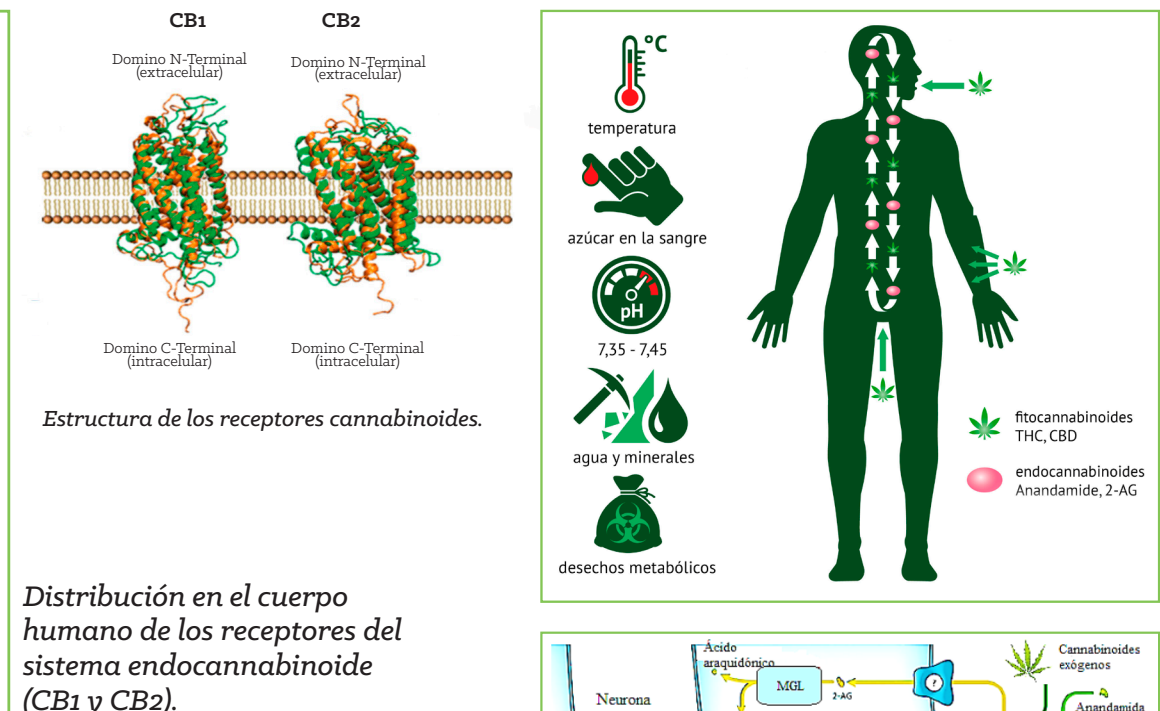
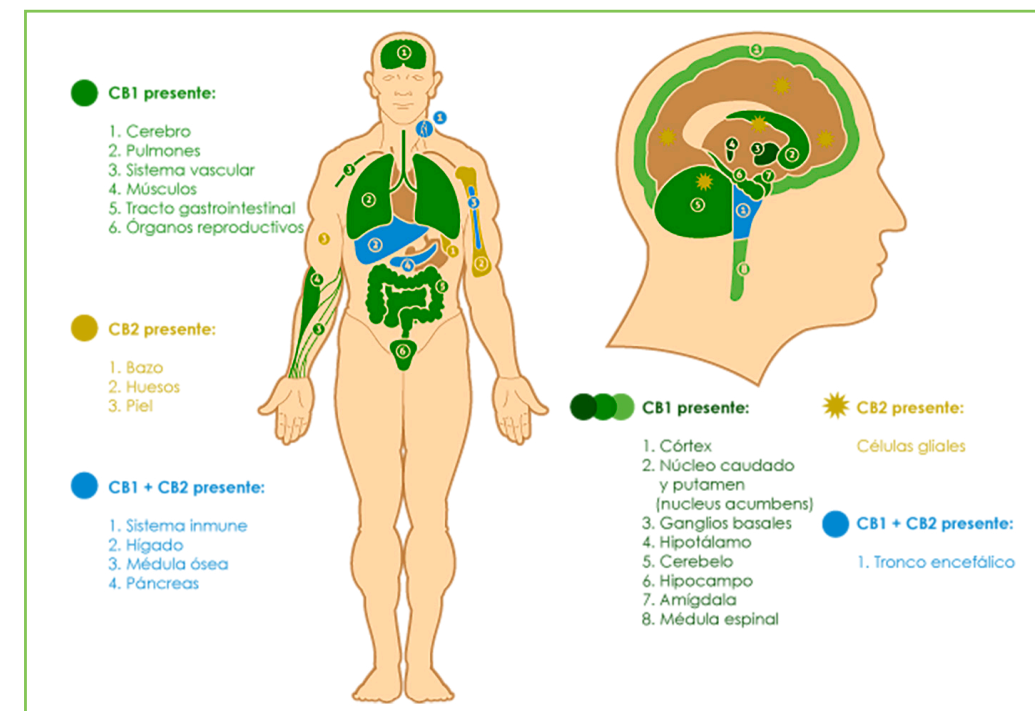
- Revisión bibliográfica utilizando:
 - Artículos y revisiones de revistas en bases de datos como: PubMed, SciELO y Google Académico.
 - Libros: como "Farmacognosia, Fitoquímica, Plantas medicinales" de Jean Brunetton.
- Páginas de los Colegios oficiales de Farmacéuticos.
- Enlaces web.



Resultados y discusión

Cannabinoides y sistema endocannabinoide (SE)

Sistema endocannabinoide. Función: **regulación de la homeostasis** del cuerpo. Implicado en numerosos procesos: memoria, aprendizaje, dolor, apetito, movimiento, etc. Receptores: CB1 y CB2



Distribución en el cuerpo humano de los receptores del sistema endocannabinoide (CB1 y CB2).

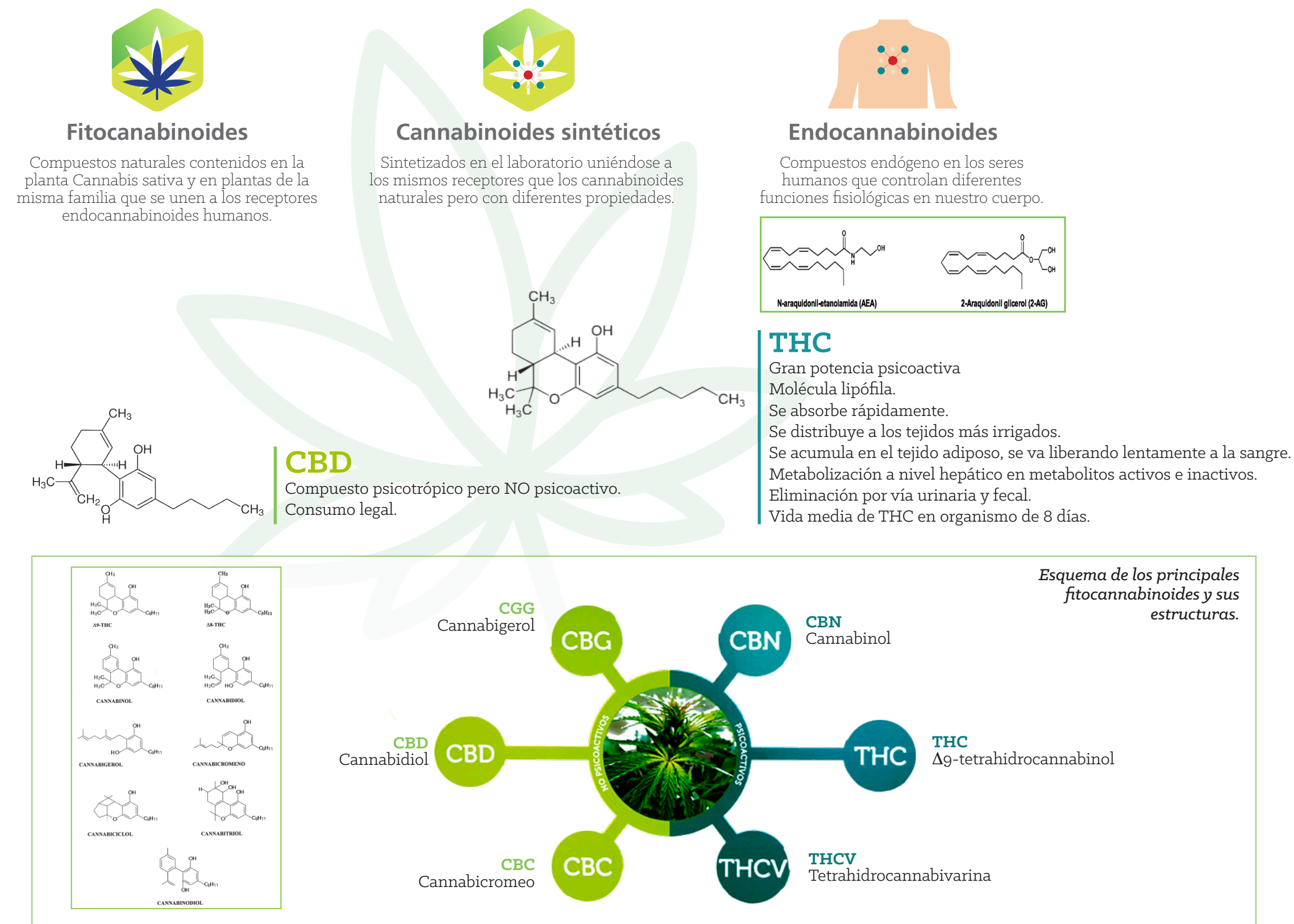
Esquema de vía de señalización de receptores cannabinoides.

| Características más importantes de los receptores CB1 y CB2 | | |
|---|---|---|
| Características / Receptores | CB1 | CB2 |
| Localización | - Sistema nervioso central. - Terminales nerviosos periféricos. - Órganos reproductivos. | - Células del sistema inmune. - Periferia. - Bazo. |
| Ligandos endógenos | - Anandamida - 2-AG | - 2-AG |
| Otros agonistas | - Δ9-tetrahidrocannabinol (THC). - Cannabinol (CBN). - Cannabidiol (CBD). | - Similares al CB1 pero algunas diferencias en la relación estructural-actividad. |
| Antagonistas | - SR141716 - AM251 | - AM630 - LY320135 |
| Mecanismo intracelular | - Inhibición de adenilato ciclasa (AC). - Inhibición de canales de Ca ²⁺ voltaje dependientes de tipo N. - Inducción de genes de transcripción temprana. | - Inhibición de AC - Inducción de genes de transcripción temprana. |

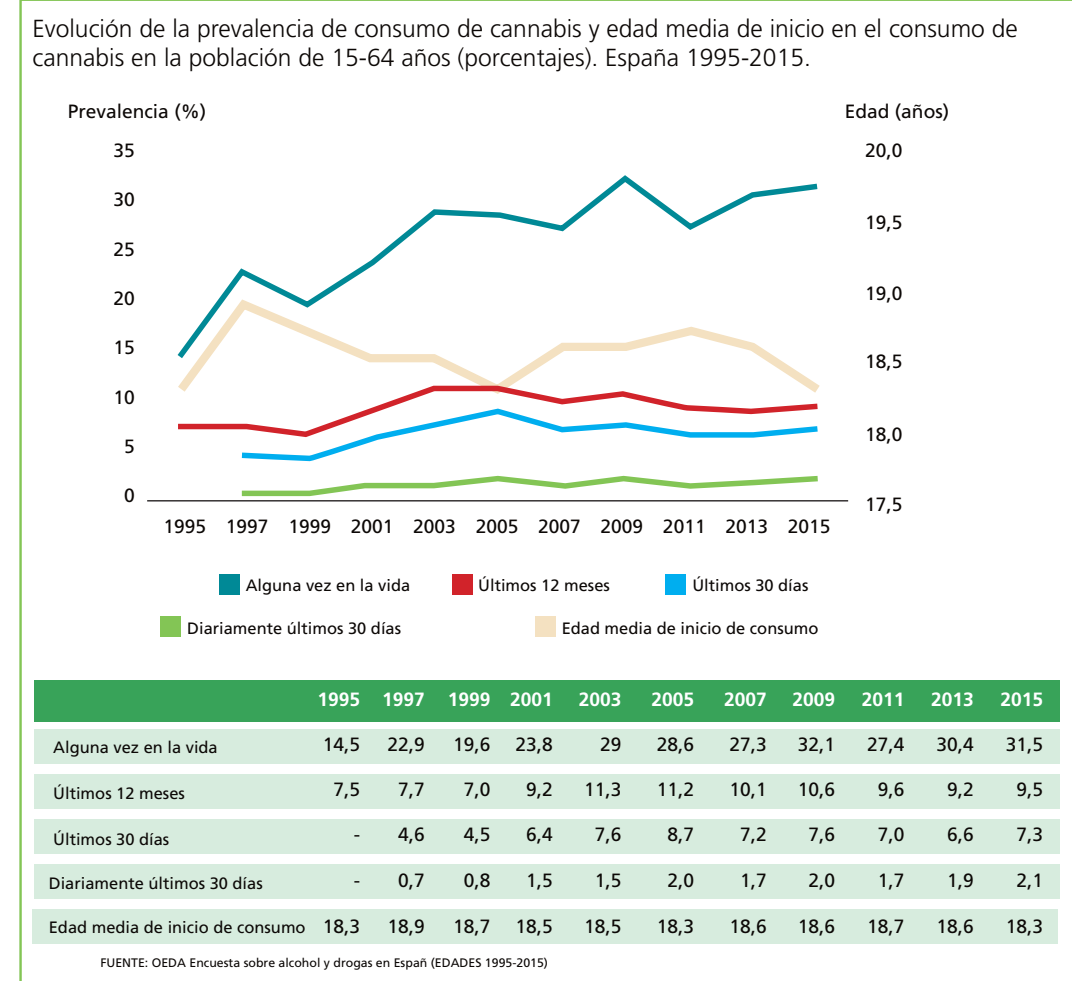
Objetivos

- 1 Profundizar en el estudio de una de las drogas de abuso más relevantes, *Cannabis sativa*.
- 2 Mostrar los diferentes tipos de cannabinoides, el sistema endocannabinoide y sus interacciones.
- 3 Describir la toxicología de *C. sativa*.
- 4 Describir usos terapéuticos del cannabis.

Tipos de cannabinoides



Perspectiva toxicológica del cannabis



| CANNABIS (como droga de abuso) | | |
|--|--|---|
| Formas de presentación | Formas de consumo | Contenido de THC (promedio) |
| Marihuana (maria, grifa, hierba) Tinturado de flores secas y hojas, incluso de tallos y semillas de la planta | - Fumado solo o con tabaco. - Principal forma de consumo en EE.UU. | - 3%. La forma sin semilla puede contener un 7,5% de THC o mayor (24%). |
| Hachís. ("chocolate", "costo") Exudado resinoso concentrado de las flores sin polinizar. Pastillas de color marrón verdoso u oscuro. | - Fumado en pequeñas porciones o "chinas" que se deshacan con el calor y se mezclan con tabaco. - Principal forma de consumo en España. | - 5%. Puede llegar a ser de hasta un 28%. |
| Aceite de hachís, resina. Es un líquido oscuro, resinoso destilado del hachís posteriormente purificado. | - Con marihuana y tabaco que se impregnan con el aceite. | - 16%, pero puede llegar a ser de hasta un 40-50% o incluso superior. |
| Diversos productos cocinados: Galletas, pasteles. | - Via oral (ingesta). | |
| Bhag. Son flores y hojas frescas o secas. | - Via oral (bebido en forma de infusión). | - 0,3-2% |

- Los cannabinoides → bastante seguros → Pocas posibilidades de sobredosis mortal.
- Sin embargo → muertes indirectas (accidentes de trabajo, de tráfico), problemas personales, económicos, etc.
- Hay datos que muestran que los cannabinoides no poseen efectos tóxicos generalizados.
- Sin embargo, el uso de los cannabinoides en medicina está principalmente dificultado por sus efectos psicoactivos.
- La psicoactividad del cannabis no viene determinada solamente por las concentraciones de THC. El CBD contrarresta los efectos psicoactivos del cannabis.

Los efectos dependen de:

- **Dosis:** dosis bajas → efecto ansiolítico. dosis altas → ansiogénico.
- **Vía de administración:** Inhalada → signos y síntomas rápidos y predecibles. Via oral causa los efectos más tarde y pueden ser menos predecibles.
- **Estado subjetivo del consumidor:** En soledad → efectos depresivos. En sociedad → efectos euforizantes. Predisposición y estado de ánimo.
- **Otros:** consumos anteriores, método de consumo...

Efectos psicológicos del cannabis bifásico



- El **tratamiento y los cuidados** implican:
- Prevenir lesiones
 - Si se produce pánico hay que tranquilizar.
 - Se pueden administrar benzodiazepinas
 - Síntomas o efectos 2º graves, posible hospitalización para el tratamiento.
 - Puede necesitarse monitorización del corazón o del cerebro.
 - Carbón activado, si la droga fue consumida por vía oral.
 - Soporte respiratorio.
 - ECG (electrocardiograma, o rastreo cardíaco).

Conclusiones

- *Cannabis sativa* se viene utilizando como medicina desde hace miles de años por diferentes sociedades.
- THC (psicoactivo) y CBD (no psicoactivo) → principales cannabinoides con propiedades terapéuticas
- Psicoactividad del cannabis: resultado de la proporción de cannabinoides psicoactivos (THC y CBN) y CBD
- Los cannabinoides ejercen sus efectos terapéuticos por interacción con el sistema endocannabinoide, encargado de regular la homeostasis del cuerpo.
- Los receptores principales son el CB1 y CB2 → ampliamente distribuidos en el organismo → posible actuación en muchas enfermedades.
- Los endocannabinoides no curan, actúan aliviando síntomas.
- Medicamentos como Cesamet®, Marinol®, Sativex®.
- Mayor evidencia en reduciendo temblores y rigidez muscular en esclerosis múltiple.
- Otros usos: antiemético, analgésico, estimulación de apetito, etc.
- Se necesita seguir estudiando los efectos, realizar más ensayos clínicos para ver eficacias y seguir desarrollando medicamentos.

Medicamentos a base de cannabinoides

CESAMET®
Cápsulas de 1 mg de nabilona.

Náuseas y vómitos (quimioterapia), en pacientes adultos que no han respondido satisfactoriamente a los tratamientos antieméticos convencionales.

Estados Unidos, Canadá, Irlanda, Gran Bretaña, Australia, México, Argentina.

MARINOL®
Cápsulas de 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de dronabinol disueltos en aceite de sésamo.

Náuseas y vómitos (quimioterapia), en pacientes adultos que no han respondido satisfactoriamente a los tratamientos antieméticos convencionales.

Anorexia/caquexia en pacientes adultos con SIDA o cáncer terminal.

SATIVEX® (Nabiximol)
Solución para pulverización bucal de un extracto estandarizado: 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD.

Espasticidad moderada o grave debida a Esclerosis Múltiple (EM), cuando no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos.

Alivio sintomático del dolor neuropático en pacientes adultos con EM.*

Adultos con cáncer avanzado que sufren de dolor moderado a severo a pesar de ser tratados con medicamentos opiáceos a dosis máxima.*

Aprobado para su uso en 27 países (entre ellos España, Canadá, Países Bajos, Reino Unido, Australia, Dinamarca, Suecia, Suiza, Bélgica, Alemania, Italia, Francia, Israel).

* Usos terapéuticos solo aprobados en Canadá e Israel

Terapéutica del cannabis

Espasticidad asociada a esclerosis múltiple (EM):

- El Sativex® es el medicamento autorizado.
- Tratamientos actuales → no son una respuesta óptima al problema.
- Proporción 1 a 1 de THC/CBD → reduce riesgo de efectos psicotrópicos.
- Estudios recientes → eficacia de los extractos de cannabis en la EM → el alivio es dos veces superior al del placebo.

Efectos antieméticos:

- Medicación existente eficaz para los vómitos entre 18-24 horas de realizada la quimioterapia, pero no eficaz así los vómitos y náuseas tardíos (+24 horas).
- Acción antiemética de los cannabinoides → interacción con el receptor 5-HT₃ + CB1.
- Estudios recientes → eficacia de los extractos de cannabis en la EM → el alivio es dos veces superior al del placebo.

Efectos sobre el apetito:

- Anandamida ha demostrado un potente efecto orexigénico en animales de experimentación.
- Rimonabant (Acomplia®), un antagonista selectivo de los receptores CB1 cannabinoides → terapias de reducción de peso en pacientes con sobrepeso y obesidad → retirado por trastornos depresivos y alteraciones del estado de ánimo.
- Marinol® está aprobado en distintos países para este fin.
- Ensayos clínicos → eficacia del donabinol vs placebo → mejora apetito y estabiliza pérdida de peso.

Efectos sobre el dolor:

- CB1 y CB2 en SNS y SNP → propiedades analgésicas
- También mecanismo antiinflamatorio → modulación del dolor.
- Tratamiento para el dolor de tipo neuropático.
- SE localizado junto sistema opioide → sinergia → administrar menos dosis → seguridad → efectos 2º.
- **Ventajas cannabinoides sobre opiáceos:**
 - No efecto techo.
 - Pueden asociarse a fármacos coadyuvantes y opiáceos.
 - Permiten más vías de administración.
 - Interesante balance beneficio-riesgo.
 - Poco probables sobredosis letales.

Otros usos de los cannabinoides:

- **Efectos antitumorales.** Aumentan apoptosis, inducen autofagia e inhiben proliferación tumoral y la metástasis.
- **Regulación del estado de ánimo.**
- Trastorno de estrés posttraumático (TEPT).
- **Glaucoma.** CB1 en zonas implicadas en producción y excreción de humor acuoso → Hipotensor ocular.

