



INTERPSIQUIS

Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría,
Psicología y Salud Mental

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

CANNABINOIDS AND THEIR POTENTIAL USE AS PSYCHIATRIC TREATMENT

Oscar Martín Santiago, Eva Rodríguez Vázquez, Carmen Capella Meseguer

omartinsantiago@hotmail.com

Cannabis; Marihuana medicinal; Trastornos de ansiedad; Trastornos psicóticos

Cannabis; Medical Marijuana; Anxiety Disorders; Psychotic Disorders

RESUMEN

La utilización del cannabis, extraído de la planta del cáñamo, se remonta a la antigüedad como parte de tratamientos de medicina tradicional y droga con fines recreativos, debido a sus efectos euforizantes. En la actualidad, se ha extendido su consumo como droga ilegal, siendo la sustancia ilegal de abuso más extendida en Europa.

Desde mediados del siglo XX se han descubierto más de 400 componentes activos del cannabis. Entre los más importantes por su acción psicotrópica se encuentran el tetrahidrocannabinol, cannabidiol y cannabinol. Tras el descubrimiento del sistema endocannabinoide a nivel cerebral, a finales del siglo pasado, se ha postulado que la activación de este sistema por estos compuestos es su principal vía de acción.

Por otra parte, el uso medicinal del cannabis se remonta a cientos de años, aunque su utilización con este fin se paralizó tras su ilegalización, en los últimos años varios países han permitido su utilización como terapia para dolores crónicos y neuropáticos, náuseas y vómitos, epilepsia y diferentes trastornos del movimiento.

Dentro de su uso en el campo de la psiquiatría numerosos estudios han asociado el consumo de cannabis con una peor evolución de los trastornos psiquiátricos, como las psicosis. Pero dados sus efectos psicotrópicos también se ha investigado su utilidad para reducir la ansiedad y el uso coadyuvante en el tratamiento de la esquizofrenia. Algunos estudios sugieren que también puede ser beneficioso para mejorar el sueño o el trastorno de estrés postraumático, sin embargo, ninguna investigación ha encontrado algún beneficio en la depresión.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

ABSTRACT

Cannabis is extracted from the hemp plant. It was used since ancient times as part of traditional medicine's treatment and as a recreational drug, due to its euphoric effects. Nowadays, its use as an illegal drug has spread, being the most widespread illegal substance of abuse in Europe. Since the middle of the 20th century, more than 400 active components of cannabis have been discovered. Among the most important for its psychotropic action are tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol.

At the end of the last century, the endocannabinoid system was discovered in the brain. The activation of this system has been postulated as the main mechanism of action of cannabis. On the other hand, cannabis has been used as a medicinal remedy for hundreds of years, although its use was paralyzed after its illegalization. Nevertheless, a few years ago several countries have allowed its consume as therapy for chronic and neuropathic pain, nausea and vomiting, epilepsy and movement disorders.

In psychiatry, a great number of researches have associated abuse of cannabis with worsening outcomes of psychiatric disorders, such as psychoses. Due to its psychotropic effects, it has been investigated as useful in reducing anxiety and as adjuvant treatment of schizophrenia. Some studies suggest that it may also be beneficial for improving sleep or post-traumatic stress disorder. However, there is a lack of evidence of its benefit on depression.

INTRODUCCIÓN

El cannabis es la sustancia ilegal que se consume con más frecuencia en todo el mundo. Los países permiten cada vez más que los cannabinoides estén disponibles con fines medicinales, incluido el tratamiento de trastornos mentales. Después del dolor crónico no relacionado con el cáncer, la salud mental es una de las razones más comunes para acceder a los cannabinoides medicinales.

Según la terminología, utilizaremos el término "cannabinoides medicinales" como un término general para abarcar todos los derivados sintéticos y derivados de plantas. Usamos "cannabis medicinal" para referirnos a cualquier parte de la planta de cannabis y material vegetal, como cogollos, hojas o extractos de plantas completos (p. Ej., Cannabis sativa). Usamos 'cannabinoides farmacéuticos' para referirnos a extractos medicinales de grado farmacéutico con contenido definido y estandarizado de Δ 9-tetrahydrocannabinol [THC] o extracto de cannabidiol [CBD] o combinaciones de ambos (p. Ej., nabiximols) y cannabinoides sintéticos derivados.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

HISTORIA DEL CONSUMO DEL CANNABIS

El cannabis es una de las plantas más antiguas que ha sido cultivada por la humanidad por sus propiedades como planta de fibra, alimento y medicinal. Posee una gran adaptabilidad para poder ser cultivada en una amplia gama de hábitats. Se clasifica en dos especies principales Cannabis sativa y Cannabis indica, que tiene más componentes psicoactivos.

El uso del cannabis se remonta desde la prehistoria hasta la edad moderna, aunque solo desde hace relativamente pocos años se conocen los componentes psicoactivos y su mecanismo de acción a nivel cerebral, aunque la mayoría de las propiedades farmacológicas del cannabis, que ahora se están estudiando y comenzando a comprender, fueran ya conocidas y utilizadas en medicina para el tratamiento de numerosas patologías en la antigüedad.

INICIO DEL CONSUMO DE CANNABIS EN ORIENTE

Los datos históricos especulan que la planta del cannabis se originó hace millones de años, probablemente en los territorios de Asia Central o Asia Oriental y posteriormente se ha extendido por Eurasia y todo el mundo, gracias a la expansión humana. Las primeras evidencias del uso de cannabis se han encontrado en China, donde hallazgos arqueológicos e históricos indican que esa planta se cultivaba desde el 4.000 a.C. para obtener fibras para fabricar cuerdas, textiles e incluso papel.

El uso del cannabis como medicina por los antiguos chinos puede remontarse desde la época del emperador Shen-Nung, que vivió durante los años 2.700 a.C. de hecho, la primera evidencia histórica del uso de cannabis en la medicina tradicional se ha documentado en la Farmacopea china más antigua, el "Pen Ts'ao Ching" escrito en el siglo I a. C., que informa sobre todos los remedios tradicionales utilizados y administrados por vía oral. Las indicaciones para el consumo de cannabis incluían: dolor reumático, estreñimiento intestinal, trastornos del aparato reproductor femenino, malaria y otros. ¹

Hasta el día de hoy, las semillas de cannabis siguen siendo utilizadas como laxantes por los médicos chinos. ¹ Se reconoce que las semillas son prácticamente deficientes en THC, que se considera el principal componente activo de la planta, y es principalmente compuesto de ácidos grasos esenciales y proteínas

La primera referencia al uso del cannabis como droga psicoactiva en China está en el "Pen Ts'ao Ching", donde se indica que su consumo en exceso producirá "ver demonios" o "comunicarse con los espíritus" (alucinaciones).

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

Asimismo, la medicina tradicional japonesa, utilizó varios preparados a base de cannabis principalmente como un laxante suave, pero también como tónico corporal para tratar el asma y patologías de la piel contra parásitos como gusanos intestinales y picaduras venenosas.

En la India, el consumo de cannabis probablemente comenzó juntos alrededor de 1000 a.C. y se difundió ampliamente, tanto como medicina como como droga recreativa, especialmente por las virtudes sagradas que se atribuían a esta planta. De hecho, el cannabis se consideraba una fuente de felicidad, donante de alegría y portadora de libertad. Por lo tanto, el consumo de cannabis se convirtió en parte de numerosos rituales religiosos en esa región. ¹

Los efectos psicoactivos de la planta eran bien conocidos en India, posiblemente debido a la forma en que estaba preparada para su uso, que incluía al menos tres preparaciones. El tipo más débil, Bhang, consiste en hojas secas de las que se quitan cuidadosamente las flores. Un tipo más fuerte, Ganja, se prepara con las flores de la planta hembra. El más fuerte de todos es el Charas, elaborado exclusivamente con la resina que recubre las flores femeninas.¹ Estas formas de preparación garantizan la presencia de cannabinoides activos.

Actualmente sabemos que la planta tiene pelos secretores que se ubican principalmente en las flores de la planta hembra y, en menor cantidad, en las hojas de su tercio superior. Las glándulas de resina solitarias se forman con mayor frecuencia en las puntas de los tallos de los tricomas. En ellas existe una considerable cantidad de cannabinoides activos. Al romper las glándulas se liberan los cannabinoides activos.

La planta se usó, como se describe en textos védicos como el "Susrita Samhita", uno de los textos fundamentales de la medicina ayurvédica, como antibiótico (uso tópico en infecciones cutáneas, erisipela, tuberculosis), anestésico, analgésico (neuralgia, dolor de cabeza, dolor de muelas), anticonvulsivo (epilepsia, tétanos, rabia), antiparasitario (gusanos internos y externos), antiespasmódico (cólicos, diarrea), antiinflamatorio (reumatismo y otras enfermedades inflamatorias), hipnótico, tranquilizante (ansiedad, manía, histeria), digestivo, estimulante del apetito, diurético, afrodisíaco o anafrodisíaco, antitusivo y expectorante (bronquitis, asma).^{1,2}

En el Tíbet el Cannabis se consideraba una planta sagrada y se utilizaba en el budismo tántrico, que se desarrolló en el Himalaya, para facilitar la meditación.¹ Su aplicación en la medicina tradicional tibetana, aunque rara vez se informa, se cree fue intensa debido a que se atribuía una relevancia fundamental a las propiedades curativas de las plantas y que el Cannabis abundaba en esa región. ¹

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

La evidencia sugiere que los asirios también conocían los efectos psicoactivos del cannabis y lo usaban como incienso desde el siglo IX a.C. y también es posible que, antes de la era cristiana, los asirios usaran con fines medicinales para el tratamiento tópico de hinchazones y hematomas, para la depresión, la impotencia, la artritis, los cálculos renales y los trastornos ginecológicos.^{1,2} En Persia, el cannabis también se conocía antes de la era cristiana.

EXTENSIÓN DEL CONSUMO DE CANNABIS A OCCIDENTE

En Europa, la evidencia histórica y arqueológica sugiere la presencia del cannabis antes de la Era Cristiana. Parece que la planta fue traída por invasores escitas, que se originaron en Asia Central y llegaron cerca del Mediterráneo que se trasladaron desde Asia Central a través de Rusia hace unos 3.500 años. Heródoto describió que usaban el cáñamo principalmente durante los procedimientos funerarios y en los banquetes con fines ritualistas y eufórizantes, pero también en la industria.²

Las referencias al uso de cannabis por parte de griegos y romanos son escasas, principalmente como fibra para cuerdas y lonas. Aunque es posible encontrar algunos escritos sobre su uso como planta medicinal, con propiedades analgésicas. También se recogen advertencias sobre un consumo excesivo de pasteles que contienen semillas de cáñamo, particularmente populares en los banquetes romanos por su propiedad para inducir relajación, hilaridad y euforia.

En la época medieval el uso médico del cannabis permaneció muy intenso en la India y desde ahí se extendió a Oriente Medio y África.

Se cree que el cannabis llegó a los países árabes muy temprano, probablemente gracias a los viajeros árabes y a los comerciantes marítimos que lo compraron directamente en India. El cannabis es mencionado en compendios médicos, como Avicena en el año 1000 d.C.,³ como diurético, digestivo, 'para limpiar el cerebro', tratar afecciones del oído, localmente para enfermedades de la piel, pero también para flatulencias, parásitos intestinales, dolor neurológico, fiebre y vómitos, dolor uterino o incluso para facilitar el parto. En el mundo árabe, el cannabis también se utilizó por sus propiedades embriagantes.

Los viajeros árabes llevaron la planta a África, donde conoce al menos desde el siglo XV. Desde allí se difundió, a través de los esclavos, a Sudamérica tanto para la práctica mágica y el tratamiento de enfermedades.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

En Europa, durante este período, el cannabis se cultivó exclusivamente para obtener fibras. Los musulmanes introdujeron la fabricación de papel a partir de cannabis en 1150 d.C., primero en España y luego en Italia. Las referencias al uso médico del cannabis son escasas, es posible que los europeos supieran del uso médico de la planta en Oriente Medio y África, pero la confundieron con el opio. Además, comenzó su demonización por la que el cannabis fue condenado junto con las prácticas "mágicas" de los curanderos.²

INICIO DEL USO DE CANNABIS EN LA MEDICINA OCCIDENTAL

Aunque hay algunos informes sobre el uso medicinal del cannabis en Europa, la introducción efectiva del cannabis en la medicina occidental se produjo a mediados del siglo XIX a través de los trabajos de Willian B. O'Shaughnessy, un médico irlandés, y del libro de Jacques-Joseph Moreau, un psiquiatra francés.

El primero en aplicar el método experimental en el estudio del cannabis fue el médico irlandés William Brooke O'Shaughnessy. Sirvió en India durante varios años. Estudió la literatura sobre la planta, describió muchas preparaciones populares, evaluó su toxicidad en animales y, posteriormente, probó su efecto en pacientes con diferentes patologías. Cuando regresó a Europa, difundió el conocimiento sobre los innumerables beneficios farmacológicos del cannabis entre la comunidad médica.⁴ Se dio cuenta de que la variedad de cannabis cultivada en India, C. Indica, era diferente de la europea, no solo en el aspecto sino también en las propiedades farmacológicas. Utilizó tinturas alcohólicas de cannabis en algunos de sus pacientes afectados por reumatismos, cólera, tétanos o incluso convulsiones. Pese a los numerosos intentos para identificar y aislar las sustancias activas de las tinturas alcohólicas de cannabis, no se consiguió hasta la segunda mitad del siglo XX.

Moreau usó cannabis con un propósito diferente. Durante los viajes para acompañar a pacientes psiquiátricos a países exóticos y lejanos, observó que el uso de hachís (resina de cannabis) era muy común entre los árabes, y quedó impresionado con los sorprendentes efectos de la sustancia. En 1840, en París, lo probó previamente en sí mismo y luego en sus alumnos, analizando en detalle sus agudos efectos. Posteriormente utilizó el cannabis en pacientes mentales, observando que era útil para aumentar el apetito, facilitar el sueño y calmarse. En 1845 publicó sus resultados, con una de las descripciones más completas de los efectos agudos del cannabis¹¹ y establece su propósito de analizar los efectos sobre las habilidades mentales para investigar la génesis de las enfermedades mentales.

Junto con su creciente uso médico en Francia surgió rápidamente el empleo como droga psicoactiva.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

Numerosos artistas quisieron probarlo en persona, como los del "Club des Hashischins" de París frecuentado por ilustres escritores y poetas de la época.

Las contribuciones de O'Shaughnessy y Moreau tuvieron un gran impacto en la medicina occidental, especialmente debido a la escasez de opciones terapéuticas. Así, su uso médico que se inició en Inglaterra y Francia llegó a toda Europa y posteriormente a América del Norte. Varios laboratorios comercializaban extractos o tinturas de cannabis.³ Las indicaciones del cannabis, a principios del siglo XX, se resumieron en tres áreas: sedante o hipnótico, analgésico y otros usos como mejorar el apetito y la digestión, dispepsia, diarrea o disentería entre otras.²

DECLIVE Y REDESCUBRIMIENTO DEL CANNABIS

En las primeras décadas del siglo XX, el uso de cannabis medicinal comenzó a disminuir. Esto puede haber ocurrido, entre otros factores, debido a la extremadamente variable eficacia de las diferentes muestras de la planta como en las dosis terapéuticas entre los pacientes, ya que aún no se había aislado el principio activo del cannabis.³ Por otra parte aparecieron medicamentos con reconocida eficacia para el tratamiento de las principales indicaciones del cannabis, como los primeros fármacos analgésicos y antiinflamatorios, se desarrollaron vacunas para diversas enfermedades infecciosas, como el tétanos y narcóticos y sedantes, que rivalizaban con el uso del cannabis.⁸

Además, empiezan a extenderse las primeras preocupaciones sobre una difusión incontrolada de cannabis para fines recreativos. Por lo que empezaron a surgir muchas restricciones legales que limitaban su uso médico y la experimentación del cannabis. Así el cannabis se eliminó de la farmacopea estadounidense en 1941.

Desde la década de 1960, el uso recreativo de cannabis se extendió rápidamente entre los grupos más jóvenes de la población de todo el mundo occidental, hasta ese momento su consumo se limitaba a pequeños grupos. En los Estados Unidos, el porcentaje de adultos jóvenes que habían consumido cannabis, al menos una vez, pasó del 5%, en 1967, al 44%, 49%, 68% y 64% en 1971, 1975, 1980 y 1982, respectivamente. Este uso sigue siendo elevado hasta la actualidad. Así en la década de 1960, el consumo de cannabis fue condenado como sustancias de abuso.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

En 1964, en Israel, los científicos Gaoni y Mechoulam identificaron por primera vez la estructura química de los cannabinoides, y en particular del más abundante Δ 9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC), responsable de su psicoactividad, que contribuyó a la proliferación de estudios sobre los componentes del cannabis.^{5,6} El interés por los estudios sobre el cannabis se renovó a principios de la década de 1990, finalmente se descubrieron el sistema endocannabinoide, sus receptores y las moléculas endógenas que actúan sobre este sistema de señalización, denominados endocannabinoides.⁷

Una vez conocidas las estructuras de los compuestos químicos derivados del cannabis, se están dilucidando los mecanismos de su acción en el sistema nervioso con el descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno. Así el interés científico por las propiedades farmacológicas del cannabis se está volviendo a estudiar, esta vez utilizando métodos científicos más precisos. En las últimas dos décadas, numerosas empresas farmacéuticas han intentado desarrollar nuevos fármacos sintéticos capaces de actuar sobre el sistema endocannabinoide, potenciando o bloqueando sus funciones según el contexto fisiopatológico. Existen estudios, en diferentes fases, sobre los efectos terapéuticos del Δ 9-THC y otros cannabinoides, como el canabidiol.

En este ambiente de creciente interés científico por los potenciales usos del cannabis, varios países de todo el mundo han introducido nuevas políticas más permisivas sobre el cannabis, permitiendo su uso médico e incluso despenalizándolo o legalizándolo con fines recreativos.

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Los estudios científicos del cannabis y sus componentes químicos son un desarrollo relativamente reciente. Un importante momento decisivo en la investigación del cannabis se produjo a principios de la década de 1960, con el aislamiento e identificación de dos fitocannabinoides de las preparaciones de hachís: Δ 9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC),⁵ que causaba ataxia en perros, lo que confirma sus propiedades psicoactivas, y cannabidiol (CBD),⁸ que carecía de las propiedades psicoactivas asociadas con el consumo de cannabis, pero poseía propiedades anticonvulsivas.

Tras la identificación del componente psicoactivo primario del cannabis, un cuarto de siglo después se clonó el primer receptor de cannabinoides, conocido como CB1,⁹ y el segundo receptor de cannabinoides, CB2, se clonó poco después.⁸

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

Posteriormente se identificaron los ligandos endógenos, el primer endocannabinoides identificado fue la anandamida,¹⁰ y un segundo endocannabinoides, fue identificado como 2-araquidonoilglicerol o 2-AG.¹¹

Se descubrió así el sistema endocannabinoides que está compuesto por los cannabinoides endógenos, receptores de cannabinoides y las enzimas responsables de la síntesis y degradación de endocannabinoides.

TIPOS DE CANNABINOIDES

Los fitocannabinoides son cannabinoides de origen vegetal, que incluyen Δ 9-THC, CBD y más de cien análogos estructuralmente similares presentes en el cannabis. Los cannabinoides sintéticos consisten en cientos de moléculas que se desarrollaron originalmente como herramientas de investigación y potenciales medicamentos, pero que también se utilizado como sustancias de abuso. Los endocannabinoides son moléculas de señalización naturales que se producen y liberan en los vertebrados.

FITOCANNABINOIDES

Los fitocannabinoides están presentes en la planta de cannabis. Algunos ejemplos de fitocannabinoides son el Δ 9-tetrahidrocannabinol,⁵ el cannabidiol, el Δ 8-tetrahidrocannabinol y el cannabinol, así como más de 100 otras moléculas de cannabinoides.

CANNABINOIDES SINTÉTICOS

Los cannabinoides sintéticos son compuestos producidos en laboratorio que se unen a los receptores de cannabinoides para activar (agonismo), bloquear (antagonismo) o inhibir activamente (agonismo inverso) el receptores CB1 o CB2. Los antagonistas / agonistas inversos selectivos son herramientas experimentales poderosas para determinar si un efecto observado ocurre a través de uno o ambos receptores.

Los agonistas cannabinoides sintéticos se sintetizaron inicialmente como herramientas de investigación, pero han ganado notoriedad recientemente después de ser utilizados como sustancias de abuso (por ejemplo, Spice, K-2, Buzz) que se fuman. Dos excepciones a los cannabinoides sintéticos comercializados para uso recreativo son el dronabinol y la nabilona, que son análogos sintéticos del THC que cuentan con la aprobación de la FDA para el tratamiento del síndrome constitucional.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

ENDOCANNABINOIDES

Los cannabinoides endógenos son lípidos endógenos agonistas de los receptores de cannabinoides que se producen internamente y se unen y activan cualquiera de los receptores cannabinoides. Los primeros endocannabinoides descubiertos y mejor caracterizados son la anandamida (araquidonoil etanolamida)¹⁰ y el 2-araquidonoil glicerol (2-AG).¹¹ A diferencia de la mayoría de los neurotransmisores (p. Ej., Acetilcolina, dopamina y serotonina), la anandamida y el 2-AG no se almacenan en vesículas, sino que se sintetizan cuando y donde se necesitan. Los endocannabinoides poseen vidas medias cortas debido a su rápida hidrólisis. Sus precursores están presentes en las membranas lipídicas y se liberan al espacio extracelular a demanda (típicamente por activación de ciertos receptores acoplados a proteína G o por despolarización), en uno o dos pasos enzimáticos rápidos. Nuevamente, a diferencia de la mayoría de los neurotransmisores, su acción no es postsináptica sino principalmente presináptica, es decir, sirven como mensajeros sinápticos retrógrados rápidos.¹² Tras su síntesis postsináptica, atraviesan la sinapsis y activa el receptor presináptico cannabinoide, lo que posibilita la inhibición de varios sistemas de neurotransmisión.

METABOLISMO ENDOCANNABINOIDE

Los endocannabinoides se sintetizan a demanda a partir de precursores de lípidos en la membrana celular y están estrechamente regulados por enzimas que controlan su síntesis e hidrólisis.

Se ha propuesto que la síntesis de anandamida ocurre por múltiples vías, presumiblemente esto varía entre las regiones del cerebro y diferentes vías pueden favorecerse para distintos procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Su hidrólisis por amida hidrolasa de ácido graso (FAAH) en etanolamina y ácido araquidónico se ha establecido firmemente.

La síntesis de 2-AG está mejor establecida que la de anandamida y se sintetiza a partir de diacilgliceroles por las enzimas diacilglicerol lipasa α y β . El 2-AG se degrada principalmente por la enzima catabólica monoacilglicerol lipasa (MAGL) en glicerol y ácido araquidónico. Una consideración importante en la biología del 2-AG es que, además de servir como ligando endógeno para los receptores cannabinoides, el 2-AG es un intermedio metabólico importante en la síntesis de lípidos y también sirve como una fuente importante de ácido araquidónico en la síntesis de prostaglandinas.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

La administración exógena de anandamida o 2-AG produce efectos farmacológicos mínimos en los animales, debido a su rápida degradación por FAAH o MAGL, respectivamente. La supresión de estas enzimas prolonga la actividad de los endocannabinoides. Las alteraciones en los niveles de endocannabinoides afectan una amplia gama de sistemas fisiológicos y conductuales. Múltiples laboratorios han proporcionado evidencia de que la inhibición de FAAH o MAGL produce una variedad de efectos que incluyen analgesia y disminución de conductas similares a la ansiedad.

RECEPTORES CANNABINOIDES

Los receptores cannabinoides más ampliamente investigados son CB1 y CB2, localizados en la membrana celular neuronal, especialmente en las terminales presinápticas.¹³ Cuando se activan los receptores cannabinoides dan lugar a una inhibición de la adenilatociclasa. Esta inhibición no permite que ATP pase a AMP cíclico; además, se ha podido comprobar su interacción con la actividad de algunos canales iónicos. Ambos, CB1 y CB2, pertenecen a la extensa familia de receptores acoplados a una proteína G.¹⁴ Los receptores cannabinoides representan los receptores acoplados a proteína G más expresados en el sistema nervioso, por tanto, no es de extrañar que el sistema endocannabinoide module tantos procesos fisiológicos y conductuales.

RECEPTOR CB1

Originalmente se creía que el receptor CB1 se expresaba principalmente en el SNC y, por lo tanto, se consideraba un receptor cannabinoide cerebral. Ahora somos conscientes de que está presente en numerosos órganos periféricos, aunque en algunos de ellos los niveles son bajos, como glándulas endocrinas, glándulas salivales, leucocitos, bazo, corazón y en determinadas zonas de los aparatos reproductor, urinario y gastrointestinal.

En las neuronas de la corteza, la médula espinal y el sistema nervioso periférico principalmente se encuentran los CB1. Las densidades más altas de receptores CB1, en el cerebro de los roedores, se observan en los ganglios basales, la sustancia negra, el globo pálido, el cerebelo y el hipocampo, pero no en el tronco del encéfalo. Los altos niveles de CB1 en las regiones sensoriales y motoras son consistentes con el importante papel de los receptores CB1 en la motivación y la cognición. Se han localizado en las regiones del cerebro responsables del procesamiento de la memoria (hipocampo, corteza cerebral), del movimiento (ganglios basales, cerebelo) y de la modulación del dolor (ciertas partes de la médula espinal, sustancia gris periacueductal). Su presencia en el tronco cerebral es baja, lo que puede explicar la ausencia de efectos adversos a este nivel, como alteraciones del ritmo respiratorio y cardiaco, como resultado del consumo de cannabis.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

Los receptores CB1 se encuentran principalmente a nivel presináptico. Esta ubicación facilita la inhibición de la liberación de neurotransmisores, que es una de las principales funciones del sistema endocannabinoide. Así la activación de los receptores CB1 protege de una sobreactivación o sobreinhibición provocada por los neurotransmisores en el sistema nervioso central.

Los receptores CB1 parecen estar involucrados en la neurotransmisión del ácido γ -aminobutírico (GABA) y del glutamato, ya que se encuentran en las neuronas GABAérgicas y glutamatérgicas.¹² Dada la amplia expresión de CB1, sus funciones varían según las poblaciones celulares en las que se expresa, así como los ligandos que se presenten. Por ejemplo, CB1 se expresa en neuronas presinápticas glutamatérgicas (es decir, interneuronas excitadoras) y GABAérgicas (es decir, interneuronas inhibitorias). En consecuencia, la estimulación CB1 conduce a la inhibición de la liberación de neurotransmisores, y la acción localizada puede ser inhibitoria o desinhibitoria dependiendo del circuito neuronal dado.

El sistema endocannabinoide modula los circuitos cerebrales relacionados con el aprendizaje, el estrés, la recompensa y los circuitos cerebrales relacionados con la ansiedad. Así el CB1 media la mayoría de los efectos psicoactivos de los cannabinoides, incluido el procesamiento de la recompensa, las respuestas al estrés, el dolor, la cognición y el control motor.

Además de la euforia, dos de los principales efectos psicoactivos agudos de la administración de cannabinoides en humanos son la disminución de la ansiedad y la depresión. Quizás no sea sorprendente que los consumidores crónicos de cannabis informen de un aumento de la ansiedad o la depresión durante la abstinencia, lo que puede provocar una recaída en el consumo de drogas. El CB1 se expresa a través de las vías de recompensa mesolímbicas e influye en la señalización de la dopamina y los opioides, lo que explica los efectos gratificantes del consumo de cannabis y también puede contribuir a los síntomas de abstinencia. Dada la amplia expresión de CB1 en el cerebro, tal vez no sea sorprendente que la activación repetida del receptor de cannabinoides tenga efectos sobre múltiples sistemas de neurotransmisión.

Desde las primeras fases del desarrollo ontogenético, el receptor CB1 se encuentra activado, incluso durante las etapas embrionarias, por lo que resulta de vital importancia en el desarrollo neuronal. Sorprendentemente, los niveles del receptor CB1 en ratas aumentan en la transición de la adolescencia a la edad adulta, un patrón opuesto al de otros sistemas neurorreceptores.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

La activación del receptor CB1 conduce a la estimulación de la actividad quinasa de la proteína activada por mitógenos (MAP), que es un mecanismo por el cual los cannabinoides afectan la plasticidad sináptica, la migración celular y posiblemente el crecimiento neuronal.¹²

RECEPTOR CB2

Los receptores CB2 se encuentran principalmente en las células inmunitarias, entre ellas los leucocitos, el bazo y las amígdalas. Originalmente se asumió que los receptores CB2 estaban presentes solo en las células del sistema inmunológico; sin embargo, ahora se han identificado en todo el SNC,¹⁵ particularmente en células microgliales y elementos vasculares.

Entre las funciones de los receptores CB2 dentro del sistema inmunitario está la modulación de la liberación de las citocinas, responsables de la inflamación y regulación del sistema inmunológico. La investigación como analgésicos, antiinflamatorios y antineoplásicos de las aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides, se ha centrado en los compuestos que activan selectivamente los receptores CB2 (los agonistas de los receptores CB2), que no causan efectos psicológicos. Aunque también puede contribuir a algunos aspectos conductuales de la función endocannabinoide, como la modulación de las emociones, así como los mecanismos de recompensa en las adicciones. Por lo tanto, aunque generalmente se considera que CB2 tiene efectos inmunomoduladores, también puede tener efectos conductuales sutiles pero importantes.

En el SNC los receptores CB2 se expresan a niveles más bajos que los CB1. Sin embargo, CB2 parece ser expresado por algunas neuronas, particularmente bajo ciertas condiciones patológicas (por ejemplo, lesión nerviosa). Una característica particularmente interesante de los receptores CB2 es que parecen ser altamente inducibles, y la expresión en CB2 aumenta hasta 100 veces después de una lesión tisular o durante la inflamación. Queda por determinar si los aumentos observados en CB2 del SNC se deben al aumento de la expresión de CB2 en las células intrínsecas del SNC o si son el resultado de la migración (p. Ej., Monocitos que expresan CB2) de células inmunitarias periféricas al SNC.

RELACIÓN DEL CONSUMO DE CANNABIS CON LA ESQUIZOFRENIA

Muchas de las sustancias de abuso pueden causar síntomas psicóticos, el cannabis es una de ellas. Determinar si el consumo de cannabis conduce al desarrollo de la esquizofrenia o empeora los síntomas esquizofrénicos, es un tema de interés para muchos psiquiatras e investigadores. Por otra parte, se están realizando estudios sobre su uso potencial

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

farmacéutico, además de estudios para determinar su relación con la esquizofrenia y otras psicosis. En este sentido, muchos datos apuntan que la marihuana es un factor causante de la esquizofrenia. Se ha señalado que la marihuana, específicamente el THC, puede exacerbar los síntomas de la esquizofrenia, aunque también existen estudios que indican que otro componente de la marihuana, el CBD, podría ayudar a tratar síntomas de la esquizofrenia.

En base a la evidencia actual parece que el consumo de cannabis se asocia con un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia.¹⁶ Por un lado, existe una alta frecuencia de trastornos psicóticos entre los consumidores de cannabis, y por otra parte el consumo de cannabis también altera la edad de inicio, el curso y la presentación de la enfermedad. Además, se ha comprobado que los pacientes diagnosticados con psicosis inducida por cannabis eventualmente terminan por ser diagnosticados de esquizofrenia.¹⁶

Cuando una persona sana consume cannabis, experimenta relajación, euforia y una disminución de la ansiedad y el aburrimiento. Sin embargo, también pueden tener algunos efectos indeseables como paranoia, grandiosidad, agitación, alucinaciones, deterioro cognitivo, pensamiento y comportamiento desorganizados y despersonalización.¹⁷ Las personas predispuestas al desarrollo de enfermedades psicóticas son más vulnerables a los efectos psicomiméticos del cannabis, más específicamente, al THC.^{17,18} Así, entre los individuos con riesgo alto de desarrollar una psicosis, se ha demostrado que los consumidores de cannabis tienen tasas más altas de contenido de pensamientos inusuales y desconfianza que los no consumidores.

No se ha podido comprobar que el cannabis per se cause esquizofrenia o psicosis crónica. Sin embargo, disponemos de datos longitudinales que apoyan el vínculo causal entre el cannabis y la psicosis. En este sentido, se ha informado que los adolescentes que consumían cannabinoides de forma habitual tenían un mayor riesgo de desarrollar síntomas psicóticos subclínicos y que estos síntomas persisten incluso cuando se dejaba de consumir cannabinoides durante un año. De este modo los consumidores habituales de cannabis tendrían un mayor riesgo de desarrollar una psicosis y a una edad más temprana.¹⁹ La relación causal no es explícita, pero existe un vínculo mínimo que conecta a ambos. Los factores de confusión entre el consumo de cannabis y el desarrollo de la esquizofrenia pueden ser el sexo, los antecedentes familiares, la predisposición genética y otros.¹⁹ El cannabis podría interactuar con diversos factores genéticos y ambientales preexistentes que conducirían al desarrollo de esquizofrenia.¹⁷

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

El cerebro adolescente responde al cannabis de manera diferente que el cerebro adulto.²⁰ Por ello se piensa que la edad en la que se inicia el consumo de cannabis se correlaciona directamente con la edad de inicio de la psicosis.¹⁹ También se ha observado una relación entre la dosis de cannabis y el riesgo de psicosis, aumentando hasta cuatro veces en los consumidores más intensos y dos veces en los consumidores promedio en comparación con los no consumidores. Así el aumento en la frecuencia del consumo y la dosis de cannabis consumida son factores predictivos del futuro desarrollo de una psicosis.¹⁹

Los estudios de casos y controles han mostrado que el consumo más temprano y las dosis más altas de cannabis conducen a un desarrollo más rápido de los síntomas psicóticos.^{16,20} Así, el consumo habitual de cannabis, especialmente si el inicio de su consumo es a una edad temprana, duplica el riesgo de desarrollo de esquizofrenia en el futuro.¹⁸ Si bien el inicio de la exposición al cannabis en la adolescencia se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de psicosis, se ha descubierto que el riesgo disminuye cuando la exposición es posterior a la adolescencia tardía. El uso diario de marihuana aumenta el riesgo de desarrollar una enfermedad psicótica, y este riesgo aumenta hasta en cinco veces si se usa THC de alta potencia.

Los pacientes con trastornos psicóticos tienen una mayor tendencia a consumir marihuana. Entre los pacientes psicóticos, el 16% consume actualmente cannabis y el 27% tiene antecedentes de consumo a lo largo de su vida.²⁰ De un tercio a dos tercios de la población con psicosis comienza a consumir cannabis después del primer brote psicótico.¹⁸ Estos números sugieren que la marihuana podría ser más placentera para los pacientes del espectro de la esquizofrenia, lo cual es meramente especulativo y requiere más investigación, y se ha sugerido una hipótesis de causalidad inversa, en la que el diagnóstico de esquizofrenia predice el inicio del consumo de cannabis. Sin embargo, carecemos de información sobre su mecanismo de acción y puede deberse al sesgo de recuerdo en muchos de los estudios.

Entre los pacientes diagnosticados de esquizofrenia con trastorno por consumo de cannabis concomitante se ha comprobado que presentan síntomas positivos significativamente mayores con alucinaciones y delirios más graves. No existe un consenso en los estudios realizados sobre el impacto del uso de cannabinoides en los síntomas negativos. Si bien existe evidencia a favor de síntomas negativos significativamente más bajos en pacientes con esquizofrenia con trastorno comórbido por consumo de cannabis (específicamente, alergia),²¹ algunos estudios no han podido demostrar tales resultados.²²

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

Por otra parte el análisis del curso a corto plazo (6-12 meses) mostró que el consumo de cannabis en el curso de la psicosis está relacionado con un funcionamiento psicosocial más deficiente, especialmente cuando se relaciona con una historia de trastorno por consumo de cannabinoides.

Aunque se ha constatado que los cannabinoides empeoran el rendimiento en las pruebas cognitivas de individuos con esquizofrenia, varios estudios transversales sugieren que los pacientes con psicosis y abuso de cannabis concomitante tienen un mejor rendimiento cognitivo que los pacientes sin abuso de cannabis.²² Estos hallazgos parecen contrarios a la intuición dado, que el consumo de cannabinoides altera la cognición inmediatamente, como se ha mostrado en estudios con animales y humanos. Además, la función cognitiva en los consumidores de cannabis tiende a empeorar. Si bien estos estudios transversales sugieren que el rendimiento de las pruebas cognitivas es mejor en pacientes con esquizofrenia que consumen cannabis, no está claro si esto refleja una mejor función premórbida o es secundario al consumo de cannabis.

Ha habido muchos intentos de caracterizar la psicosis asociada con el cannabis. Basada en la relación temporal entre la exposición y la psicosis, el significado clínico de la psicosis y la duración y recurrencia de la psicosis, podríamos diferenciar:

1. Psicosis aguda asociada a la intoxicación - no dura más que la duración de intoxicación (de minutos a horas), y generalmente no requiere intervención clínica
2. Psicosis aguda, transitoria y persistente - limitado a la exposición, que dura de días a semanas, y generalmente requiere intervención clínica
3. Psicosis crónica, retardada y persistente - ocurre meses o años después, es decir, sin tiempo limitado a la exposición, recurrente y que requiere intervención clínica.

PSICOSIS AGUDA ASOCIADA A LA INTOXICACIÓN POR CANNABIS

Hay varios informes de casos que describen síntomas psicóticos que ocurren inmediatamente después de la exposición a fitocannabinoides, generalmente en dosis moderadas a grandes, que duran solo el período de intoxicación. De manera similar se han descrito asociados con el uso de cannabinoides sintéticos medicinales, como el dronabinol y nabilona, y con el uso recreativo de cannabinoides sintéticos. Los síntomas psicóticos reportados incluyen alteraciones perceptuales, ilusiones, alucinaciones auditivas y visuales, paranoia, agitación, agresión, catatonía, despersonalización y disociación.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

Por otra parte, los autoinformes de las encuestas poblacionales afirman que entre el 20 y el 50% de las personas informan sobre haber presentado ideas persecutorias y alucinaciones mientras están bajo la influencia del cannabis.

En estudios de laboratorio en humanos estrictamente controlados han informado de psicosis aguda tras la administración de cannabinoides en individuos sanos, en los que se descartó cualquier trastorno psiquiátrico actual o pasado. Además, se ha comprobado que el cannabis y otros cannabinoides sintéticos producen alteraciones cognitivas, similares a las observadas en los trastornos psicóticos como la esquizofrenia, entre los que se encuentran las alteraciones del aprendizaje y la memoria. También se ha demostrado que los cannabinoides producen déficits electrofisiológicos agudos y transitorios que también están asociados con la esquizofrenia.

Los estudios de administración de una dosis de cannabis a un grupo de pacientes con esquizofrenia han notificado una exacerbación de sus síntomas, empeorando los síntomas positivos, las alteraciones de la percepción, los síntomas negativos y los déficits cognitivos. Sin embargo, en un estudio de una serie de casos de seis pacientes con esquizofrenia resistentes al tratamiento a los que se administró dronabinol se observó una mejoría clínica, sugiriendo que puede haber un subconjunto de pacientes con esquizofrenia para quienes el cannabis puede mejorar sus síntomas.²³ Además, se ha notificado que la administración de THC oral o fumado redujo la hiperconectividad de la red de modo predeterminado (DMN) en pacientes con esquizofrenia con trastorno por consumo de cannabis concomitante.²⁴

PSICOSIS AGUDA, TRANSITORIA Y PERSISTENTE ASOCIADA AL CANNABIS

Se produce inmediatamente después de la exposición a los cannabinoides y persiste más allá del período de intoxicación aguda, que suele durar días, pero a veces hasta semanas, aunque más rápido en comparación con las psicosis "endógenas".^{25,26} Además, la psicosis tiende a no recaer a menos que se reanude el consumo de cannabis. La aparición repentina de psicosis y el grado de agitación generalmente justifican una intervención clínica. Además, pueden requerir una intervención médica en forma de hospitalización.

El uso recreativo de productos que contienen cannabinoides sintéticos se ha asociado con psicosis que puede durar más allá del período de intoxicación aguda.^{27,28} Se ha informado de una amplia gama de síntomas psicóticos, con alteraciones en el comportamiento motor y la presentación de una desorganización extrema que se ha descrito como

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

"comportamiento similar a un zombi". En algunos casos, los individuos de este estado se han comportado de forma que ha resultado en autolesiones importantes.

Aunque se ha hipotetizado que la recurrencia de los síntomas psicóticos no ocurre a menos que se reanude el consumo de cannabis, existe una evidencia emergente que sugiere que los pacientes diagnosticados con psicosis aguda y persistente relacionado con cannabinoides tienen probabilidades de desarrollar una psicosis crónica recurrente que en nuestra nomenclatura actual se clasifica como esquizofrenia. Estudios de seguimiento más cortos (1 año) han sugerido que la psicosis inducida por sustancias tenía niveles similares de funcionamiento, calidad de vida o recaída y tasas de recuperación en comparación con otras psicosis y que el 25% de ellas fueron diagnosticadas nuevamente con psicosis primaria al año. Se encontró que el porcentaje de pacientes diagnosticados inicialmente con un trastorno psicótico inducido por cannabinoides y luego diagnosticados con esquizofrenia oscilaba entre un mínimo del 3,87% y el 46%. Se ha encontrado un riesgo acumulativo para un diagnóstico de esquizofrenia del 17,3% durante un período de seguimiento de 15,5 años; además, se ha informado que el tiempo medio para la transición a un diagnóstico de esquizofrenia fue de alrededor de 13 años, y el 50 y el 80% de ellos lo hicieron en 2 y 5 años, respectivamente.

Varios estudios recientes sobre un tamaño muestral grande en el norte de Europa sugieren que hasta el 50% de las personas sin un trastorno psicótico preexistente que fueron hospitalizadas inicialmente por psicosis inducida por cannabis fueron diagnosticadas nuevamente con un trastorno del espectro de la esquizofrenia durante seguimiento a largo plazo, más de 8 años; esta proporción aumentó al 75% cuando el diagnóstico se amplió a cualquier resultado psicótico.²⁹

En otro estudio realizado en Dinamarca sobre los resultados en 6788 pacientes que recibieron el diagnóstico de psicosis inducida por sustancias durante un período de 20 años, que no tenían ningún antecedente previo de tratamiento de psicosis o trastorno bipolar, un tercio de todos los pacientes con psicosis inducida por el uso de sustancias desarrollaron esquizofrenia o trastorno bipolar dentro de un periodo de 5 años. El mayor riesgo de conversión fue para los pacientes que experimentaron psicosis inducida por cannabis, con una tasa de conversión del 47,4%.³⁰

La estrecha relación temporal entre la exposición y la manifestación de los síntomas psicóticos, que se resuelve cuando el uso de cannabinoides se detiene y se repite con el uso de cannabinoides, proporciona pruebas convincentes de una relación causal.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

Sin embargo, la literatura existente sobre psicosis aguda inducida por cannabinoides tiene varias deficiencias. Por un lado, el estado premórbido no se ha caracterizado cuidadosamente, además, la exposición al cannabis no se ha confirmado mediante pruebas de detección de drogas y la dosis de exposición no se ha estimado cuidadosamente en la mayoría de los estudios.

PSICOSIS CRÓNICA, RETARDADA Y PERSISTENTE.(ESQUIZOFRENIA).

Se ha informado que la exposición al cannabis en la adolescencia y la edad adulta está asociada con un trastorno psicótico crónico, es decir no está limitada por el tiempo a efectos tóxicos agudos y dura más allá del período de intoxicación. Ocurre en el contexto de un consumo prolongado de cannabis de moderado a grave antes del inicio de la enfermedad.

El estudio sobre reclutas suecos fue uno de los primeros en plantear el vínculo entre la exposición al cannabis y el riesgo de un trastorno psicótico crónico (esquizofrenia).³¹ Todos los varones suecos reclutados en el ejército en un año fueron incluidos en la cohorte, se recogió información sobre consumo de cannabis y se observó que tenían un riesgo 6 veces mayor de desarrollar esquizofrenia en los años siguientes en comparación con aquellos que no informaron haber consumido cannabis.³¹

No está claro si la psicosis asociada con la exposición al cannabis representa un tipo distinto de trastorno psicótico que en nuestra base de conocimientos y esquema de diagnóstico actuales se clasifica como esquizofrenia. La pregunta de si existe un trastorno psicótico crónico y persistente diferenciado que está relacionado con el cannabis necesita más estudios y sigue sin respuesta. Sin embargo, la cuestión de si el cannabis confiere riesgo de un trastorno psicótico crónico y persistente parece tener un mayor apoyo.

Ha habido una serie de estudios transversales y longitudinales que intentaron replicar los hallazgos del estudio sueco y también abordaron sus limitaciones. Nueve estudios de cohortes, además de la cohorte sueca, muestran un patrón consistente de asociación entre cannabis y psicosis. Sin embargo, sólo dos de ellos han estudiado un diagnóstico sindrómico (ya sea esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme) como medida de resultado; otros han utilizado "síntomas psicóticos" como medidas de resultado. La magnitud del riesgo de un trastorno psicótico crónico (esquizofrenia) conferido por el cannabis es aproximadamente de dos a cuatro veces mayor. La mayoría de los estudios se han centrado en los síntomas positivos, prestando poca atención a los síntomas negativos y los déficits cognitivos, que son síntomas centrales importantes de las esquizofrenias.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

En los estudios longitudinales, el mayor riesgo de desarrollar psicosis asociado con el uso de cannabis persiste una vez realizado el ajuste por edad, sexo, clase social, etnia, vivir en un entorno urbano y el uso de otras drogas.

USO DE CANNABINOIDES EN INDICACIONES MÉDICAS

El cannabis se incluyó como droga en la Convención de las Naciones Unidas sobre Estupefacientes, celebrada en 1961, y su uso es ilegal en la mayoría de los países. Sin embargo, varios países han aprobado el tratamiento con cannabinoides para una serie de indicaciones médicas en los que el tratamiento convencional no logra un alivio adecuado de síntomas como espasticidad, dolor, náuseas, vómitos o pérdida de apetito.

El cannabis medicinal se refiere a productos médicos que contienen fitocannabinoides purificados o cannabinoides sintéticos, como terapia médica para tratar enfermedades o aliviar los síntomas, aprobados por las autoridades reguladoras para uso médico.³² Pueden tomarse en forma de hierbas, extraerse naturalmente de la planta, obtenerse por isomerización de cannabidiol o fabricarse sintéticamente. Los cannabinoides se pueden administrar por vía oral, sublingual o tópica; se pueden fumar, inhalar, mezclar con alimentos o preparar té.

Hasta la fecha, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha aprobó tres medicamentos que contienen cannabinoides: una solución de CBD de origen vegetal y dos cannabinoides sintéticos relacionados estructuralmente con el THC, nabilona y dronabinol.³² Una forma purificada de THC y CBD en una proporción de 1: 1, conocida como nabiximols, ha sido aprobado por Canadá y otros países.³³ Los productos de cannabis medicinal aprobados en el mercado son formulaciones orales que se administran como cápsulas (de dronabinol y nabilona) soluciones orales (CBD) o aerosoles bucales (nabiximols).³⁴ Estas preparaciones estandarizadas tienen como objetivo proporcionar una dosificación precisa y mejorar la seguridad.³² En 2008, el fármaco contra la obesidad rimonabant, un antagonista CB1 sintético y agonista inverso, se retiró del mercado europeo después de su aprobación en 2006, debido a efectos secundarios graves.

Numerosos productos que contienen cannabis crudo o herbal, también denominado productos no médicos, no han recibido la aprobación de la FDA u otras autoridades reguladoras, como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Muchos de estos productos no regulados que están fácilmente disponibles en el mercado afirman contener solo CBD, pero algunos contienen tanto CBD como THC que difieren en sus proporciones CBD: THC.³³

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

También tienden a contener mayores cantidades de THC psicoactivo y menores cantidades de CBD que los productos regulados.³³ Canadá y los Países Bajos tienen programas administrados por el gobierno en los que empresas especializadas suministran cannabis a base de hierba de calidad controlada. Varios estados dentro de los Estados Unidos han permitido el uso médico del cannabis. La variedad de cannabis y el entorno de cultivo, como el tipo de suelo, el riego, la recolección y el procesamiento, afectan la calidad y composición de los fitocannabinoides.^{32,35} Las diferentes partes de la planta de cannabis también tienen concentraciones diferentes de fitocannabinoides, generalmente con THC siendo más abundante en las flores y hojas, y CBD en las hojas y tallos.³⁵ Por lo tanto, los productos de cannabis no regulados y no registrados vendidos como cannabis medicinal pueden ser de calidad inadecuada y composición no verificada, y no se garantiza que sean seguros o efectivos.

En España aunque está aprobado el uso de nabiximols, como uso compasivo, y aunque el consumo de cannabis no está penalizado, sí lo está su comercialización, lo que implica en la práctica la falta de regulación del uso del cannabis medicinal.

POTENCIAL TERAPÉUTICO

Los cannabinoides médicos se han recomendado para una amplia variedad de afecciones, desde el glaucoma hasta el cáncer.³⁶ Desafortunadamente, el sesgo es omnipresente en toda la literatura médica sobre cannabinoides, incluso en los ensayos clínicos aleatorizados.³⁷ En base a éstos se ha sugerido que las preparaciones de cannabis tienen acciones antiespásticas, analgésicas, antieméticas, neuroprotectoras y antiinflamatorias, y pueden ser eficaces contra determinadas enfermedades psiquiátricas.

Actualmente, solo están aprobadas unas pocas formulaciones para su uso. El extracto de cannabis, que se conoce con el nombre genérico de nabiximols, ha sido aprobado por organismos reguladores para su uso como spray sublingual para el tratamiento de la espasticidad refractaria moderada a grave en la esclerosis múltiple (EM). En los EE. UU., el dronabinol tiene licencia desde 1985 para el tratamiento de las náuseas y vómitos causados por la terapia citostática y desde 1992 para la pérdida de apetito en la caquexia relacionada con el VIH / SIDA. En Gran Bretaña, la nabilona ha sido autorizada para el tratamiento de los efectos secundarios de la quimioterapia en pacientes con cáncer.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

Además de estas indicaciones confirmadas, existe evidencia sólida de un gran número de pequeños ensayos controlados de que los agonistas de los receptores de cannabinoides tienen una acción analgésica, particularmente en el dolor neuropático; sin embargo, ningún país ha aprobado su uso para este propósito.

Dos revisiones amplias y exhaustivas han examinado el uso de cannabinoides para diversas afecciones médicas.^{36,37} La evidencia científica sugiere que los cannabinoides puedan ser eficaces en el tratamiento del dolor crónico, las náuseas y los vómitos asociados con la quimioterapia y la espasticidad asociada con afecciones neurológicas como la esclerosis múltiple.^{36,37} Sin embargo, una consideración clave para cualquier intervención médica son los posibles efectos adversos que podrían surgir derivados de su uso.

EVIDENCIA DEL USO DE CANNABIS MEDICINAL

La evidencia clínica de las indicaciones para el uso de cannabis medicinal está respaldada actualmente por una evidencia limitada, aunque las investigaciones está evolucionando. Se ha demostrado que el cannabis medicinal es eficaz para ciertas afecciones, pero el beneficio para la mayoría de las indicaciones investigadas es limitado, en muchos casos debido a estudios de mala calidad, riesgo de sesgo y hallazgos clínicamente no significativos.³⁷ Los cannabinoides sintéticos se evaluaron principalmente, ya que no se puede garantizar la estandarización de los fitocannabinoides y no se puede garantizar la biodisponibilidad del cannabis inhalado.

Existe evidencia que respalda el beneficio del uso de cannabis medicinal para dos formas de epilepsia infantil resistentes a los medicamentos, el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut.³⁸ Tres ensayos controlados aleatorizados evaluaron el efecto de una solución de CBD derivada de plantas farmacéuticas y encontraron que cuando se agrega como terapia adyuvante a la dosis máxima recomendada, conduce a una reducción significativa en la frecuencia media de convulsiones mensuales en comparación con el placebo para el síndrome de Lennox-Gastaut y para el síndrome de Dravet. Los datos para otros tipos de epilepsia son más limitados, pero parece haber un beneficio para los niños y adultos con epilepsia que es refractario a los medicamentos anticonvulsivos en dosis adecuadas.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

Para otras afecciones, existe evidencia moderada para el manejo de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple (EM):

- los cannabinoides sintéticos dronabinol y nabilona mostraron la mejor eficacia para reducir las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, pero el riesgo de sesgo y la falta de consistencia de los hallazgos en los ensayos limitan su recomendación.³⁷
- No obstante, tanto el dronabinol como la nabilona recibieron la aprobación de la FDA para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia refractarias.
- nabiximols mostraron una mejoría clínica pequeña, pero significativa, en la espasticidad relacionada con la EM, según autoinformes, cuando fue añadido a la terapia existente.³⁷ Sin embargo, no hay pruebas de un efecto beneficioso del dronabinol para la espasticidad asociada a la EM.

Actualmente, no existe evidencia o la hay de bajo nivel para el dolor crónico. Los estudios de dolor crónico han evaluado un amplio espectro de diferentes condiciones de dolor, medidas de resultado y cannabinoides diferentes. La mayoría de los estudios tenían un riesgo alto o poco claro de sesgo.^{37, 39, 40} Algunos estudios mostraron hallazgos importantes, pero no fueron consistentes entre los ensayos.^{37, 40} Además, la mejora en las puntuaciones de dolor en general no fue clínicamente significativa.³⁷ Sin embargo, se ha sugerido una tendencia hacia el beneficio del dolor neuropático.³⁹

Los estudios que evaluaron la eficacia del cannabis para los trastornos del sueño, el aumento de peso y los trastornos neuropsiquiátricos (depresión, ansiedad y psicosis) no han mostrado un beneficio significativo. Estos ensayos tenían limitaciones significativas, alto riesgo de sesgo, tamaños de muestra pequeños o implicaciones clínicas no significativas.³⁷

Para otras indicaciones, pequeños ensayos, han demostrado efectos positivos, por ejemplo, tics en el síndrome de Tourette, discinesia inducida por levodopa en la enfermedad de Parkinson o glaucoma. Sin embargo, al ser estudios pequeños o no controlados, y con mucho riesgo de sesgo, no se pueden sacar conclusiones firmes.

EFFECTOS ADVERSOS

Los cannabinoides se asociaron con un riesgo mucho mayor de cualquier efecto adverso, su gravedad y abandonos de los estudios debido a los efectos adversos. El riesgo de efectos adversos es independiente del tipo de cannabinoide utilizado.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

Los más comunes incluyeron trastornos gastrointestinales, mareos y náuseas, trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos.^{37, 39,40}

Los consumidores de drogas fuman cannabis principalmente debido a los efectos psicoactivos que se producen, estos efectos agudos se perciben generalmente como placenteros y relajantes. Sin embargo, la sensación de mayor bienestar puede dar paso a la disforia y puede producirse ansiedad o pánico. Otros efectos psicoactivos agudos de los cannabinoides son el deterioro de la memoria, la reducción del rendimiento psicomotor y cognitivo, la percepción alterada del paso del tiempo y la euforia.

El consumo de cannabis puede inducir psicosis, aunque rara, parece ocurrir con más frecuencia en pacientes sin tratamiento previo con cannabinoides en comparación con los que habían consumido cannabinoides en el pasado.⁴¹

Los efectos físicos frecuentes de los cannabinoides son cansancio, mareos, taquicardia, hipotensión ortostática, sequedad de boca, disminución del lagrimeo, relajación muscular y aumento del apetito.

Se desarrolla tolerancia a muchos de los efectos no deseados de los cannabinoides, particularmente cansancio, mareos y efectos cardiovasculares y efectos psicoactivos, durante un período de días o semanas. Los síntomas de abstinencia solo se presentan en consumidores habituales de cannabis después de un cese abrupto del consumo. Son similares en carácter e intensidad a los experimentados después de un cese repentino de fumar cigarrillos e incluyen malestar, irritabilidad, insomnio, aumento de la transpiración y pérdida del apetito. Sin embargo, los síntomas de abstinencia rara vez representan un problema en la administración médica controlada de cannabinoides.

CONCLUSIONES

Aunque la evidencia sustenta estos resultados es importante destacar las limitaciones que pueden tener estos hallazgos. Por un lado el riesgo de selección, ya que los usuarios habituales de cannabinoides se inscriben con más frecuencia en los ensayos pueden buscar cannabinoides médicos por razones inapropiadas, como legalizar u obtener cobertura para su uso recreativo. Es importante reconocer que es probable que la tasa de eventos adversos no se notifique, ya que muchos estudios inscribieron a consumidores de cannabis. Los consumidores experimentados de cannabis tienen un riesgo reducido de eventos adversos, ya que pueden haber desarrollado tolerancia o incluso pueden apreciar una serie de eventos adversos que perciben como placenteros (como "sentirse drogado", euforia o sedación).

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

Por ejemplo, el análisis de subgrupos de cannabinoides médicos versus antieméticos encontró que el efecto sobre las náuseas y los vómitos fue menor en los pacientes sin cannabis que en los pacientes con uso previo de cannabinoides. Por otro lado, en pacientes que no habían consumido cannabis en el pasado y que potencialmente podrían recibir estos tratamientos, pueden estar sometidos a un mayor riesgo de efectos adversos ya que la evidencia actual podría infravalorar la incidencia de estos efectos.

El mayor riesgo de sesgo se ha observado en los ensayos clínicos de cannabinoides médicos inhalados. Por ejemplo, parece que los cannabinoides orales (nabilona o dronabinol) rara vez se estudian para el dolor. Los estudios de cannabinoides inhalados son más pequeños y de menor duración, por lo que sus resultados pueden ser menos fiables. Además, el efecto de la dosis administrada puede variar dependiendo del estudio.

USO DE CANNABONOIDES EN TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Los consumidores de cannabis que señalan que los síntomas de ansiedad, insomnio y depresión autoinformados se encuentran entre las razones más comunes de uso. Sin embargo, la evidencia científica indica que la exposición crónica a los cannabinoides puede aumentar los riesgos para la salud mental, como deterioro cognitivo, depresión, ansiedad, psicosis y dependencia del cannabis en personas vulnerables.

En términos de plausibilidad biológica, existe un papel potencial del sistema endocannabinoide en la reducción de los síntomas depresivos y de estrés y las características emocionales y cognitivas del trastorno de estrés postraumático (TEPT). El CBD se ha propuesto como un tratamiento eficaz a corto plazo para las personas que padecen un trastorno de ansiedad social. Se ha informado que los cannabinoides medicinales reducen los tics en el síndrome de Tourette. Muchas encuestas informan sobre tasas elevadas de consumo de cannabis entre las personas que viven con depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático y psicosis, y se sugiere que la automedicación de los síntomas es un factor determinante de parte de este consumo.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

USO EN PSICOSIS / ESQUIZOFRENIA

Entre los efectos que produce el THC a nivel mental se encuentra la presencia de síntomas psicóticos, con alteraciones de la percepción, alucinaciones, ideas paranoides y euforia.⁴² La exposición al THC aumenta la dopamina extracelular y el glutamato y disminuye las concentraciones de GABA en la corteza prefrontal. Un ensayo clínico reciente investigó el glutamato estriatal (mediante espectroscopia por resonancia magnética de protones) tras administrar THC vía intravenosa en participantes sanos.⁴³ Se comprobó que un aumento en los niveles de glutamato estriatal puede ser la base para la aparición de síntomas psicóticos inducidos por el cannabis, por el contrario la presencia inicial de niveles más bajos pueden constituir un biomarcador válido que indique una mayor sensibilidad a los efectos psicomiméticos agudos.

En un pequeño estudio donde se administró THC farmacéutico entre participantes con psicosis,⁴⁴ no se encontró cambios significativos en los síntomas positivos, pero sí un empeoramiento de los síntomas negativos y del funcionamiento cognitivo, en comparación con el placebo.

Varios ensayos clínicos han examinado el efecto del CBD en psicosis. Se han identificado dos estudios en los que los participantes recibieron 800 mg/día de CBD (4 semanas)⁴⁵ frente a amisulpirida, o 600 mg / día (2 semanas)⁴⁶ comparado con placebo. Ambos estudios encontraron mejoras significativas en comparación con el valor inicial en síntomas psiquiátricos y síntomas positivos y negativos para el CBD y la amisulpirida, sin diferencias entre ambos grupos. Frente a amisulpirida los dos tratamientos fueron seguros y se produjo una mejora clínica significativa, pero el cannabidiol mostró un perfil de efectos secundarios (síntomas extrapiramidales, aumento de peso, valores de prolactina) más favorable. Además, el tratamiento con CBD se acompañó de un aumento significativo de los niveles séricos de anandamida, que se asoció significativamente con una mejoría clínica.

Otro ensayo doble ciego de grupos paralelos en pacientes con esquizofrenia que recibieron CBD oral (1000 mg / día) o placebo como complemento a la medicación antipsicótica existente, reveló después de 6 semanas de tratamiento que el grupo de CBD tenía niveles más bajos de síntomas psicóticos positivos en la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) y puntuaciones de mejoría en la escala de impresión clínica global (CGI).⁴⁷ Aunque los pacientes que recibieron CBD también demostraron una mejoría en el rendimiento cognitivo (BACS) y en la escala de funcionamiento general (GAF), ésta diferencia no alcanzó significación estadística.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

El CBD fue bien tolerado, mientras que las tasas de eventos adversos fueron similares entre los grupos de CBD y placebo. Sin embargo, en otro ensayo clínico donde se utilizó una dosis fija de 600 mg/día de CBD frente a placebo, como potenciación de antipsicóticos en pacientes estables diagnosticados con esquizofrenia crónica,⁴⁸ no encontró ningún beneficio. El CBD fue bien tolerado y se evidenció más sedación en el grupo de CBD en comparación con el placebo. A la dosis estudiada, el aumento de CBD no se asoció con una mejora en las puntuaciones de la batería cognitiva MCCB o la escala de síntomas PANSS. En general, el CBD fue bien tolerado sin empeoramiento del estado de ánimo, tendencias suicidas o efectos secundarios del movimiento. Por su parte, en un estudio sobre la administración única de CBD no parece tener efectos beneficiosos sobre el desempeño en la prueba de palabras de color de Stroop en los pacientes esquizofrénicos.⁴⁹

Además, se ha estudiado los posibles efectos protectores del CBD en jóvenes con alto riesgo clínico de psicosis. En un estudio donde se administró una dosis única encontró que se producía una normalización temporal de la actividad cerebral aberrante en el área parahipocampal, estriatal y mesencéfalo, que se ha asociado con un mayor riesgo de psicosis.

Dos antagonistas / agonistas inversos de CB1R , Rimonabant y drinabant (AVE1625), fueron estudiados en comparación con placebo en pacientes con esquizofrenia. No tuvieron efectos significativos sobre la psicopatología ni la cognición. Rimonabant y drinabant (AVE1625) se retiraron de la comercialización mundial debido a efectos secundarios psiquiátricos.

Ningún estudio examinó el impacto del cannabis medicinal en los resultados de la psicosis.

USO EN TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Se ha descubierto que el sistema endocannabinoide es un modulador de la ansiedad y el estado de ánimo, con datos recientes que muestran que los cannabinoides o sustancias que se dirigen a este sistema pueden interactuar con regiones específicas del cerebro, incluida la corteza prefrontal medial, el complejo amigdalóide, la estría terminal y el hipocampo. La interacción con el receptor CB1 tiene un efecto modulador sobre la transmisión GABAérgica y glutamatérgica, mientras que también influye en el eje hipotalámico pituitario adrenal (HPA), la activación del sistema inmunológico y la neuroplasticidad. Los efectos ansiolíticos (y antidepresivos) pueden estar mediados en parte a través de los efectos serotoninérgicos del CBD a través de la activación del receptor 5-HT1A y el agonismo del receptor CB1 del THC.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

Los ensayos clínicos han mostrado que los cannabinoides producen reducciones significativamente mayores en los síntomas de ansiedad que los placebos, aunque en el único estudio que utilizó un comparador activo no se hallaron diferencias significativas.⁵⁰ Ninguno de los estudios incluyó participantes con un diagnóstico primario de ansiedad; la mayoría incluía participantes con dolor crónico o esclerosis múltiple.

En dos estudios se examinó el efecto del CBD, ambos en participantes con ansiedad social.^{51, 52} El primero se trata de un pequeño ensayo clínico donde se comparó los efectos de una prueba de hablar en público simulada en pacientes con ansiedad social versus participantes de control sanos.⁵¹ Cada grupo recibió una única dosis oral aguda de CBD antes de la prueba o un placebo. Los resultados revelaron que el tratamiento previo con CBD redujo significativamente la ansiedad el estado de alerta en comparación con el grupo de placebo. En el otro estudio, que utilizó neuroimagen, se comparó CBD con placebo. El CBD se asoció con una disminución significativa de la ansiedad subjetiva, modulando el flujo sanguíneo en varias regiones cerebrales.⁵² Debido al pequeño tamaño de la muestra, estos datos deben considerarse con precaución.

Hasta la fecha, ningún ensayo clínico examinó el impacto del cannabis medicinal en los resultados de ansiedad.

USO EN TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

En los análisis sobre el consumo de consumo de cannabis se ha identificado su uso para el tratamiento de los síntomas del trastorno de estrés posttraumático (TEPT), en particular en los veteranos de las fuerzas armadas.

Los mecanismos neurobiológicos propuestos por los cuales el cannabis medicinal puede ayudar con el TEPT son variados y en su mayoría se derivan de la investigación con animales. Hay altas concentraciones de receptores endocannabinoides en la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo, que desempeñan un papel en la adquisición y extinción del miedo. También hay pruebas que revelan que una alteración del sistema endocannabinoide empeora la extinción del miedo en ratones con inactivación de CB1, lo que sugiere que los receptores CB1 tienen una función crítica relacionada con la extinción del miedo.

Un único ensayo clínico pequeño con participantes con TEPT evaluó las pesadillas recurrentes en una muestra de personal militar masculino. La intervención fue nabilona y a los sujetos se les permitió continuar con la psicoterapia y cualquier otro medicamento.⁵³

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

Este estudio encontró un beneficio significativo en los resultados secundarios en comparación con el placebo para mejorar el funcionamiento global y la frecuencia de las pesadillas, y ningún efecto adverso significativo sobre la calidad del sueño. Ningún evento grave fue informado.

Ningún ensayo clínico ha examinado el impacto del CBD o el cannabis medicinal en los resultados del TEPT. Sin embargo, en un análisis retrospectivo abierto de casos de 11 adultos con TEPT evaluó el tratamiento con CBD.⁵⁴ Los resultados revelaron que se produjo una reducción en la media de los síntomas de TEPT en el 28% de la muestra. Sin embargo, no se realizó un análisis de datos estadísticos y, por lo tanto, no es posible sacar conclusiones firmes.

Otro estudio retrospectivo, que analizó los síntomas de TEPT de pacientes que participaron en un programa de cannabis medicina,⁵⁵ reveló una reducción superior al 75% en las puntuaciones de los síntomas en las escalas. Si bien este estudio tuvo una muestra pequeña y es un análisis retrospectivo que tiene algunas debilidades metodológicas.

USO EN DEPRESIÓN

Los fitocannabinoides tienen una aplicación potencial para la modulación del sistema endocannabinoide y el receptor 5HT1A para proporcionar un efecto antidepresivo. En una encuesta transversal sobre los patrones de uso y la eficacia percibida en consumidores de cannabis medicinal, más del 50% informó haber consumido cannabis medicinal específicamente para la depresión.⁵⁶ Sin embargo, hasta la fecha, no se han realizado ningún estudio clínico específico sobre el resultado en depresión.

Los estudios que evaluaron los nabiximols administrado por vía oral para otras afecciones (esclerosis múltiple y abstinencia de cannabis) no mejoró significativamente los síntomas de la depresión, en comparación con los comparadores activos⁵⁰ o los comparadores de placebo. No se identificaron ensayos clínicos que examinaran el CBD en depresión. Un único ensayo clínico pequeño examinó el efecto del cannabis medicinal sobre depresión entre los participantes con dolor crónico neuropático, sin encontrar cambios en los síntomas depresivos en comparación con el placebo.⁵⁷

Por otra parte, hay que destacar que un estudio en el que participaron pacientes con cáncer que usaban nabiximols mostró una reducción significativa del estado de ánimo en aquellos que usaron la dosis más alta.⁵⁸

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

Además, algunas pruebas epidemiológicas han revelado un mayor nivel de síntomas depresivos en los consumidores habituales de cannabis en comparación con los consumidores leves y los no consumidores.⁵⁹ Por ello, se recomienda evitar dosis altas de THC en personas con trastorno depresivo mayor o bajo estado de ánimo.

USO EN INSOMNIO

Numerosas encuestas han informado de mejoría del insomnio en pacientes que utilizan cannabis para una variedad de afecciones que incluyen dolor, ansiedad y trastorno de estrés postraumático. La evidencia científica para este uso es muy débil, y no se encuentran ensayos clínicos en la literatura que evalúen específicamente el efecto sobre el insomnio. Aunque existen datos aislados de un aerosol de THC / CBD y un aerosol de THC para aliviar el dolor en pacientes con cáncer avanzado en los que los resultados revelaron una reducción del dolor percibido, también los participantes informaron de una disminución en su insomnio y menos fatiga.⁶⁰ Por otra parte, desde finales de 2018, se está llevando a cabo un ensayo clínico con una mezcla de THC:CBD (ZTL-101) sobre participantes con insomnio crónico.

USO EN ANOREXIA NERVIOSA

En un ensayo clínico estudió los efectos del dronabinol como complemento de la psicoterapia estándar en anorexia nerviosa severa.⁶¹⁻⁶³ El ensayo encontró aumento de peso con mayores efectos en el grupo de tratamiento activo frente al placebo.

USO EN TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

Los efectos de los nabiximols en comparación con el placebo se probaron en un ensayo clínico en 30 adultos durante 6 semanas,⁶⁴ tras suspender su medicación durante 1 semana antes de sus evaluaciones iniciales y durante la duración del estudio. No se observó ningún efecto significativo sobre el resultado primario (el rendimiento cognitivo y el nivel de actividad). De los resultados secundarios, el estudio tampoco demostró un efecto significativo del THC farmacéutico: CBD versus placebo sobre el funcionamiento global o el cambio de peso, falta de atención o labilidad emocional, aunque se encontraron mejoras en la hiperactividad / impulsividad y una medida cognitiva de inhibición. Los resultados no alcanzaron significación luego del ajuste para múltiples pruebas.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

Se necesitan más estudios con tamaños de muestra más grandes para replicar los resultados de este estudio. Aunque en general la combinación fue bien tolerada, sin embargo, en el grupo activo ocurrió un evento adverso grave por convulsiones

Ningún estudio examinó el impacto del CBD o el cannabis medicinal en los resultados del TDAH.

USO EN TRASTORNO DE TOURETTE

Dos ensayo clínicos pequeños compararon el THC farmacéutico con placebo⁶⁵⁻⁶⁷ en los que se evaluó el trastorno de Tourette resistente al tratamiento. Ambos estudios encontraron una mejoría en varios resultados relacionados con el síndrome de Tourette, aunque el efecto combinado de estos dos pequeños estudios no demostró ningún beneficio significativo del THC farmacéutico, ni se observó ningún efecto significativo sobre el funcionamiento global. Ningún estudio examinó el impacto del CBD o del cannabis medicinal en los resultados del síndrome de Tourette. Se necesitan más estudios con tamaños de muestra más grandes para replicar los resultados de estos dos estudios.

EFFECTOS ADVERSOS

Las terapias con cannabinoides pueden provocar una gran variedad de efectos secundarios. Con respecto a los efectos secundarios potencialmente esperados de las intervenciones con cannabinoides, los efectos adversos ocasionales revelados en los ensayos clínicos incluyen problemas de coordinación, mareos, desorientación, euforia, somnolencia o fatiga, sequedad de boca, náuseas y molestias gastrointestinales. Debido a esto, se recomienda un control regular, especialmente al comenzar el tratamiento en pacientes que no han recibido cannabis previamente.

El riesgo de efectos adversos para quienes consumen productos de cannabis medicinal está determinado por la gran cantidad de investigaciones sobre los efectos adversos del consumo de cannabis en personas con un patrón de consumo con fines no medicinales. Estos estudios sugieren que el consumo de cannabis puede aumentar la aparición de depresión, ansiedad y síntomas psicóticos. La evidencia de los riesgos del cannabis no se deriva únicamente de estudios observacionales de personas que consumen cannabis con fines no médicos. Por ejemplo, existe evidencia experimental, utilizando un diseño doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y cruzado, de los efectos agudos del cannabis

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

fumado (que contiene 13% de THC) sobre los síntomas de la psicosis, que encontró que el cannabis aumentaba el riesgo de síntomas psicóticos agudos.⁶⁸ Además, los adultos jóvenes (el grupo de edad con mayor riesgo de depresión, ansiedad y psicosis) que consumen cannabis a diario durante períodos prolongados corren el riesgo de desarrollar dependencia al cannabis.

CONCLUSIÓN

Cada vez se utilizan más cannabinoides farmacéuticos y cannabis medicinal para tratar los síntomas de los trastornos mentales y los cannabinoides a menudo se recomiendan como tratamiento para diversas afecciones de salud mental. Es probable que los países que permiten el uso de cannabinoides medicinales vean una mayor demanda de dicho uso. Los médicos y los consumidores deben ser conscientes de la limitada calidad y cantidad de evidencia sobre la efectividad y el riesgo potencial de eventos adversos. La mayoría de los estudios se basan en cannabinoides farmacéuticos, en lugar de cannabis medicinal, pero los productos vegetales son los que más utilizan los cannabinoides con fines medicinales.

Los medicamentos a base de THC y CBD se asociaron con mejoras de varios síntomas de trastornos mentales, pero no con remisión. En la actualidad, hay muy poca evidencia sobre la efectividad del CBD farmacéutico o del cannabis medicinal para el tratamiento de los trastornos mentales. Hay alguna prueba, de muy baja calidad, sobre el uso de THC farmacéutico (con o sin CBD) para tratar los síntomas de ansiedad entre las personas con otras afecciones médicas, como el dolor crónico no relacionado con el cáncer y la esclerosis múltiple. La evidencia más prometedora (aunque no concluyente) es la del CBD como tratamiento adyuvante en la esquizofrenia, con un estudio aislado adicional que muestra eficacia en la ansiedad social y algunos datos sugieren un efecto potencial con aumento de peso en pacientes con anorexia nerviosa resistente al tratamiento, además, mejoría de las pesadillas y bienestar en pacientes con trastorno de estrés postraumático. En pacientes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la mejoría en la cognición y el nivel de actividad no alcanzó significación estadística. Los datos también sugieren tentativamente que los cannabinoides tienen un papel en la reducción del insomnio, que también puede ocurrir comúnmente en el dolor crónico. Aunque pueden ocurrir efectos secundarios, los efectos adversos graves solo se mencionaron en casos únicos.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

Existe una notable falta de evidencia de alta calidad donde los trastornos mentales son el objetivo principal del tratamiento, y la mayor parte de la evidencia se deriva de estudios en los que los trastornos mentales son secundarios a otra afección médica, comúnmente dolor crónico y esclerosis múltiple. Las limitaciones metodológicas reducen la confianza en la evidencia, ya que para la mayoría de las indicaciones, solo se han publicado ensayos únicos con tamaños de muestra pequeños, fueron controlados con placebo y en la mayoría de los estudios se disponía de otros medicamentos y psicoterapia.

Son necesarios ensayos controlados aleatorios de alta calidad para evaluar adecuadamente la efectividad y la seguridad de los cannabinoides medicinales, en comparación con el placebo y los tratamientos estándar, para el tratamiento de los trastornos mentales. Dado el perfil de seguridad generalmente favorable de los cannabinoides observado en los estudios observacionales y los ensayos clínicos llevados a cabo hasta la fecha, es evidente que existen razones sólidas para fomentar más investigaciones. Actualmente, la evidencia es incipiente y demasiado débil para recomendar intervenciones basadas en cannabinoides para una variedad de trastornos psiquiátricos. Si bien es alentador, la investigación apenas está comenzando a determinar si el cannabis o sus aislados pueden o no ser efectivos para esta aplicación.

BIBLIOGRAFIA

El propósito principal de esta revisión es proporcionar una visión del estado actual de la evidencia en el campo emergente de las terapias con cannabinoides para el tratamiento o el alivio de los trastornos mentales.

1. Touw, M. The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *J. Psychoactive Drugs* 13, 23–34 (1981).
2. Aldrich M. History of therapeutic cannabis. in Mathre ML, eds. *Cannabis in medical practice*. 35–55 (Mc Farland, 1997).
3. Fankhauser M. History of cannabis in Western Medicine. in Grotenhermen F, Russo E, eds. *Cannabis and Cannabinoids*. Chapter 4. p. 37-51. (The Haworth Integrative Healing Press, 2002).
4. MacGillivray, N. Sir William Brooke O’Shaughnessy (1808-1889), MD, FRS, LRCS Ed: Chemical pathologist, pharmacologist and pioneer in electric telegraphy. *J. Med. Biogr.* 25, 186–196 (2017).

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

5. Gaoni, Y. & Mechoulam, R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1646–1647 (1964).
6. Mechoulam R.J. Marijuana: chemistry, pharmacology and clinical effects. in 2-99. (Academic Press, 1973).
7. Martin, B. R., Mechoulam, R. & Razdan, R. K. Discovery and characterization of endogenous cannabinoids. *Life Sci.* 65, 573–595 (1999).
8. Mechoulam, R. & Shvo, Y. Hashish. I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron* 19, 2073–2078 (1963).
9. Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C. & Bonner, T. I. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346, 561–564 (1990).
10. Devane, W. A. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258, 1946–1949 (1992).
11. Mechoulam, R. et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol.* 50, 83–90 (1995).
12. Howlett, A. C. et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol. Rev.* 54, 161–202 (2002).
13. Carranza, R. R. Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud Ment.* 35, 247–256 (2012).
14. Hermanson, D. J. & Marnett, L. J. Cannabinoids, endocannabinoids, and cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 30, 599–612 (2011).
15. Onaivi, E. S. et al. Functional expression of brain neuronal CB2 cannabinoid receptors are involved in the effects of drugs of abuse and in depression. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1139, 434–449 (2008).
16. Pearson, N. T. & Berry, J. H. Cannabis and Psychosis Through the Lens of DSM-5. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* 16, (2019).
17. Hanna, R. C., Perez, J. M. & Ghose, S. Cannabis and development of dual diagnoses: A literature review. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 43, 442–455 (2017).
18. Hahn, B. The Potential of Cannabidiol Treatment for Cannabis Users With Recent-Onset Psychosis. *Schizophr. Bull.* 44, 46–53 (2018).

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

19. Kelley, M. E. et al. Marijuana use in the immediate 5-year premorbid period is associated with increased risk of onset of schizophrenia and related psychotic disorders. *Schizophr. Res.* 171, 62–67 (2016).
20. Abush, H. et al. Associations between adolescent cannabis use and brain structure in psychosis. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 276, 53–64 (2018).
21. Bersani, G., Orlandi, V., Kotzalidis, G. D. & Pancheri, P. Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 252, 86–92 (2002).
22. Wobrock, T. et al. Comorbid substance abuse in first-episode schizophrenia: effects on cognition and psychopathology in the EUFEST study. *Schizophr. Res.* 147, 132–139 (2013).
23. Schwarcz, G., Karajgi, B. & McCarthy, R. Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) can improve the symptoms of schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 29, 255–258 (2009).
24. Whitfield-Gabrieli, S. et al. Understanding marijuana's effects on functional connectivity of the default mode network in patients with schizophrenia and co-occurring cannabis use disorder: A pilot investigation. *Schizophr. Res.* 194, 70–77 (2018).
25. Talbott, J. A. & Teague, J. W. Marijuana psychosis. Acute toxic psychosis associated with the use of Cannabis derivatives. *JAMA* 210, 299–302 (1969).
26. Thacore, V. R. Bhang psychosis. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 123, 225–229 (1973).
27. Spaderna, M., Addy, P. H. & D'Souza, D. C. Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology (Berl.)* 228, 525–540 (2013).
28. Fattore, L. Synthetic Cannabinoids-Further Evidence Supporting the Relationship Between Cannabinoids and Psychosis. *Biol. Psychiatry* 79, 539–548 (2016).
29. Arendt, M., Rosenberg, R., Foldager, L., Perto, G. & Munk-Jørgensen, P. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 187, 510–515 (2005).
30. Starzer, M. S. K., Nordentoft, M. & Hjorthøj, C. Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis. *Am. J. Psychiatry* 175, 343–350 (2018).

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

31. Andréasson, S., Allebeck, P., Engström, A. & Rydberg, U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet Lond. Engl.* 2, 1483–1486 (1987).
32. Medical use of cannabis and cannabinoids: Questions and answers for policymaking. (Publications Office of the European Union, 2018).
33. Freeman, T. P., Hindocha, C., Green, S. F. & Bloomfield, M. A. P. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ* 365, l1141 (2019).
34. Hazekamp, A., Ware, M. A., Muller-Vahl, K. R., Abrams, D. & Grotenhermen, F. The medicinal use of cannabis and cannabinoids--an international cross-sectional survey on administration forms. *J. Psychoactive Drugs* 45, 199–210 (2013).
35. Andre, C. M., Hausman, J.-F. & Guerriero, G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front. Plant Sci.* 7, 19 (2016).
36. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Health and Medicine Division, Board on Population Health and Public Health Practice, & Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research.* (National Academies Press (US), 2017).
37. Whiting, P. F. et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 313, 2456–2473 (2015).
38. Chen, J. W., Borgelt, L. M. & Blackmer, A. B. Cannabidiol: A New Hope for Patients With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. *Ann. Pharmacother.* 53, 603–611 (2019).
39. Nugent, S. M. et al. The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review. *Ann. Intern. Med.* 167, 319–331 (2017).
40. Stockings, E. et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain* 159, 1932–1954 (2018).
41. Martín-Sánchez, E., Furukawa, T. A., Taylor, J. & Martin, J. L. R. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med. Malden Mass* 10, 1353–1368 (2009).
42. D'Souza, D. C. et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis.

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. 29, 1558–1572 (2004).

43. Colizzi, M. et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol increases striatal glutamate levels in healthy individuals: implications for psychosis. *Mol. Psychiatry* 25, 3231–3240 (2020).

44. D'Souza, D. C. et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol. Psychiatry* 57, 594–608 (2005).

45. Leweke, F. M. et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl. Psychiatry* 2, e94 (2012).

46. University of Cologne (2008) A clinical trial on the antipsychotic properties of cannabidiol.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00309413?cond=Cannabidiol%26rank=67>

47. McGuire, P. et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am. J. Psychiatry* 175, 225–231 (2018).

48. Boggs, D. L. et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl.)* 235, 1923–1932 (2018).

49. Hallak, J. E. C. et al. Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). *Rev. Bras. Psiquiatr. Sao Paulo Braz.* 1999 32, 56–61 (2010).

50. Pini, L. A. et al. Nabilone for the treatment of medication overuse headache: results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. *J. Headache Pain* 13, 677–684 (2012).

51. Bergamaschi, M. M. et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 36, 1219–1226 (2011).

52. Crippa, J. A. S. et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* 25, 121–130 (2011).

53. Jetly, R., Heber, A., Fraser, G. & Boisvert, D. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology* 51, 585–588 (2015).

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

54. Elms, L., Shannon, S., Hughes, S. & Lewis, N. Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. *J. Altern. Complement. Med. N. Y.* N 25, 392–397 (2019).
55. Greer, G. R., Grob, C. S. & Halberstadt, A. L. PTSD symptom reports of patients evaluated for the New Mexico Medical Cannabis Program. *J. Psychoactive Drugs* 46, 73–77 (2014).
56. Sexton, M., Cuttler, C., Finnell, J. S. & Mischley, L. K. A Cross-Sectional Survey of Medical Cannabis Users: Patterns of Use and Perceived Efficacy. *Cannabis Cannabinoid Res.* 1, 131–138 (2016).
57. Ware, M. A. et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* 182, E694-701 (2010).
58. Portenoy, R. K. et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J. Pain* 13, 438–449 (2012).
59. Lev-Ran, S. et al. The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol. Med.* 44, 797–810 (2014).
60. Johnson, J. R., Lossignol, D., Burnell-Nugent, M. & Fallon, M. T. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *J. Pain Symptom Manage.* 46, 207–218 (2013).
61. Andries, A., Frystyk, J., Flyvbjerg, A. & Støving, R. K. Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *Int. J. Eat. Disord.* 47, 18–23 (2014).
62. Andries, A., Frystyk, J., Flyvbjerg, A. & Støving, R. K. Changes in IGF-I, urinary free cortisol and adipokines during dronabinol therapy in anorexia nervosa: Results from a randomised, controlled trial. *Growth Horm. IGF Res. Off. J. Growth Horm. Res. Soc. Int. IGF Res. Soc.* 25, 247–252 (2015).
63. Andries, A., Gram, B. & Støving, R. K. Effect of dronabinol therapy on physical activity in anorexia nervosa: a randomised, controlled trial. *Eat. Weight Disord. EWD* 20, 13–21 (2015).
64. Cooper, R. E. et al. Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomised-controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 27, 795–808 (2017).

DERIVADOS DEL CANNABIS Y SU USO POTENCIAL COMO TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

65. Müller-Vahl, K. R. et al. Influence of treatment of Tourette syndrome with delta9-tetrahydrocannabinol (delta9-THC) on neuropsychological performance. *Pharmacopsychiatry* 34, 19–24 (2001).
66. Müller-Vahl, K. R. et al. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry* 35, 57–61 (2002).
67. Müller-Vahl, K. R. et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J. Clin. Psychiatry* 64, 459–465 (2003).
68. Henquet, C. et al. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 31, 2748–2757 (2006).