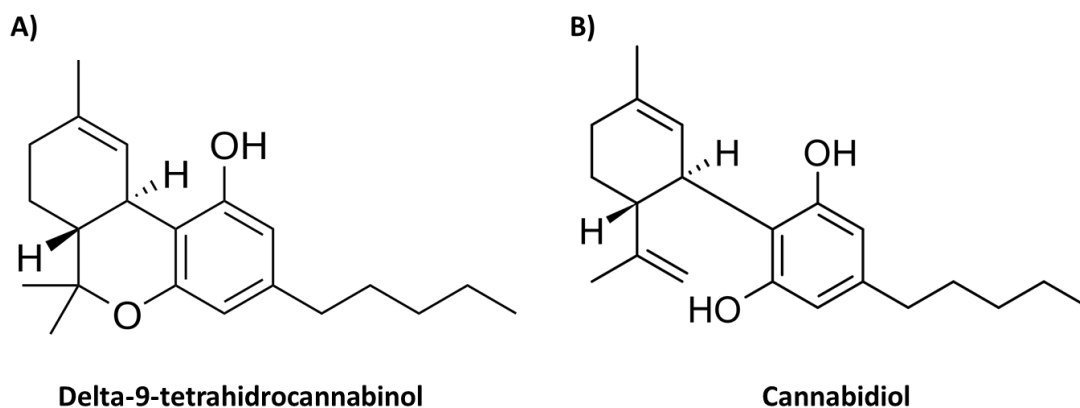


## Cannabinoides, ¿drogas o fármacos?

*Cannabis sativa* es una planta muy controversial que ha llamado la atención desde la antigüedad, no solo por su conocido uso como droga recreacional, sino porque además posee compuestos, entre ellos los conocidos como cannabinoides, que podrían tener propiedades medicinales.

Específicamente los cannabinoides delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) (Figura 1) son los principales compuestos presentes en los extractos de *Cannabis sativa* que han mostrado tener algunas propiedades terapéuticas: antieméticas y analgésicas en el caso del THC o analgésicas, anti-inflamatorias, entre otras en el caso del CBD; sin embargo, a comparación de otros fármacos hay muy poca información disponible acerca de la farmacocinética y farmacodinamia de productos a base de *Cannabis* estandarizados para uso medicinal, haciendo difícil la prescripción segura de estas preparaciones farmacéuticas.



**Figura 1. Estructura química de los principales cannabinoides de *Cannabis sativa*. A)** Estructura del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC). **B)** Estructura del cannabidiol (CBD).

La farmacocinética de los cannabinoides varía dependiendo de varios factores, entre ellos la forma de administración así como de las variabilidades intra e inter-individuales. Por ejemplo, durante la absorción existen diferencias en la biodisponibilidad entre las formas inhaladas y las orales; en el caso de las formas inhaladas el CBD y el THC tienen similar biodisponibilidad (aproximadamente del 31%) alcanzando una concentración máxima en plasma entre los 3 a 10 minutos post-administración; mientras que en forma oral, el metabolismo de primer paso reduce la biodisponibilidad hasta un 6% y llega a tardar hasta 120 minutos aproximadamente para alcanzar concentraciones máximas en plasma.

Tanto el CBD como el THC son distribuidos rápidamente a órganos con alta irrigación sanguínea (muy vascularizados), como corazón, pulmones, hígado o cerebro, y su uso prolongado puede ocasionar la acumulación de cannabinoides en el tejido graso, haciendo que su liberación y redistribución persistan por hasta varias semanas después de su administración; asimismo la distribución de cannabinoides en el organismo puede ser afectada por el tamaño corporal, porcentaje de grasa, o estados patológicos que pudieran influenciar la permeabilidad de algunos tejidos.

El THC es metabolizado principalmente en el hígado vía isoenzimas del citocromo P450 (CYP450) aunque también hay metabolismo en cerebro e intestino delgado, donde también se expresan isoenzimas de CYP450; el THC es metabolizado mayormente a 11-hidroxi-THC (11-OH-THC) y 11-carboxy-THC (11-COOH-THC), de estos, el 11-OH-THC es el metabolito que presenta efectos psicoactivos; mientras que por su parte el CBD es también metabolizado por isoenzimas del CYP450 en tejido hepático donde se metaboliza a 7-hidroxi cannabidiol (7-OH-CBD). Tanto el CBD como el THC se eliminan en heces y orina, sin embargo el tiempo medio de eliminación de ambas sustancias es diferente: el tiempo medio de eliminación en una fase inicial del THC es de aproximadamente 6 minutos con una fase terminal de hasta 22 horas, dependiendo de la reserva de lípidos ya que tanto el THC como el CBD son compuestos altamente lipofílicos que pueden ser almacenados en los lípidos corporales, además en consumidores frecuentes el tiempo medio de eliminación es más largo. Para el CBD el tiempo medio de eliminación tras su administración oral es de 31 horas en su fase inicial y de 2-5 días en su fase de eliminación terminal.

Se han reportado interacciones farmacológicas de estos cannabinoides con otros fármacos como por ejemplo casos de coadministración de cannabinoides con fluoxetina o disulfiram que pueden ocasionar delirios por mecanismos no resueltos, sin embargo aún falta información sobre las interacciones de estos compuestos con muchos otros fármacos.

Uno de los efectos más conocidos de la *Cannabis* es la sedación, esto se debe a que el THC es un agonista de receptores de cannabinoides tipo 1 y 2 (CB1 y CB2 respectivamente) del sistema endógeno de cannabinoides o sistema endocannabinoide. El THC ejerce su efecto psicoactivo por vía agonismo de receptores CB1, los cuales se localizan principalmente en el sistema nervioso central aunque en el sistema nervioso periférico y otros tejidos también se expresan; los receptores CB2 por otro lado son expresados principalmente en células y tejidos del sistema inmune.

En las neuronas, la activación de los receptores CB1 causan la inhibición de canales de calcio voltaje-dependientes lo que induce una corriente de potasio rectificadora hacia el interior de la neurona, inhibiendo la liberación de neurotransmisores. Las interacciones farmacológicas del THC con otros fármacos que deprimen el sistema nervioso central podrían potenciar el efecto sedante del THC, por lo que no es de sorprenderse que terapias con productos a base de *Cannabis* estén contraindicadas en personas que padecen enfermedades psiquiátricas, cardiovasculares, renales o hepáticas.

Por su parte el CBD no tiene actividad agonista en el receptor CB1, pudiendo ser la razón por la cual el CBD no presenta efectos psicoactivos. Además, el CBD puede unirse a receptores no-cannabinoides como los canales TRPV1 (Transient Receptor Potencial Vanilloid 1) mejor conocidos como receptores vainiloides, los cuales participan en la vía de señalización del dolor, lo que podría explicar el efecto analgésico de este compuesto.

Actualmente los cannabinoides ya están siendo utilizados terapéuticamente, como es el caso de los fármacos Epidiolex o Sativex; sin embargo, en la mayoría de los ensayos clínicos se estudian los efectos de los cannabinoides principalmente en personas sanas, por lo cual la información sobre la farmacocinética y farmacodinamia de preparaciones farmacéuticas a base de *Cannabis* en pacientes enfermos y las interacciones con otros fármacos aún es escasa y hace difícil el avance del conocimiento sobre los alcances de esta controversial planta.

Aunque existen opiniones contradictorias sobre el uso de los cannabinoides, no se puede negar el hecho de que hay personas que están siendo beneficiadas por estos compuestos. Al igual que con otros fármacos debe considerarse el beneficio y el riesgo de la administración de cannabinoides y tampoco pueden ser utilizados como remedio milagroso capaz de curar todos los males. Hasta el momento un aspecto en el que coinciden los estudios al respecto es la necesidad de obtener más información y prescribir estos productos de forma lenta y progresiva, de modo que el paciente tratado pueda obtener sus beneficios de manera segura y supervisada por un profesional de la salud.

### **Bibliografía**

Finn, D. P. *et al.* (2021) *Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies*, *Pain*. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002268.

Lucas, C. C. J. *et al.* (2018) 'The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84, pp. 2477–2482. doi: 10.1111/bcp.13710.

Norman, A. *et al.* (2022) 'Pharmacokinetics , Safety , and Tolerability of a Medicinal Cannabis Formulation in Patients with Chronic Non-cancer Pain on Long-Term High Dose Opioid Analgesia : A Pilot Study', *Pain and Therapy*. Springer Healthcare, 11(1), pp. 171–189. doi: 10.1007/s40122-021-00344-y.