

Cannabis: ¿medicina o droga?

A. ORTIZ LOBO

Psiquiatra

Servicios de Salud Mental de Centro. Madrid

En los últimos tres años se ha reavivado la polémica sobre la utilidad del *cannabis* como agente terapéutico y la despenalización de su uso. Esta discusión se ha realizado principalmente en el Reino Unido, EE.UU. y Australia y las revistas científicas y médicas más prestigiosas se han hecho eco de ello. El debate que parte de un análisis de las posibilidades terapéuticas de la marihuana ha ido aglutinando razonamientos de contenido científico para respaldar posturas opuestas de orden ideológico y moral. Todo esto ha servido, entre otras cosas, para revisar sus propiedades y reactualizar la marihuana vista como una medicina y como una droga.

El *cannabis*

La planta de marihuana o *cannabis sativa* secreta una resina que contiene más de 400 compuestos químicos. De ellos, alrededor de 60 son componentes psicoactivos que se llaman cannabinoides y el principal es el Δ^9 -tetrahidrocannabinol. A esta sustancia se le atribuye la mayor parte del efecto del *cannabis* pero parece que otros cannabinoides como el cannabinoil y el cannabidiol lo modulan. Se ha descubierto que en el hombre existe un sistema cannabinoide con un ligando endógeno, la anandamida y dos tipos de receptores CB1 y CB2. Se desconoce para qué sirve este sistema cannabinoide y si hay más ligandos endógenos y más receptores^{1,2}.

Efectos somáticos

La referencia más temprana de las propiedades medicinales del *cannabis* datan del 2700 AC, cuando en China lo empleaban para el tratamiento de la constipación, la malaria, dolores reumáticos y trastornos menstruales. Después se ha empleado a lo largo de la historia en la India, Oriente Medio, Sudáfrica y Sudamérica. A pesar de las dificultades legales para

investigarlo, los efectos terapéuticos que se otorgan al *cannabis* en la actualidad son: analgésico, antiinflamatorio, ansiolítico, antiemético, relajante muscular, estimulante del apetito, antiepiléptico (atribuido al cannabidiol, que no actúa a través de los receptores CB), disminución de la presión intraocular y broncodilatación. Por todo esto, se postula que puede ser útil en el tratamiento de dolores crónicos, de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia en pacientes con cáncer, de la anorexia de pacientes terminales y con SIDA, en los trastornos espásticos, en ciertos tipos de epilepsia, en infartos cerebro-vasculares, trastornos neurodegenerativos, en el glaucoma y en el asma^{2,3}.

Los efectos adversos que se pueden producir tras la inhalación de cannabis incluyen boca seca, ataxia, visión borrosa, debilidad y taquicardia, todos ellos reversibles cuando se cesa el consumo. El humo del tabaco y de la marihuana son químicamente similares (con la excepción de que el primero tiene nicotina y el segundo cannabinoides) y también son parecidos los efectos adversos sobre el aparato respiratorio y cardiovascular^{2,3}.

Se ha sugerido que los cannabinoides disminuyen la respuesta inmunitaria y que produce alteraciones en el ciclo menstrual y tienen efecto antiandrogénico, pero, los estudios sobre estas dos cuestiones se han hecho en general con ensayos en animales y los resultados son contradictorios^{2,4}. Aunque se ha postulado que el uso del *cannabis* durante el embarazo puede producir bajo peso en los neonatos, un metaanálisis de los estudios publicados no encuentra suficiente evidencia de ello⁵.

Efectos psíquicos

Las consecuencias sobre la salud mental del uso diario del cannabis durante años y décadas permanece incierta y así permanecerá muchos años por las dificultades para investigarlo. No obstante, hay suficiente evidencia de que los efectos no son ni tan benignos como los pro-

motores de la legalización argumentan, ni tan malignos como algunos partisanos de la continua prohibición sostienen⁶.

Parece obvio hablar de los efectos placenteros de la droga ilegal más consumida en todo el mundo por sus efectos psicotrópicos², sin embargo, también se están investigando aplicaciones terapéuticas en enfermedades mentales y se ha descrito en un estudio de casos clínicos que era útil para los trastornos bipolares⁷.

Entre los efectos adversos, en el estado de intoxicación aguda, el *cannabis* produce una alteración de la función cognitiva y la conducta, pero la evidencia actual de una disfunción cognitiva crónica por *cannabis* sólo puede ser considerada preliminar⁸⁻¹¹. La mayoría de los efectos adversos asociados al consumo crónico no son perceptibles a simple vista y se precisan análisis de grandes muestras y la aplicación de métodos de examen muy sofisticados y de alta tecnología para ponerlos en evidencia¹² a diferencia del deterioro cognitivo encontrado en alcohólicos crónicos. El significado personal y social de estos hallazgos y el grado en que son reversibles con la abstinencia quedan todavía por determinar⁶.

Por los resultados de algunos estudios longitudinales, parece que el consumo regular de *cannabis* contribuye a empobrecer la evolución psicosocial entre adolescentes y jóvenes adultos^{6,13,14} y de forma controvertida, se ha sugerido que el *cannabis* puede ser la puerta de entrada al consumo de otras drogas ilegales por mecanismos neuroendocrinos¹⁵⁻²¹. A este respecto, la explicación más plausible es que hay dos procesos: el mayor reclutamiento al consumo precoz de adolescentes inconformistas que tienen propensión a usar todo tipo de drogas ilícitas y su socialización con grupos que proporcionen la oportunidad y la motivación de consumirlas^{6,22}.

El consumo intenso de *cannabis* puede llevar a una dependencia emocional con la consecuente disfunción social y psicológica²³. Entre un 30-50% de los que consumen *cannabis* a diario perderán el control de su consumo y usarán la droga para afrontar los problemas que creen que son causados o exacerbados por su consumo⁶. El consumo oral de Δ^9 -tetrahidrocannabinol desarrolla tolerancia a varios efectos somáticos pero los resultados son menos concluyentes para la tolerancia conductual². El síndrome de abstinencia no lo refieren con frecuencia los consumidores de *cannabis* probablemente porque en general es suave y no lo reconocen como tal⁶. En un estudio sólo manifestaron síndrome de abstinencia el 4,8% de la muestra, con mayor frecuencia en los consumidores más habituales²⁴.

Los síntomas psiquiátricos producidos por el *cannabis* más comunes son el aumento de la ansiedad y los ata-

ques de pánico. Estas reacciones no duran en general más de 24 horas. Mucho más infrecuente es la aparición de una psicosis tóxica aguda ya descrita en el siglo pasado por Moreau de Tours en sus experiencias con el hachís²⁵. Se ha especulado mucho sobre la posibilidad de que el *cannabis* cause una psicosis crónica²⁶ y parece probable que el consumo de *cannabis* precipite la esquizofrenia en individuos vulnerables y que exacerbe algunos síntomas como las alucinaciones y los delirios (a pesar de lo cual el paciente continúa automedicándose con *cannabis*). Es menos verosímil que el consumo de *cannabis* pueda causar la esquizofrenia en personas que de otra manera no la hubieran tenido porque la incidencia de esta enfermedad no ha aumentado en países como Australia en los que la prevalencia del consumo de *cannabis* ha aumentado dramáticamente en las pasadas dos décadas^{2,6,12,23,27}.

Aunque la intoxicación crónica de *cannabis* parece que produce una disminución de los intereses y reducción de los logros, no hay que invocar un "síndrome amotivacional" para explicarlo⁶ y los intentos por verificar la existencia de esta entidad han fracasado².

El riesgo de discapacidades psiquiátricas asociadas tiende a aumentarse progresivamente con el grado de consumo del *cannabis*, aunque no está clara la relación causal entre el uso del *cannabis* y la comorbilidad psiquiátrica²⁸, aunque el *cannabis* sí que puede modificar el curso de la enfermedad mental una vez establecida²⁷.

El debate sobre el cannabis

La polémica en torno a promover la investigación y el uso del *cannabis* como medicina se ha incrementado en los últimos tres años. Este debate se ha reflejado en las principales revistas científicas y durante el mismo se han ido sucediendo artículos y editoriales fundamentando el uso del *cannabis* en medicina a los que le seguían réplicas y contrarréplicas en los números sucesivos. Las posturas no son tan dicotómicas como a priori podrían parecer porque en el debate sobre el *cannabis* se discute el uso de la marihuana por prescripción médica, pero también está en tela de juicio el empleo de los cannabinoides aislados.

El uso médico de los cannabinoides

Actualmente está aprobado por la FDA y comercializado el Δ^9 -tetrahidrocannabinol en presentación oral, dronabinol en los EE.UU. y un análogo, la nabilona, en el Reino Unido para aliviar las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia empleada en el cáncer. El uso del dronabinol es muy limitado, está clasificado junto a

la morfina en cuanto a sus restricciones (potencialmente adictivo pero con algún uso médico aceptado) y sólo se puede emplear cuando hayan fallado los tratamientos convencionales. La marihuana, sin embargo, está considerada potencialmente adictiva y sin ningún uso médico habitual. El dronabinol es difícil de dosificar (a diferencia del *cannabis* inhalado) ya que se absorbe muy lentamente y los niveles séricos se van incrementando gradualmente durante cuatro-seis horas, causando un retraso en el inicio de los efectos y, por otra parte, carece de los efectos moduladores y directos del cannabidiol y otros cannabinoides presentes en la marihuana^{2,29-32}.

El año pasado, la Asociación Médica Británica publicó un informe³ que concluía que el *cannabis* es inadecuado para un uso medicinal por el riesgo de carcinogénesis, la compleja mezcla de los constituyentes y la incapacidad de controlar la dosis, pero que los cannabinoides individuales tienen un potencial terapéutico en determinadas condiciones que puede ser superior a otros tratamientos y que son medicamentos seguros con un perfil de efectos secundarios mejor que otros fármacos que se emplean para las mismas indicaciones. Recomienda al gobierno enmendar la ley para permitir que los médicos puedan prescribir los cannabinoides, hace un llamamiento para que se emprendan ensayos clínicos controlados y sugiere a las compañías farmacéuticas que deberían buscar nuevos análogos para ampliar las posibilidades terapéuticas, ya que los componentes activos de una planta que ha sido apreciada como una medicina a través de miles de años no deberían descartarse a la ligera y menos aún por culpa de conveniencias políticas o a causa de una guerra con las drogas⁴.

Sin embargo, hay quien opina que la síntesis de los cannabinoides por separado es muy cara y no han demostrado hasta ahora que sean mejores que inhalar *cannabis* natural. El planteamiento de intentar establecer qué cannabinoide pudiera ser selectivo para qué enfermedad, probablemente no se haría si el debate sobre el potencial terapéutico de la marihuana no estuviera ligado al de su legalización y si la industria farmacéutica ganase tanto dinero comercializando el producto natural como los distintos cannabinoides sintetizados³³.

El uso médico de la marihuana

En 1996, tras un referéndum, se autorizó en los estados de California y Arizona la prescripción médica y la dispensación de marihuana con fines terapéuticos en los denominados "Clubs de Cannabis"³⁴. Esta resolución fue muy polémica en los EE.UU. y contribuyó a animar aún más el debate³². Los argumentos que se emplean

respaldan básicamente tres posturas respecto al uso de la marihuana como medicina:

Mantener la prohibición de la marihuana como medicina

La prohibición ha de mantenerse porque tras 5.000 años de uso de la marihuana por la humanidad no se emplea como medicina y con lo que está costando reducir el consumo de alcohol y tabaco en la población general no hay por qué usarla ahora³⁵. Algunos constituyentes químicos de la marihuana pueden tener algunos efectos terapéuticos pero es impensable que en el final de la década que cierra el siglo XX, la medicina americana pudiera volver a prescribir hojas fumadas por alguna circunstancia. La historia de los últimos cien años en medicina ha sido identificar compuestos químicos que ofrecen beneficios para problemas específicos y entonces se sintetizan en dosis conocidas y estables³⁶. La imagen de fumar marihuana incluso para propósitos "medicinales" está ligada de forma inseparable a imágenes de uso de drogas ilícitas en nuestra cultura y podría enviar un poderoso mensaje a los adolescentes de que el uso de la marihuana es bueno y una sustancial minoría de ellos emplearía la droga como puerta de entrada a formas más serias de adicción³⁷. Por otro lado, no sólo hay problemas con las "drogas de la calle", sino que también es preocupante el consumo de alcohol, tabaco y de muchas medicinas con o sin prescripción que parecen prometer una vida libre de disconfort mediante los fármacos. Con todos estos problemas de drogas no es posible que la marihuana ocupe un lugar tan importante en estos momentos³⁸. Sería incorrecto permitir que los médicos pudieran prescribir marihuana porque estarían presionados en un estado de vigilancia continua por la cultura de las drogas y la corrupción de los médicos que ya es un problema, se incrementaría inevitablemente³⁹. Respecto a sus efectos adversos, como la marihuana tiene compuestos carcinógenos como el tabaco y supuestamente disminuye la inmunidad, no puede emplearse en los pacientes y tampoco en SIDA por el principio hipocrático "*primum non nocere, deinde curare*"^{40,41}. Se está intentando abogar por el uso de la marihuana sólo en base a "testimonios" de miles de pacientes⁴² y es una hipocresía que aquéllos que defienden el uso de la marihuana por su eficacia en el tratamiento de las náuseas, glaucoma, dolores de cabeza, fatiga o depresión niegan admitir que la preferencia por ésta es debida a su principal efecto, la euforia⁴³. Dentro de este grupo que propugna mantener la prohibición de la marihuana los hay que defienden el empleo de los cannabinoides y de esta manera se evita la inves-

tigación y desarrollo de la marihuana como arma terapéutica y los que también los consideran como una droga y se oponen igualmente a su uso.

Permitir el empleo de la marihuana como medicina sólo en cuidados paliativos

El padre de la medicina de laboratorio en Italia, Giovanni Polli, decía que muy a menudo la mayor parte de la medicina no es más que paliativa y es obvio que el hachís puede ayudar como el sedante más benigno y seguro cuando no hay esperanza de una cura. La prescripción de marihuana para pacientes graves se basa en la compasión por su sufrimiento y porque el uso a corto plazo de este agente está virtualmente libre de daño. Si el único efecto en estos pacientes fuera producir euforia, ¿qué más da?³². Es un hecho constatado que muchos oncólogos sugieren a sus pacientes que fumen marihuana para aliviar las náuseas inducidas por la quimioterapia³⁰ y en este sentido, los sistemas legales deberían actuar con compasión, simpatía y comprensión cuando tratan con miles de pacientes que echan mano del *cannabis* ilegal en un intento de aliviar sus síntomas, pero sin un marco legal, tales decisiones judiciales son controvertidas¹.

Permitir el uso médico de la marihuana en todas las enfermedades que respondan a sus efectos terapéuticos

Una de las mayores ventajas de la marihuana como medicina es su remarcada seguridad porque tiene pocos efectos en las funciones fisiológicas mayores y no existe ningún caso de muerte por sobredosis. Es mucho menos adictiva y sujeta a abuso que muchas medicinas que ahora se emplean como miorrelajantes, hipnóticos y analgésicos. Aunque el fumar *cannabis* produzca un efecto deletéreo sobre los pulmones peor que el tabaco porque contenga más alquitranes y otras partículas, la cantidad que se necesita fumar con fines terapéuticos es mucho menor y si se reconociera como medicina se podría desarrollar una tecnología para la inhalación de los vapores de cannabinoides. La acumulación de evidencia científica en los usos terapéuticos del *cannabis* se ha impedido por legislaciones y problemas burocráticos y financieros que han restringido el uso de los cannabinoides a una sola indicación clínica, como antieméticos en quimioterapia del cáncer⁴⁵ y es verdad que no hay estudios controlados con la marihuana de acuerdo a los estándares requeridos por la FDA, pero se ha investigado tanto muchas veces para intentar probar que es peligrosa y adictiva que se sabe más sobre ella que de muchas medicinas de prescripción habitual³⁰. La

prescripción de marihuana no tiene por qué expandir su abuso porque éste depende de la disposición de las drogas de la calle, no de la de las drogas de prescripción, no hay una epidemia comparable de uso de morfina o meperidina^{30,31}.

Por otra parte, no se puede comparar el dronabinol con la marihuana como antiemético porque en el primero se ajusta muy mal la dosis por la gran latencia de respuesta y la vía oral no es la más indicada en vómitos constantes y graves en tanto que la marihuana es superior en dosificación, eficacia y vía de administración y el precio en comparación con otros antieméticos y estimulantes del apetito es muy inferior^{31,46}. Respecto a los efectos secundarios de la marihuana es una cuestión de valorar riesgos y beneficios y en la mayoría de los casos la balanza se inclinaría hacia su favor³⁰. Es hipócrita prohibir a los médicos prescribir marihuana mientras se les permite usar morfina o meperidina, cuando la diferencia es que con estos opiáceos el margen entre dosis terapéutica y dosis letal es estrecho y con la marihuana no existe riesgo alguno de muerte por sobredosis y es hipócrita también demandar evidencia científica de la eficacia terapéutica si las sensaciones nocivas que experimentan los pacientes son extremadamente difíciles de cuantificar en experimentos controlados. Lo que realmente importa para un tratamiento con este margen de seguridad tan amplio es si un enfermo grave siente alivio como resultado de una intervención, no si un ensayo controlado "prueba" eficacia³².

Hall considera que la compleja tarea de cuantificar los costes sociales y los beneficios de la prohibición o la legalización del consumo de *cannabis* ha llevado a simplificar el debate en evaluar si tiene consecuencias adversas sobre la salud. Esto ha producido una polarización de la opinión sobre la evidencia de sus efectos, desde los que lo consideran más seguro que una aspirina, hasta los que lo valoran como una droga peligrosa y además niegan su valor terapéutico y bloquean los intentos de estudiarlo. Por otro lado, es muy difícil acumular mayor evidencia científica de sus propiedades porque las legislaciones actuales ponen muchos obstáculos a la investigación en este campo. Como consecuencia, una aproximación racional del uso del *cannabis* como medicina se ha convertido en la causa del debate sobre su consumo recreativo, su *status* legal y se ha impedido una adecuada educación sanitaria al respecto⁴⁷.

En este sentido, el planteamiento que da título al debate es el erróneo. El *cannabis* no es una medicina o una droga sino las dos cosas y lo fundamental es desligar el debate de la prescripción médica del debate del uso recreativo. Si esto fuera posible, probablemente no

habría mayor polémica respecto a su uso terapéutico, el *cannabis* ocuparía su lugar en la farmacopea como lo hacen en la actualidad la codeína, las benzodiacepinas o los nuevos antidepresivos.

Bibliografía

1. Morris K. The cannabis remedy-wonder worker or evil weed? *Lancet* 1997;350(9094):1828.
2. Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1996;91:1585-1614.
3. British Medical Association. Therapeutic uses of cannabis. Amsterdam: Harwood Academic, 1997.
4. Robson P. Cannabis as a medicine: time for the phoenix to rise? *Br Med J* 1998;316:1034-1035.
5. English DR, Hulse GK, Milne E, Holman CDJ, Bower CI. Maternal cannabis use and birth weight: a meta-analysis. *Addiction* 1997;92:1553-1560.
6. Hall W, Solowij N. Long-term cannabis use and mental health. *Br J Psychiatry* 1997;171:107-108.
7. Grinspoon L, Balakar JB. The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder: anecdotal evidence and the need for clinical research. *J Psychoactive Drugs* 1998;30:171-177.
8. Pope HG, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA* 1996;275:521-527.
9. Scheier LM, Botvin GJ. Cognitive effects of marijuana. *JAMA* 1996;275:1547.
10. Pope HG, Yurgelun-Todd D. Cognitive effects of marijuana. *JAMA* 1996;275:1547.
11. Fletcher JM, Page JB, Copeland K, Naus MJ et al. Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1051-1057.
12. Negrete JC Cannabis's hidden harm. *Addiction* 1996;91:769-770.
13. Fergusson DM, Horwood LJ. Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction* 1997;92:279-296.
14. Bell R, Weschler H, Johnston LD. Correlates of college student marijuana use: results of a US National Survey *Addiction* 1997;92:571-581.
15. Wickelgren I. Marijuana: harder than thought? *Science* 1997;276:1967-1968.
16. Tanda G, Pontieri FE, Chiara GD. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by μ 1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997;276:2048-2050.
17. Rodríguez de Fonseca F, Carrera MRA, Navarro M, Koob GF, Weiss F. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science* 1997;276:2050-2054.
18. Grinspoon L, Balakar JB. Marijuana addiction. *Science* 1997;277:749.
19. McGregor IS. Marijuana addiction. *Science* 1997;277:749-750.
20. Chiara GD. Marijuana addiction. *Science*. 1997;277:750-751.
21. Rodríguez de Fonseca, Navarro M, Carrera MRA, Koob GF, Weiss F. Marijuana addiction. *Science* 1997;277:751-752.
22. Crowley TJ, MacDonald MJ, Whitmore EA, Mikulich SK. Cannabis dependence, withdrawal and reinforcing effects among adolescents with conduct symptoms and substance use disorders. *Drug Alcohol Depend* 1998;50:27-37.
23. Court JM. Cannabis and brain function. *J Paediatr Child Health* 1998;34:1-5.
24. Wiesbeck GA, Schuckit MA, Kalmin JA, Tipp JE et al. An evaluation of the history of a marijuana withdrawal syndrome in a large population. *Addiction* 1996;91:1469-1478.
25. Moreau de Tours JJ. Du hachisch et de l'alienation mentale. Paris: Masson et Cie.,1845.
26. Longhurst JG. Cannabis and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997;171:584-585.
27. Thomas H. Psychiatric symptoms in cannabis users. *Br J Psychiatry* 1993;163:141-149.
28. Troisi A, Pasini A, Saracco M, Spaletta G. Psychiatric symptoms in male cannabis users not using other illicit drugs. *Addiction* 1998;93:487-492.
29. Burstein S. Marijuana as a medicine. *Nature* 1997;386:320.
30. Grinspoon L, Balakar JB. Marijuana as a medicine: a plea for reconsideration. *JAMA* 1995;273:1875-1876.
31. Grinspoon L, Balakar JB. Marijuana as medicine. *JAMA* 1995;274:1838.
32. Kassirer JP. Federal foolishness and marijuana. *N Engl J Med* 1997;336:336-337.
33. Grotenhermen F. Therapeutic use of cannabis. *Lancet* 1998;351(9104):758-759.
34. Feldman HW, Mandel J. Providing medical marijuana: the importance of cannabis clubs. *J Psychoactive drugs* 1998;30:179-186.
35. Bennetts RW. Marijuana as medicine. *JAMA* 1995;274:1837.
36. DuPont RL. Medicinal marijuana? *N Engl J Med* 1997;336:1184.
37. Kanof PD. Medicinal marijuana? *N Engl J Med* 1997;336:1184.
38. Hensel WA. Medicinal marijuana? *N Engl J Med* 1997;336:1184.
39. Taub A. Medicinal marijuana? *N Engl J Med* 1997;336:1185.
40. Nahas GG, Manger WM. *JAMA* 1995;274:1836-1837.
41. Tashkin DP, Roth MD, Dubinett SM. Medicinal marijuana? *N Engl J Med* 1997;336:1186.
42. Dominó L. Medicinal marijuana? *N Engl J Med* 1997;336:1185.
43. Tilelli JA. Medicinal marijuana? *N Engl J Med* 1997;336:1185.
44. Dorizzi RM. Medicinal marijuana? *N Engl J Med* 1997;336:1185.
45. Warden J. UK experts will speed up work on cannabis. *Br Med J* 1998;316:1333.
46. Lowenthal EA. Marijuana as medicine. *JAMA* 1995;274:1837
47. Hall W. The recent Australian debate about the prohibition on cannabis use. *Addiction* 1997;92:1109-1115.