

Apuntes para una Ciencia del Cannabis

Diego A. Golombek

Universidad Nacional de Quilmes, CONICET
E-mail: dgolombek@unq.edu.ar

Introducción

La ciencia tiene como premisa fundamental el hecho de basarse en evidencias que, en el caso de las ciencias experimentales, se refieren mayoritariamente a experimentos enmarcados dentro del modelo popperiano de *falsabilidad*. Ahora bien: esto se aplica a una entelequia abstracta llamada, justamente, “la ciencia”, y lejos está de poder ajustarse a sus perpetradores, los científicos, o a sus usuarios, los miembros de la sociedad que usufructúan las posibles consecuencias de la investigación científica. Esta disparidad entre una mirada objetiva (“científica”) y aquella necesariamente subjetiva (la de los científicos y el público) se vuelve máxima cuando se trata de temas que poseen implicancias sociales, éticas, políticas o culturales. Efectivamente, entre los diversos sesgos cognitivos que interfieren con una mirada racional sobre los fenómenos de la naturaleza se encuentra

aquel -ciertamente inescapable- de la subjetividad con que observamos o interpretamos hechos que ponen en juego nuestras capacidades sensoriales o epistémicas.

Dentro de estos tópicos que inevitablemente nos obligan a sopesar evidencias, opiniones y creencias se encuentran las investigaciones, el uso y las aplicaciones del *cannabis sp.* y de sus derivados farmacológicos. Si bien es justo decir que el uso recreativo y terapéutico del cannabis posee antecedentes históricos y, desde el punto de vista geográfico y cultural, ampliamente distribuidos, también es cierto que los debates legales sobre sus aplicaciones y efectos son relativamente recientes y nos obligan a recalibrar la balanza de las evidencias y los eventuales acuerdos. De esta manera, el momento actual es ideal para repensar todo el “universo cannabis” desde una perspectiva científica, analizando las pruebas y

Resumen

El uso terapéutico y recreativo del cannabis y de sus productos derivados es conocido desde la antigüedad. En los últimos años se ha intensificado el debate acerca no solo de sus propiedades sino, en particular, de su estatus legal, el cual ha cambiado recientemente en diversos Estados. Sin embargo, las evidencias científicas a favor o en contra de su utilización, así como de eventuales efectos tóxicos a corto o largo plazo, son escasas. Más allá de que las perspectivas de su utilización terapéutica, sobre todo en enfermedades neurológicas como epilepsia refractaria o esclerosis múltiple, son prometedoras y sin duda van en camino de una administración controlada, este artículo de opinión aboga por una mayor incidencia de investigaciones científicas básicas y clínicas que permitan sacar este debate del lado de las consideraciones o prejuicios y lo coloque donde corresponde, del lado de las evidencias y la racionalidad.

Palabras clave: Cannabis - Marihuana - THC - CBD - Investigación científica

NOTES FOR A SCIENCE OF CANNABIS

The therapeutic and recreational use of cannabis and its derived products has been known since ancient times. The debate regarding its properties and legal status, which has recently changed in several states, has grown in recent years. However, scientific evidence for or against its use, as well as for potential toxic effects in the short or long term, is scarce. In spite of the promising perspectives for its therapeutic use, in particular for neurological diseases such as refractory epilepsy or multiple sclerosis, which certainly aim for a controlled administration, this opinion article advocates for a greater incidence of basic and clinical scientific research that may take this debate further away from matters of belief or prejudice and put it where it belongs, together with evidence and rationality.

Keywords: Cannabis - Marijuana - THC - CBD - Scientific research

experimentos realizados y contrastables en laboratorio y en la clínica.

Evidencias anecdóticas no faltan, y son más antiguas que lo cabría imaginar (1): un reciente estudio arqueológico sugiere que los humanos de la edad de piedra en Europa y Asia -incluso de manera independiente- ya utilizaban el cannabis con distintos fines (2). Pero, claro, la ciencia no se nutre de anécdotas.

El cannabis como recopilador de la historia de la farmacología

Podríamos simplificar la historia de la farmacología en unos pocos y simples pasos. Sin duda que el comienzo se refiere al efecto inusual de la ingesta o aplicación de plantas o de sus derivados: allí están los papiros médicos o los tratados griegos y latinos sobre el efecto del *pharmakon*. Es interesante que se tardaron siglos en relacionar estos efectos con algún tipo de efector endógeno: o sea, que algo en el organismo sea capaz de reconocer algún principio activo de esa planta y responder en consecuencia. Hasta aquí, el primer paso: si algo tiene efecto, tiene efecto sobre algo (esto, claro, llevó a la definición del concepto de receptor y el comienzo de la farmacología bioquímica). Pero llegó el segundo quiebre: ¿por qué evolucionamos con receptores destinados a reconocer compuestos exógenos? ¿Se trata de algún tipo de co-evolución entre plantas y animales? Parece ser un mecanismo demasiado específico para una hipótesis tan simplista. De pronto, la idea revolucionaria: tenemos receptores para estas sustancias porque remedan compuestos o mecanismos endógenos. Hecha la hipótesis, hecha la búsqueda, y así fue como aparecieron, a su debido momento, benzodiazepinas, opioides y otras sustancias sintetizadas por el organismo, que activaban los mismos receptores y sistemas de transducción de señales que se venían estudiando en respuesta a compuestos naturales exógenos.

En este sentido, el cannabis cumple a la perfección con este prototipo farmacológico. Durante siglos diversas variedades de cannabis (incluyendo *C. Sativa*, *C. Indica*, *C. Ruderalis*) fueron utilizados de manera terapéutica, ritual y, secundariamente, recreativa. Existen evidencias de preparados farmacéuticos a partir de resina de cannabis realizados en China hace unos 5.000 años, así como su uso en el cercano Oriente en la época medieval y su popularización hacia Occidente a partir de los siglos 17-18 (1). Principalmente se lo utilizó para el tratamiento de fiebre, trastornos intestinales, inflamación y dolor.

Para ser coherentes con esta historia farmacológica, el próximo paso debió ser el aislamiento de los principios activos a partir de extractos de la planta, comenzando por los dos de mayor (y bien ganada) fama: el Δ^9 -tetrahydrocannabinol (D^9 - THC, o THC a secas), responsable de los efectos psicoactivos, y el cannabidiol (CBD), con acciones pleiotrópicas sobre el organismo. La estructura química de ambos cannabinoides es conocida desde la década de 1960. En particular, el cociente de THC/CBD predice el efecto de la sustancia y, a su vez, define las diversas variedades de plantas. Sin embargo, el cannabis

posee más de 100 cannabinoides diferentes, entre otros 500 componentes fitoquímicos bien identificados, aunque su función dista mucho de ser conocida.

Siguiendo nuestra historia, fue necesario identificar a los receptores responsables de los efectos de los cannabinoides, particularmente THC, que resultaron ser receptores de membrana ligados a proteína G y recibieron los muy originales nombres de receptor cannabinoide tipo 1 (CB1) y tipo 2 (CB2), presentes no solo en cerebro sino en múltiples tejidos del organismo. En general se trata de receptores presinápticos que modifican la acción de otros circuitos de neurotransmisores, incluyendo la liberación de dopamina, GABA, glutamato, serotonina, noradrenalina y acetilcolina.

Y aquí viene la pregunta de rigor: ¿a qué responden estos receptores originalmente? ¿Cómo evolucionaron? Esta cuestión llevó al descubrimiento de los endocannabinoides, los ligandos endógenos de los receptores CB. Se trata de moléculas que cumplen todos los preceptos del buen neurotransmisor (síntesis, almacenamiento, liberación, interacción, terminación de la acción, o SALITE, como sabe todo estudiante de farmacología), poseen múltiples blancos y acciones en el cuerpo y están representados por dos moléculas prototípicas: la anandamida y el 2-araquidonil-glicerol (3-5).

Por supuesto, dadas sus múltiples vías de administración, también es mucho lo que se conoce acerca de la farmacocinética de los cannabinoides principales, directamente relacionada con los tiempos, duración y potencia de sus efectos. Esto incluye aspectos toxicológicos, que afirman que el consumo de cannabis, en particular en conjunto con otras sustancias, puede ser nocivo y, en casos extremos, letal (aunque debe decirse que no hay reportes claros de tal letalidad con el consumo exclusivo de cannabis).

En suma: se podría organizar un curso completo de farmacología y psicofarmacología sólo tomando el cannabis y sus principios activos como arquetipos históricos del origen y modo de acción de los fármacos.

Efectos recreativos y terapéuticos

Más allá del fantasma de los efectos recreativos, la discusión actual sobre el cannabis se centra principalmente en sus potenciales efectos terapéuticos (6).

El prototipo central de estos efectos probablemente sea el tratamiento de la epilepsia refractaria (7). Como ya fuera mencionado, el CBD no posee los efectos psicotrópicos atribuidos al THC y, en este sentido, los compuestos ricos en CBD están siendo investigados como fármacos para esta enfermedad, dados sus efectos anti-convulsivantes (que se suman a otros ya descriptos como antiinflamatorios y hasta antitumorales). Efectivamente, existen numerosas evidencias del efecto antiepiléptico del CBD en diversos modelos animales, tanto como monoterapia como en combinación con otros fármacos anticonvulsivantes. El problema es que la evidencia en cuanto a su eficacia clínica en humanos no es tan vasta; una revisión Cochrane registró estudios controlados y randomizados en humanos, identificando (en 2004)

sólo 4 investigaciones dignas de cumplir con tales criterios; asimismo, el beneficio del tratamiento no resultó completamente claro (nuevamente teniendo en cuenta el bajo número de pacientes involucrados), más allá de una adecuada seguridad y eficacia de los fármacos (8). Otros usos, como aquellos relacionados con la esclerosis múltiple (para la cual en varios países se ha aprobado la administración del fármaco Naviximol, de nombre comercial Sativex) o como paliativo en enfermedades crónicas, incluyendo diversos tipos de cáncer (en particular, de los trastornos gástricos asociados a la enfermedad) (9), también poseen evidencias a favor, aunque aún hay mucho camino por recorrer para establecer completamente su eficacia.

Con respecto al uso recreativo, más que ciencia hay estadísticas. Se ha estimado que alrededor del 2,4% de la población mundial consume cannabis en alguna de sus formas de administración, con fines de relajación y bienestar personal¹. Esto representaba, en 2013, unos 181 millones de personas. Estos efectos seguramente se relacionan con la activación de circuitos dopaminérgicos de recompensa, así como con la regulación de los mecanismos del estrés de manera de lograr un estado relativamente ansiolítico (10). Asimismo, podrían mencionarse como efectos secundarios aquellos relacionados con la cognición y la memoria, y los que afectan las sensaciones de hambre y saciedad. Quizá lo más importante de las frases anteriores sea la mención de “seguramente”, que apunta a una falta de evidencias sólidas en estas cuestiones.

Por otro lado, es posible relacionar ambos usos del cannabis en el sentido de que la desregulación del sistema de endocannabinoides ha sido reportada como parte de la base de algunos trastornos neuropsiquiátricos y sus consecuencias, incluyendo las adicciones a otros fármacos. En este sentido, los mecanismos cerebrales de estrés y recompensa ligados tanto a cannabinoides endógenos como a su administración farmacológica podrían constituir un eslabón en común entre los usos terapéuticos y recreativos del cannabis y sus derivados (11).

Conclusiones: más ciencia y menos folclore

Ya fue mencionado que el cannabis y sus derivados han sido utilizados durante siglos, e incluso milenios, tanto con fines terapéuticos como recreativos o rituales. Como con todo fármaco con efectos psicotrópicos (con la notable excepción del alcohol), su estatus legal ha sido objeto de importantes polémicas a lo largo de la historia y de la geografía. La novedad es la discusión que se ha generado a nivel mundial con respecto a los cambios necesarios en las leyes que proponen diversos estándares de legalización de su uso, lo cual viene acompañado tan-

to de variedades de la planta con niveles diferenciales de THC y de derivados sintéticos en los que se puede controlar la tasa de THC/CBD presente. Esto hace urgente un debate racional sobre su utilización, incluyendo evidencia realmente acreditable sobre potenciales efectos adversos. En este sentido, los avances recientes respecto del sistema de endocannabinoides (tanto a nivel de sistema nervioso central como de la periferia) (12) nos ponen en la situación ideal para poder comprender los mecanismos íntimos que subyacen a los efectos de las sustancias naturales o sintéticas más ampliamente distribuidas.

Lo que es seguro es que el uso folclórico de cannabis como agente terapéutico no es una buena noticia, dada la multiplicidad de agentes activos que forman parte de la planta, algunos de los cuales pueden hasta tener un efecto antagónico (por ejemplo, se han aislado sustancias con propiedades anti- o pro-psicóticas en preparados de *C. sativa*, lo cual implica un cuidado especial a tener en cuenta respecto del consumo de marihuana en pacientes con propensión a síntomas psiquiátricos específicos) (13-14). En particular, el uso terapéutico del cannabis requiere del aislamiento de sus componentes esenciales y de la investigación exhaustiva de sus propiedades farmacológicas. Es cierto que los resultados obtenidos en los relativamente pocos ensayos clínicos indican que su uso, y en particular de aquellas preparaciones enriquecidas en cannabidiol son esperanzadores en cuanto a los beneficios de su administración en patologías específicas, pero existe un vacío de información con respecto a cuestiones como las fuentes de las que se obtienen los preparados, el potencial de abuso de éstas y otras sustancias y la seguridad a largo plazo. Uno de los problemas a enfrentar es que la investigación científica acerca del cannabis, tanto en lo que se refiere a sus productos naturales como, en menor medida, los preparados sintéticos, se enfrenta a numerosos escollos legales y administrativos; paradójicamente, a veces representan más obstáculos que los hallados para realizar pruebas de laboratorio con drogas de abuso con reconocidos efectos tóxicos y neurodegenerativos.

La ciencia, en cierta forma, es ponerle números al sentido común. Pero la diferencia radica en el método y la racionalidad para llegar a poner esos números. Hasta que no apliquemos esa ciencia al cannabis con numerosos estudios clínicos y de laboratorio diseñados y analizados con la mayor rigurosidad y nos basemos en opiniones, anécdotas o prejuicios, todo lo que haremos será soplar en el viento. O aspirar en el viento, para el caso.

Declaración de conflicto de intereses

El autor no declara conflictos de intereses ■

¹ WHO (World Health Organization). 2016. *Management of Substance Abuse*. Geneva: World Health Organ. http://www.who.int/substance_abuse/en/.

Referencias bibliográficas

1. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr* 2006, 28:153-157.
2. Long T, Wagner M, Dieter D, Christian Leipe C, Tarasov PE. Cannabis in Eurasia: origin of human use and Bronze Age trans-continental connections. *Veget Hist Archaeobotany* 2016, 25:1-14.
3. Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: Pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. *Physiol Rev*. 2016, 96: 1593-1659.
4. Ronan PJ, Wongngamnit N, Beresford TP. Molecular mechanisms of Cannabis signaling in the brain. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016, 137:123-147.
5. Kaur R, Ambwani SR, Singh S. Endocannabinoid system: A multi-facet therapeutic target. *Curr Clin Pharmacol*. 2016,11:110-117.
6. Anthony JC, Lopez-Quintero C, Alshaarawy O. Cannabis epidemiology: A selective review. *Curr Pharm Des*. 2016, en prensa.
7. Reddy DS, Golub V. The pharmacological basis of cannabis therapy for epilepsy. *J. Pharmacol. Exp. Therap*. 2016, 357:45-55.
8. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004, Issue 3: Art.#CD009270.
9. Birdsall SM, Birdsall TC, Tims LA. The use of medical marijuana in cancer. *Curr Oncol Rep*. 2016, 18:40.
10. Volkow ND, Hampson AJ, Baler R. Don't worry, be happy: Endocannabinoids and cannabis at the intersection of stress and reward. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2017, 57:2.1-2.23 (versión online, acceso en Septiembre 2016).
11. Fasinu PS, Phillips S, ElSohly MA, Walker LA. Current status and prospects for cannabidiol preparations as new therapeutic agents. *Pharmacotherapy* 2016, 36:781-796.
12. Weinstein A, Livny-Ezer A, Weizman A. Brain imaging studies on the cognitive, pharmacological and neurobiological effects of cannabis in humans: Evidence from studies of adult users. *Curr Pharm Des.*, 2016, en prensa.
13. Fakhoury M. Could cannabidiol be used as an alternative to antipsychotics? *J Psychiatr Res*. 2016, 80:14-21.
14. Sherif M, Radhakrishnan R, D'Souza DC, Ranganathan M. Human laboratory studies on cannabinoids and psychosis. *Biol Psychiatry*. 2016, 79:526-538.