

La era del cannabis medicinal: un enorme potencial terapéutico dentro de la Unión Europea

El cannabis, más popularmente conocido como marihuana, se ha venido usando desde la antigüedad en contextos rituales por su efecto psicoactivo. En nuestros días, su uso es más recreativo, debido a su alto contenido en cannabinoides. De hecho, en la actualidad sigue apareciendo en la Convención Única de Estupefacientes de 1961 de las Naciones Unidas, ratificada por España en 1966.



FRAN FERNÁNDEZ CAMPOS
DOCTOR EN FARMACIA
Y DIRECTOR DE
I+D DE LABIANA
PHARMACEUTICALS

Sin embargo, desde entonces, diversos países han sido más permisivos en cuanto a su uso lúdico. Holanda, por ejemplo, en la década de 1970, intentando separar las “drogas duras” de las “drogas blandas”, adjudicó licencias para la venta de cannabis a los conocidos como Coffee Shops. En Uruguay, por su parte, se permite el consumo desde 2012, mientras que en algunos estados de EEUU se permite desde 2014, en Canadá desde 2018 y en Suiza desde 2023. Y los datos de consumo son llamativos ya que, según el European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), se estima que en Europa más del 27% de los adultos, entre 15 y 64 años, han consumido cannabis alguna vez en su vida, en la gran mayoría por inhalación junto con tabaco.

Pero, al margen de este uso más recreativo, cada día existe mayor evidencia científica respecto al potencial medicinal del cannabis, lo que ha llevado a las Naciones Unidas a su reclasificación, eliminándolo del anexo IV del listado de estupefacientes. Además, el número de artículos listados en PubMed sobre cannabinoides crece exponencialmente cada año, especialmente desde el año 2000, contabilizándose más de 34.000 artículos científicos disponibles en esta base de datos sobre estos compuestos y su posible efecto terapéutico.

Cannabinoides y el sistema endocannabinoide

En el cannabis se han descrito más de 500 compuestos químicos diferentes dentro

de diversas familias: terpenos, alcaloides, flavonoides, polifenoles y cannabinoides. Y, dentro de este último grupo, hasta 125 cannabinoides diferentes, que pueden agruparse, a su vez, en otras once subclases diferentes según su similitud estructural: cannabicromeno (CBC), cannabidiol (CBD), cannabielsoina (CBE), canabigerol (CBG), cannabicitrol (CBL), cannabinol (CBN), cannabinodiol (CBND), cannabitriol (CBT), delta-8-trans-tetrahidrocannabinol (D8-THC), delta-9-trans-tetrahidrocannabinol (D9-THC), y miscelánea. Los compuestos más estudiados hasta ahora han sido principalmente dos: los populares THC (D9-THC) y CBD.

¿Pero de dónde viene su uso medicinal? El efecto terapéutico de los cannabinoides se debe principalmente a su interacción con los receptores del sistema endocannabinoide (CB1 y CB2), aunque también se ha observado que pueden interactuar con otro tipo de receptores (como TRPV1, canales de sodio voltaje-dependiente, receptores de la familia PPAR).

Precisamente, los receptores endocannabinoides están ligados a la proteína G y poseen una actividad moduladora de la actividad de otros sistemas de receptores, por lo que presentan una gran diversidad de funciones. Se pueden encontrar a nivel pre y postsináptico y en interneuronas. Por ejemplo, el receptor CB1 se encuentra en diferentes regiones cerebrales, como el córtex, hipotálamo, ganglios basales y cerebelo. Por tanto, está involucrado en aspectos motores, respuesta emocional, motivacional y memoria, entre otras. A nivel periférico se expresa en el tejido adiposo, hígado, páncreas, tracto gastrointestinal, sistema reproductor, corazón y músculo esquelético. Los receptores CB2 se encuentran en menor proporción que los CB1 en el

sistema nervioso central, principalmente en la microglía y a nivel vascular. Parece ser un aspecto inducible en determinadas condiciones y, por tanto, relacionado con alteraciones psico-neurológicas. Por su parte, a nivel extra-cerebral, se pueden encontrar en células del sistema inmune.

Los efectos de la interacción de los fitocannabinoides con estos receptores tampoco son fáciles de discernir. Por ejemplo, el THC es un agonista parcial de receptores CB1, por lo que puede actuar como agonista, produciendo una activación parcial del receptor, pero también puede actuar como antagonista cuando compite con agonistas endógenos. Por otro lado, el CBD es un antagonista alostérico de los receptores de CB1 y CB2.

De este amplio abanico de localizaciones, sistemas y modulaciones, se deduce el enorme potencial que tienen los cannabinoides para la modulación de diversas funciones corporales, siendo útil para tratar diversas patologías.

Posibilidades terapéuticas

A día de hoy ya existen productos en el mercado a base de cannabinoides, de origen natural o sintético. Por ejemplo, el Marinol® y Syndros® contienen dronabinol (D9-THC sintético) y fueron aprobados por la FDA para la estimulación del apetito en casos de anorexia asociada al SIDA y como antiemético en los tratamientos con quimioterapia. Cesamet® contiene nabilona, un derivado sintético del D9-THC, indicado por la FDA como tratamiento de segunda línea de las náuseas inducidas por la quimioterapia. Epidiolex®, por su parte, es una solución oral de CBD, autorizado por la AEMPS para el tratamiento de crisis epilépticas asociadas al Síndrome de Lennox-Gas-



Ingeniería de vanguardia para entorno de sala limpia

**Especialistas en conceptualización y diseño
Ejecución integral de instalaciones críticas
Equipo de montaje propio**

www.steengipharm.com



Arquitectura de sala limpia

**+70 productos propios
Centro de producción y departamento de
I+D en Barcelona**

www.sich-cleanrooms.com



taut, Síndrome de Dravet o en esclerosis tuberosa en niños a partir de dos años de edad. Por otro lado, Sativex® es un spray bucal, con igual proporción de D9-THC y CBD de origen natural, indicado para aliviar los síntomas de espasticidad en esclerosis múltiple.

A parte de estos medicamentos, que ya están disponibles en el mercado, las posibles indicaciones terapéuticas de los cannabinoides son enormes. Entre otras, la EMA ha concedido la designación de medicamento huérfano para el CBD a diversas empresas, como a la empresa GW Pharma para el tratamiento de asfixia perinatal, síndrome de West y tratamiento de glioma; a Jazz Pharmaceuticals para el tratamiento de epilepsia mioclónica-atónica; a QbD Flanders para el tratamiento de Síndrome X frágil y para el Síndrome de selección de 22q11.2; o a Salzman Group para la prevención del rechazo en el trasplante de órgano sólido.

Si se consulta la base de datos de ensayos clínicos de la FDA y la EMA, se puede constatar cómo se trabaja en el efecto de los cannabinoides para el tratamiento del Síndrome de Sturge-Weber, trastorno obsesivo-compulsivo, distintas fobias, síndrome bipolar, alcoholismo, dolor menstrual, fibromialgia o esquizofrenia, entre otras. Además, si se consulta la literatura científica, existen más opciones terapéuticas, como por ejemplo, antiinflamatorio, analgésico (para dolor neuropático, dolor crónico y dolor asociado a cáncer), antioxidante, antipruriginoso, broncodilatador, antiespasmódico, regulador de la actividad espermática, incontinencia y urgencia miccional, tratamiento del Parkinson y Alzheimer, insomnio, estrés, psoriasis, atopia, etc.

Regulación a nivel europeo

Este gran potencial terapéutico ha hecho que las agencias reguladoras del medicamento actúen para facilitar el desarrollo de nuevos productos para el tratamiento de todas estas patologías.

Un caso particular es la opción de la clasificación del CBD como un complemento alimenticio. La Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) considera este compuesto como un “novel food”, sin embargo, no está permitido incorporarlo en complementos alimenticios, a la espera de la evaluación de su seguridad por parte de este organismo. Desde este punto de vista, existe un aparente “vacío legal” que ha hecho proliferar multitud de tiendas que permiten comprar aceites de CBD y otros productos para administración oral (chicles, caramelos, etc), con diversas concentraciones y sin control por parte de las autoridades sanitarias.

En el ámbito de los medicamentos, la EMA ha publicado varios documentos relacionados con el cannabis. En este sentido, está disponible un borrador de monografía de farmacopea europea de flor de cannabis teniendo en cuenta tres posibles variedades: tipo THC, tipo CBD y tipo mixto THC/CBD.

El Comité de Productos Médicos de base Vegetal de la EMA (HMPC) publicó también en 2021 un glosario de términos y definiciones de los medicamentos a base de cannabis con el fin de unificar la terminología empleada dentro del contexto cannábico (qué se considera un extracto estandarizado, un extracto cuantificado, tinturas, extractos blandos, etc.).

Este mismo organismo ha publicado en 2023 un texto solicitando contribuciones cien-

tíficas respecto al uso de cannabis por parte de la industria farmacéutica, profesionales sanitarios, asociaciones de pacientes y consumidores, entre otros. De esta manera, se pretende implantar un uso bien establecido y un uso tradicional en los casos de evidencia superior a 10 y 15 años de uso, respectivamente, que avale su seguridad y eficacia.

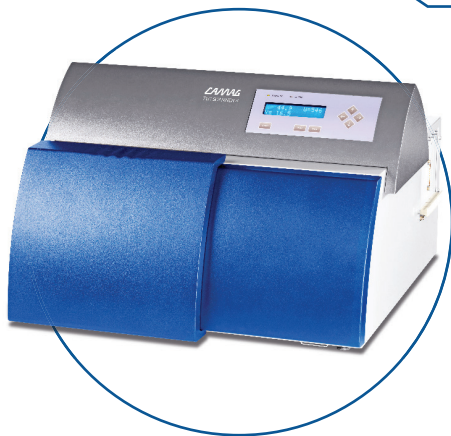
Esto facilitará el registro de medicamentos para las indicaciones establecidas y los pacientes podrán beneficiarse lo antes posible de la disponibilidad de este tipo de medicamentos en el mercado. A la espera de esta consideración de un uso bien establecido o un uso tradicional, la HMPC ha publicado también en 2023 un documento de preguntas y respuestas con la intención de esclarecer los requisitos regulatorios para el registro de medicamentos en base a cannabis. De hecho, la EMA ya tiene un marco legal establecido para el registro de medicamentos a base de plantas medicinales, como la guía de calidad, una guía para la elaboración del Drug Master File (DMF) de plantas y una guía de especificaciones para este tipo de productos.

Por tanto, el gran potencial terapéutico del sistema endocannabinoide, a través del compuesto procedente del cannabis o derivados sintéticos, abre un amplio abanico de posibilidades terapéuticas. Las empresas farmacéuticas y los organismos investigadores son conscientes de este enorme potencial y la EMA parece acompañar a estas organizaciones para el beneficio de los pacientes. De este modo, hemos entrado en la era del cannabis medicinal y, quizás, esto sirva para abrir el camino a la despenalización de otras drogas con potencial terapéutico en otros ámbitos ●



HPTLC para el análisis de cannabinoides

CAMMAG®



Cuantificación de tetrahidrocannabinol en Cannabis sativa

- Análisis Reproducibles y Precisos
- Resultados Cuantitativos y Cualitativos
- Automatización del Proceso de Análisis
- Acoplamiento a otras técnicas de análisis



Madrid
+34 916 611 717
madrid@iberfluid.com

Barcelona
+34 933 333 600
iberfluid@iberfluid.com

Bilbao
+34 946 715 012
nor@iberfluid.com

Sevilla
+34 955 452 780
sevilla@iberfluid.com

Portugal
+351 210 993 616
portugal@iberfluid.com