

Cánnabis, cannabinoides y glaucoma: ¿cuánto ruido y cuántas nueces?^a

Cannabis, cannabinoids and glaucoma: how much ado about how much a thing?

Eduardo López Briz*, Belén López Salvador**, Miguel Ángel Almela Quilis**

* Servicio de Farmacia. HUP La Fe. Valencia (España). CASP España.

** Servicio de Oftalmología. Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva (Valencia)

Recibido: 27/02/2017 · Aceptado: 03/03/2017.

REFERENCIA

Novak GD (2016). **Cannabinoids for treatment of glaucoma**. *Curr Opin Ophthalmol* 27:146-50.

RESUMEN

La reivindicación de los usos médicos del cánnabis ha sido objeto en los últimos años de una atención creciente. La causa haya tal vez que buscarla, entre otras causas, en el conocimiento a través de las revistas biomédicas de mayor impacto de la actividad legislativa en EEUU, donde la normativa de más de 20 estados y territorios admite su utilización médica de manera legal (Hill, 2015; Wallace, 2016).

Ante esta situación, Novak decidió revisar la eficacia, seguridad y uso terapéutico del cánnabis en el tratamiento del glaucoma en el artículo que se comenta (Novak, 2016).

Desde que en 1971 se evaluara el efecto sobre la presión intraocular (PIO) en voluntarios sanos de la marihuana fumada (descenso del 30%), otros estudios vinieron a confirmar los resultados (descensos de 22-28 mm Hg), que se reprodujeron cuando se administró la sustancia por vía oral. Por vía tópica oftálmica las cosas son algo diferentes, ya que la aplicación de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) a voluntarios no se tradujo en modificaciones de la PIO, lo que parece ser debido a la liposolubilidad del principio activo y su baja biodisponibilidad por esta vía. Por vía intravenosa, la administración de Δ^9 -THC o Δ^8 -THC a voluntarios sanos se tradujo también en descensos sustanciales de la PIO, que fueron mucho más modestos con cannabinol o cannabidiol. Algunos cannabinoides sintéticos administrados por vía oral mostraron también una actividad similar a la descrita previamente, pero los efectos fueron diferentes según su estructura.

^a Este artículo quiere formar parte de una serie que se inició con uno anterior acerca del posible papel terapéutico de los alucinógenos (López Briz E. *Rev Esp Drogodependencias* 2015; 4:71-76), y en la que se intentará revisar la cara menos conocida de las sustancias que habitualmente calificamos como “drogas de abuso”.

— Correspondencia a: _____
Eduardo López Briz
Email: lopez_edubri@gva.es



Las posiciones de los diversos organismos oficiales al respecto y su evolución a lo largo del tiempo han sido generalmente negativas. A pesar de que en 1999 el Instituto de Medicina (IOM) desaconsejaba el uso de marihuana en glaucoma porque los datos no soportaban la indicación y porque a dosis “terapéuticas” producía taquicardia, hipotensión y efectos subjetivos, mostraba su esperanza de que apareciera un cannabinoide con mayor duración de acción y menor psicoactividad. La Sociedad Oftalmológica Canadiense, por su parte, coincidía en 1998 con los argumentos del IOM y añadía como inconveniente la corta duración de acción de los efectos y la falta de evidencias acerca de la modificación del curso de la enfermedad. Con estos criterios coincidían también básicamente la *American Glaucoma Society* en 2010 y la Academia Americana de Oftalmología en 2014. Una revisión sistemática publicada en JAMA en 2015 incluyó únicamente un pequeño ensayo clínico cruzado de cannabinoides sublinguales en glaucoma que no encontró diferencias en las PIO entre el grupo de intervención y el grupo placebo.

Hasta la fecha, únicamente dos cannabinoides han sido aprobados para su uso clínico por la FDA: dronabinol para el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a quimioterapia y para la anorexia en enfermos de SIDA, y nabilona para la primera de las indicaciones antes mencionadas.

De acuerdo con lo calculado por Novack, el coste de la marihuana en el tratamiento del glaucoma se acercaría a los 690 \$ por mes (unos 650 €) según los precios actuales del producto en lugares comerciales de internet (15 \$/g) y a una dosis diaria de 3 cigarrillos de 0,5 g cada uno, precio que sobrepasaría ampliamente el de los tratamientos más habituales dado que la marihuana no se encuentra cubierta por la mayor parte de las aseguradoras médicas.

Novack concluye el artículo señalando que nuestro conocimiento sobre la farmacología de la marihuana en el glaucoma no ha cambiado sustancialmente en los últimos 40 años, pero lo que sí ha cambiado es la potencia de los preparados (que se ha multiplicado por 5-6) y la disponibilidad del producto en EEUU, lo que obliga al clínico a ser conocedor de los distintos aspectos del mismo.

COMENTARIO

Uno de los argumentos más recurrentemente utilizados por los partidarios de la despenalización y liberalización de la utilización de cánnabis es su posible papel en el tratamiento de un número variable (y creciente) de enfermedades (Escocotado, 2000; Small, 2017)¹. Sin entrar a valorar otras cuestiones también argumentadas relativas a la libertad de los individuos y al agravio comparativo con lo que algunos llaman “drogas legales” (tabaco, alcohol, medicamentos psicoactivos), intentar aprovechar el potencial terapéutico de una sustancia fumada, con todo lo que ello supone, nos retrotrae al absurdo clínico decimonónico de utilizar cigarrillos de estramonio para el tratamiento del asma, que ya fueron suprimidos de la 7ª edición de la Farmacopea Española en 1905 (Anónimo, 1905).

La revisión de Novack se aproxima al uso terapéutico del cánnabis y cannabinoides en el glaucoma pero de manera un tanto tangencial, fallida e incompleta.

El glaucoma es un término que engloba una multiplicidad de trastornos oculares que tienen en común una neuropatía óptica característica que origina defectos en el campo visual, y que comúnmente se asocia con aumento de la PIO,

¹ Escribiendo este artículo, ha aparecido en los medios de comunicación la propuesta no de ley del portavoz de Ciudadanos en el Congreso de los Diputados acerca de la regulación del uso médico de los derivados del cánnabis (ABC, edición impresa, 21-2-2017).



lo que produce pérdidas de visión irreversibles (Jampel, 2010). Se trata de la segunda causa más frecuente de ceguera en el mundo (Jiménez-Benito et al., 2006) y se calcula que afectará a más de 80 millones de personas en 2020, causando de 6 a 8 millones de ceguerras bilaterales (Quigley & Broman, 2006). El único factor de riesgo modificable conocido para prevenir el progreso de la enfermedad es la disminución de la PIO, por lo que el tratamiento se basa inicialmente en la utilización de medicamentos capaces de producir este efecto, disminuyendo la producción de humor acuoso o aumentando su drenaje (Panahi et al., 2017). Entre estos medicamentos se encuentran análogos de prostaglandina, antagonistas β -adrenérgicos, agonistas α -adrenérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica o agonistas colinomiméticos. Si estas medidas no se manifiestan eficaces es necesario recurrir al láser o a la cirugía (Allingham, 2011). Como acertadamente recoge Novak en su revisión, los efectos hipotensores genéricos de la marihuana podrían disminuir la PIO, aunque el mecanismo de acción no está claro, y éste podría residir más bien en la disminución de la formación de humor acuoso por medio de los receptores cannabinoides del cuerpo ciliar (Sun et al., 2015). Sin embargo, esta disminución es de corta duración (3-4 h) y obligaría a la administración 6-8 veces al día.

La existencia en la retina de un sistema cannabinoide funcional incluye la presencia en ella de endocannabinoides (anandamida, 2-araquidonilglicerol) y del sistema enzimático necesario para su síntesis y metabolismo, así como de receptores específicos (Kokona et al., 2016; Panahi et al., 2017; Pinar-Sueiro et al., 2011), cuyo papel exacto se desconoce. Sin embargo, ello ofrece un interesante campo de investigación para su aplicación en las enfermedades retinianas isquémicas o como neuroprotectores oftalmológicos (Kokona et al., 2016).

Una revisión reciente, notablemente más amplia que la de Novack, recoge 9 estudios con cánnabis en los que se determinó su efecto sobre la PIO (Panahi et al., 2017). En 4 de ellos se utilizó fumado, en uno intravenoso, en 3 oral o sublingual y en otro más tópico. En 6 se aplicó sobre pacientes glaucomatosos y en los otros 3 se trató de voluntarios sanos. En todos ellos se produjo descenso más o menos apreciable de la PIO, dependiendo de la dosis.

Pero estas prometedoras propiedades vienen acompañadas, en la otra cara de la moneda, por algunos inconvenientes, principalmente relacionados con los conocidos efectos del cánnabis sobre la esfera psíquica. Aunque el uso aislado de la sustancia no es capaz de crear adicción, su utilización diaria, incluso de manera terapéutica, sí puede provocar que se desarrolle ésta (Sun et al., 2015). A ello viene a añadirse la tolerancia tras uso prolongado, con pérdida de los efectos sobre la PIO, tal vez por una regulación “a la baja” de los receptores cannabinoides (Small, 2017).

Además, los inconvenientes de la inhalación por combustión son inaceptables; no hace falta aclarar los evidentes y claros perjuicios que sobre el sistema broncopulmonar producen los derivados de dicha combustión, desde el EPOC hasta carcinomas de pulmón.

Bastaría una posología tan desfavorable (6-8 veces al día) para eliminar a este principio activo como candidato a posible tratamiento para el glaucoma. Recordemos que ésta es una enfermedad crónica e indolora en la que el incumplimiento tanto voluntario como involuntario ronda cifras muy altas (5-80%) y las bajas de persistencia del tratamiento se cifran entre el 19-33% (Dasgupta et al., 2002). Los fármacos de larga duración de acción (24 h) se prefieren a los de acción corta (8 h-12 h), ya que estabilizan la PIO durante largos periodos (48-72 h), prestando protección ante posibles olvidos/retrasos. Actualmente los fármacos de primera línea se aplican una sola vez al día (análogos de las prostaglandinas).



Aparte de los conocidos efectos locales como la hiperemia conjuntival, midriasis, quemosis u opacificación corneal grave, también pueden afectarse otros aspectos en el área oftálmica como diplopía, fotofobia, nistagmo y blefarospasmo (Pinar-Sueiro et al., 2011). Se ha postulado también que el efecto hipotensor sistémico de altas dosis de marihuana podría ocasionar una hipoperfusión del nervio óptico (flujo sanguíneo ocular = presión de perfusión ocular/resistencia; presión de perfusión = tensión arterial media - PIO), de consecuencias imprevisibles (Sun et al., 2015).

Los cannabinoides no cumplen por tanto ninguno de los requisitos para ser un buen fármaco en el glaucoma: carecen de seguridad sistémica, no son activos ni bien tolerados por vía tópica, la posología es muy desfavorable y el descenso tensional es variable según la vía de administración.

Toda este caudal de información relativo a la utilización de cánnabis en glaucoma se ha visto reflejado en la legislación estadounidense, que incluye esta indicación en 20 de los 24 estados en los que el uso médico de la marihuana se encuentra autorizado (Hill, 2015), lo que indujo, como ya se ha mencionado, a que tanto la *American Academy of Ophthalmology* (American Academy of Ophthalmology, 2014) como la *American Society of Glaucoma* (Jampel, 2010) publicaran un posicionamiento acerca de la cuestión que es básicamente coincidente en dar una opinión negativa acerca del uso de la marihuana a largo plazo en esta patología, justificándola tanto en la ausencia de evidencias de peso de eficacia en comparación con los tratamientos médicos o quirúrgicos disponibles como en sus efectos colaterales y su corto tiempo de acción.

La polémica, como hemos visto, no ha hecho más que empezar y seguramente nos seguirá acompañando en los próximos años. No es necesario recordar por obvio el volumen de dinero que está en juego con

el cultivo, distribución y venta del cánnabis y sus derivados (resina, aceite, etc.) ni la rentabilidad política que algunos partidos políticos pueden sacar del tema. Pero como profesionales de la salud debemos asumir como principio fundamental que “si nuestras ideas no provienen de evidencias verificables, no son ideas fiables” (C. Savastano).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allingham, RR. *Shields Textbook of glaucoma*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

American Academy of Ophthalmology (2014). American Academy of Ophthalmology reiterates position that marijuana is not proven treatment for glaucoma. Disponible en <https://www.aao.org/newsroom/news-releases/detail/american-academy-of-ophthalmology-reiterates-posit> (acceso feb 2017)

Anónimo (1905). Materiales y preparaciones farmacéuticas incluidos en la sexta edición (1884) de este libro oficial que han sido suprimidos en la séptima (1905). *La Farmacia Española*, 27(30): 465-71.

Dasgupta, S.; Oates, V.; Bookhart, B.K.; Vaziri, B.; Schwartz, G.F.; Mozaffari, E. (2002). *Am J Manag Care*, 8(suppl):S255-61.

Escotado, A. (2000). *Historia general de las drogas*. 3ª ed. Madrid: Espasa.

Hill, K.P. (2015). Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems. A clinical review. *JAMA*, 313:2474-83.



Jampel, H. (2010). American Glaucoma Society position statement: Marijuana and the treatment of glaucoma. *J Glaucoma*, 19: 75-6.

Jiménez-Benito, J.; Olea-Cascón, J; Gordon-Bolaños, C.; García-Ben, E.; Gajate-Paniagua, N.; Alonso-Vargas, I. (2006). Epidemiología mundial de la ceguera y de la baja visión, causas y estrategias para su erradicación. 82 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología (La Coruña). Disponible en <http://www.oftalmo.com/studium/studium2008/stud08-4/08d-02.htm> (acceso febrero de 2017).

Kokona, D.; Georgiou, P.C.; Kounenidakis, M.; Kiagiadaki, F. and Thermos, K. (2016). Endogenous and synthetic cannabinoids as therapeutics in retinal disease. *Neural Plast*, 2016: 8373020.

Novak, G.D. (2016). Cannabinoids for treatment of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*, 27:146-50.

Panahi, Y.; Manayi, A.; Nikan, M. and Vazirian, M. (2017). The arguments for and against cannabinoids application in glaucomatous retinopathy. *Biomed Pharmacother*, 86: 620-7.

Pinar-Sueiro, S.; Rodríguez-Puertas, R. and Vecino, E. (2011). Aplicaciones de los cannabinoides en glaucoma. *Arch Soc Esp Ophthalmol*, 86: 16-23.

Quigley, H.A. and Broman, A.T. (2006). The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*, 90: 262-7.

Small, E. (2017). *Cannabis: a complete guide*. Boca Raton: Taylor & Francis.

Sun, X.; Xu, C.S.; Chadha, N.; Chen, A. and Liu, J. (2015). Marijuana for glaucoma:

a recipe for disaster or treatment? *Yale J Biol Med*, 88: 265-9.

Wallace, A. (2016). Where is weed legal? Map of U.S. marijuana laws by state. Disponible en <http://www.thecannabist.co/2016/10/14/legal-marijuana-laws-by-state-map-united-states/62772/> (acceso febrero 2017).