
Revisión

KRANION 2004;4:15-18

Posibilidades terapéuticas del *Cannabis* en la migraña

R. DORADO TAQUIGUCHI

RESUMEN

La escasa difusión del uso del *Cannabis* como medio terapéutico alternativo en la migraña condiciona las posibilidades del especialista. Hay evidencias históricas, etnobotánicas y bioquímicas de peso para sustentar un cierto optimismo con el futuro que depara el uso de cannabinoides como respuesta eficaz a los requerimientos de pacientes con migraña.

La revisión de Ethan Russo y sus aportaciones, junto a la de otros autores, aclaran los mecanismos de acción de los cannabinoides en la migraña, argumentan la especificidad del papel de los receptores para cannabinoides CB1 y CB2 y comentan el papel de la marihuana en su relación con la modulación de receptores serotoninérgicos, inhibición del CGRP y sus propiedades antiinflamatorias.

Palabras clave: *Cannabis*. Cannabinoides. Migraña. Serotonina. THC.

SUMMARY

The scarce diffusion of the use of *Cannabis* as an alternative therapeutic agent for migraine opens new possibilities for the specialist. There are historical, ethnobotanical and biochemical evidences to support a certain optimism regarding the future that the use of *Cannabis* will provide as an efficient answer to the requirements of migraine patients.

The review of Ethan Russo and his contributions, together with other authors, clarify the mechanisms of action of cannabinoids on migraine, discuss the specificity of the role of the receptors for cannabinoids CB1 y CB2 and the role of marijuana concerning the modulation of serotoninergic receptors, inhibition of CGRP, and their anti-inflammatory properties.

Key words: *Cannabis*. Cannabinoids. Migraine. Serotonin. THC.

INTRODUCCIÓN

El uso terapéutico del *Cannabis* suscita, a la vez, curiosidad y controversia. Las referencias sobre su utilización en el tratamiento de las cefaleas, en concreto en la migraña, son muy escasas o anecdóticas. Por lo tanto, los fundamentos para sustentar criterios definidos a favor o en contra no están del todo establecidos.

HISTORIA

El *Cannabis* se ha utilizado con diversos fines terapéuticos desde la antigüedad. En los últimos tiempos, algunos sectores médicos y sociales de diversos países, incluyendo España, vienen solicitando la autorización para su uso en terapéutica. Sin embargo, el desconocimiento, o la por ahora escasa difusión de las propiedades terapéuticas del *Cannabis* en la migraña, no deberían ser un impedimento para abrir una puerta a opciones que permitan ampliar el arsenal del especialista y le proporcionen nuevas posibilidades para el diseño de estrategias de tratamiento, bien como complemento o como una alternativa eficaz sustitutiva.

La exhaustiva revisión sobre el tema realizada por Ethan Russo¹ contempla el uso del *Cannabis* en el tratamiento de la migraña con una perspectiva histórica y abordando su espectro de acción desde el punto de vista bioquímico. Así, por ejemplo, indica que las cefaleas se trataron con *Cannabis* en las milenarias culturas china, india, egipcia, asiria, griega y romana, extendiéndose a Occidente desde el renacimiento, cuando, administradas en forma de tintura, se le atribuyeron propiedades analgésicas, antiinflamatorias y ansiolíticas, entre otras.

La primera referencia en el tratamiento de la migraña con tintura de *Cannabis* data del año 1843, cuando Clendinning la administró a 18 pacientes, 3 de los cuales padecían migraña, con tan buenos resultados que pudo sustituir a la morfina.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DEL CANNABIS

Se han descrito hasta 60 cannabinoides diferentes, siendo los más abundantes: tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol y cannabinol (Fig. 1). Además de los cannabinoides, la planta del *Cannabis* contiene otros componentes, como los flavonoides, de los que

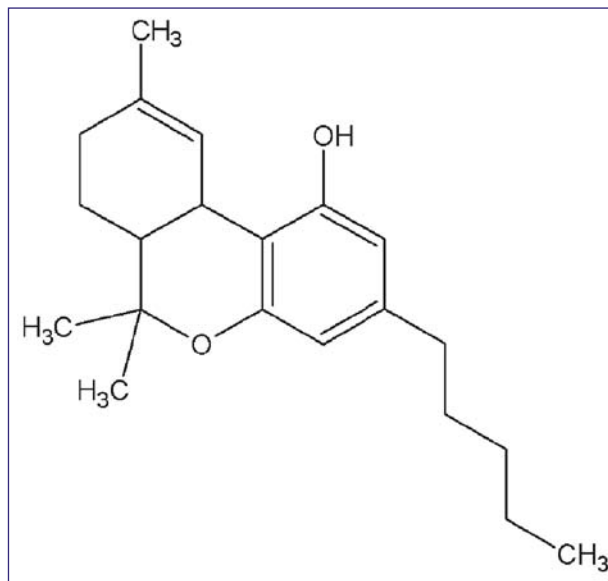


Figura 1. Delta-9 tetrahidrocannabinol (THC).

no se conoce si contribuyen a su actividad biológica, si bien algunos estudios muestran que la actividad del *Cannabis* no depende sólo de su contenido en delta 9-THC.

El sistema cannabinoide está representado por los receptores CB1, descritos por Matsuda en 1990² y relacionados con procesos de neurotransmisión. Estos receptores se encuentran, además de en el sistema nervioso central (Fig. 2), en órganos internos del sistema reproductivo, tejido gastrointestinal, corazón, pulmón, vejiga urinaria y glándulas adrenales. Los receptores CB2, en cambio, fueron estudiados en 1993 por Munro³ y tienen mayor presencia en el sistema inmune y en la actividad inmunomoduladora.

En la actualidad, gracias al descubrimiento de la anandamida (del sánscrito *ananda*: éxtasis), un ligando endógeno de los receptores para los cannabinoides CB1 y CB2, ha sido posible el estudio de los mecanismos de acción del *Cannabis* y del principal cannabinoide psicotrópicamente activo, el isómero delta 9-tetrahidrocannabinol (THC).

La implicación de la anandamida como eslabón en la cadena fisiopatológica de la migraña y su posible nexo hacia un enfoque terapéutico ha interesado a varios investigadores. Herkenham⁴, en 1993, comunicó que la anandamida tiene un efecto inhibitorio en el ciclo de la AMP en áreas nociceptivas cerebrales. Akerman, et al.⁵, en 2003, estudiaron el posible papel de los receptores CB1 en un modelo de activación

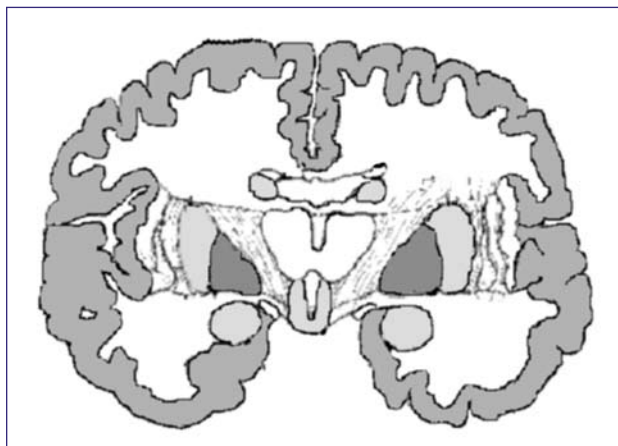


Figura 2. Los receptores cerebrales para cannabinoides se denominan receptores CB1. La figura muestra las áreas de distribución de estos receptores (a mayor oscuridad del gris mayor densidad de receptores).

trigeminovascular, utilizando técnicas que permiten establecer la influencia de los efectos de la anandamida sobre la acción de varios agentes vasodilatadores. Se comprobó que la anandamida inhibe la vasodilatación dural provocada por estimulación eléctrica en un 50%, y por acción de capsaicina en un 45%. Además, la anandamida es capaz de atenuar la vasodilatación inducida por óxido nítrico y CGRP hasta en un 40%. En consecuencia, parece ser que los receptores CB1 tienen una estrecha relación con los fenómenos fisiopatológicos que intervienen en la vasodilatación generadora de cefalea y que la anandamida tiene un papel modulador en el sistema trigeminovascular.

En el sistema serotoninérgico, el THC reduce la liberación de serotonina plaquetaria en los migrañosos. La anandamida produce su efecto antiemético inhibiendo la acción de los receptores 5-HT₃, y su eficacia analgésica se explica mediante su acción en los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A}, según demostró Russo, et al. con la aplicación de aceite esencial de *Cannabis* en el receptor.

Las virtudes antiinflamatorias del *Cannabis* son conocidas desde que Burstein, et al.¹ demostraron que el THC y otros cannabinoides son capaces de inhibir la síntesis de prostaglandina E2. Más adelante, Evans, et al.¹, con la administración oral de THC, concluyeron que su efecto es 20 veces más potente que el de la aspirina y hasta 2 veces superior a la hidrocortisona. Este grupo también observó la potente acción antiinflamatoria de los componentes flavonoides del *Cannabis*, capaces de inhibir, hasta

30 veces más que la acción de la aspirina, la producción de prostaglandina E2 en células reumatoideas sinoviales humanas.

De acuerdo con las evidencias sobre la relación glutamato/NMDA como elementos determinantes de la oligoemia progresiva y de la propagación del estímulo doloroso por medio del sistema trigeminovascular en la migraña, Shen, et al.¹ aclararon el mecanismo básico de los cannabinoides en el sistema glutamatérgico. Mediante los receptores agonistas de los cannabinoides sintéticos y endógenos, se produce una inhibición de liberación de glutamato por la activación de canales de potasio y el bloqueo de los canales de calcio, hechos que dan sentido a su respuesta analgésica.

Por otro lado, Hampson, et al.¹ demostraron que el THC y el cannabidiol actúan como un antioxidante neuroprotector contra la neurotoxicidad por glutamato y la muerte celular mediada por NMDA y receptores AMPA-kainato. Los cannabinoides naturales fueron más potentes en sus efectos antioxidantes que el alfatocoferol o el ácido ascórbico.

Desde 1995, los investigadores italianos Nicolodi y Sicuteri¹ han ido elucidando, en una serie de artículos, el papel de los antagonistas NMDA (ketamina), que, mediante el bloqueo de NMDA, son capaces de actuar en la eliminación del dolor agudo de la migraña y ser útiles en su profilaxis. El mecanismo de acción del bloqueo es un incremento de la respuesta al estímulo nociceptivo en áreas adyacentes al dolor denominado hiperalgesia secundaria. Esto permitiría su utilización en el tratamiento de la cefalea crónica diaria y en otros procesos dolorosos relacionados con defectos de la analgesia serotoninérgica como la fibromialgia, que suele ser frecuentemente comórbida.

Este concepto es apoyado por Richardson, et al.¹, que estudiaron los mecanismos periféricos de los cannabinoides sobre los receptores CB1 en la disminución de la hiperalgesia y la inflamación, vía inhibición de la neurosecreción de CGRP en terminaciones nerviosas activadas con capsaicina. Esto es similar al mecanismo de la inflamación estéril de la migraña, en el que el CGRP es un importante mediador. Por todo ello, respaldado por estas evidencias bioquímicas y farmacológicas, Russo afirma que las propiedades de los cannabinoides para actuar mediante múltiples mecanismos de acción (modulación de varios subtipos de receptores serotoninérgicos, inhibición de mediadores glutamatérgicos tóxicos, efectos antiin-

flamatorios), convierten al *Cannabis* en un recurso terapéutico con grandes perspectivas de futuro en el alivio sintomático y la prevención de la cronicidad de la migraña¹.

Sin establecer la dosis y basándose en su experiencia personal con cientos de migrañosos entrevistados personalmente, Russo¹ apuesta por la hierba fumada para evitar la lenta y variable absorción gastrointestinal y la conversión a metabolitos más tóxicos que se generan con el THC oral (dronabinol: Marinol®). Un factor que empobrece la elección terapéutica de los migrañosos es que el *Cannabis* fumado en un cigarrillo contiene monóxido de carbono, y los mismos alquitranes, agentes irritantes y carcinógenos presentes en el tabaco, incluso algunos de ellos en mayores concentraciones, tal como afirman Ashton, et al.⁶. Actualmente, en EE.UU. se elaboran informes sobre la titulación de la dosis de *Cannabis* fumado para conseguir alivio terapéutico sin deterioro motor o cognitivo.

Russo¹ comenta que, dentro de un costo razonable, el perfil ideal de un fármaco antimigrañoso debería reunir, entre otras, las siguientes propiedades: inhibición de la actividad de los receptores NMDA y de la liberación de CGRP, actividad en los receptores 5-HT y en la sustancia P, junto con ausencia de molestias gastrointestinales. A juicio de Russo¹, el *Cannabis* cumple la mayoría de estos requerimientos, comprobados con

investigaciones bioquímicas y estudios anecdóticos de casos. Dados los múltiples mecanismos por los que los cannabinoides intervienen en la fisiopatología de la migraña, no sería de extrañar que, en el futuro, se llegue a plantear que esta afección se trate de un trastorno por déficit del cannabinoide endógeno o una alteración en la regulación del mismo.

CONCLUSIÓN

En conclusión, la "marihuana medicinal" merece un escrutinio científico formal como tratamiento de la migraña. La hipótesis se debe avalar con ensayos clínicos para definir los criterios de seguridad y eficacia de la hierba.

BIBLIOGRAFÍA

1. Russo E. Hemp for headache: an in-depth historical and scientific review of cannabis in migraine treatment. *J of Cannabis Therapeutics* 2001;1:21-92 (y referencias incluidas).
2. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990;346:561-4.
3. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993;365:61-5.
4. Herkenham MA. Biological basis of substance abuse. Korman G, Bar-chas JD (eds). Londres: Universidad de Oxford 1993.
5. Akerman S, Kaube H, Goadsby PJ. Anandamide is able to inhibit trigeminal neurons using an *in vivo* model of trigeminovascular-mediated nociception. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;309:56-63.
6. Boletín Terapéutico Andaluz 2003;18(2).