

Molécula única frente a planta completa: la importancia de las preparaciones de plantas completas en la terapia de cannabis

Gregor Zorn

*The European Cannabinoid Therapy Association
Eslovenia*

Resumen: El cannabis produce toda una gama de compuestos activos que pueden usarse para el tratamiento de diversas enfermedades. Además de los fitocannabinoides bien conocidos, otros compuestos, como los terpenos y los flavonoides, tienen sus propios efectos beneficiosos y contribuyen a la eficacia de las preparaciones de cannabinoides de toda la planta. Tanto los estudios como la evidencia anecdótica sugieren que las preparaciones de cannabinoides de plantas enteras han demostrado una mayor eficacia en comparación con moléculas individuales en muchas afecciones médicas. La mayor eficacia también significa que se necesitan dosis más bajas de preparaciones para lograr los mismos efectos, así como para reducir los posibles efectos secundarios no deseados de estas preparaciones.

Con más de mil compuestos activos aislados de la planta de cannabis, de los cuales más de cien son cannabinoides, uno de los objetivos de las futuras preparaciones de cannabinoides es diseñarlos específicamente para las necesidades del paciente, para tener un efecto deseado, reduciendo los efectos secundarios indeseados y también haciéndolos prácticos y económicamente viables.

El mismo concepto se aplica también al consumidor de productos de cannabis, donde deben tenerse en cuenta otras consideraciones. El consumidor está interesado en una experiencia sensorial placentera, que difiere de un consumidor a otro. Identificar las proporciones y concentraciones óptimas de cannabinoides es solo el primer paso en este proceso. Los otros componentes esenciales de la experiencia del cannabis son esenciales para diversificar la experiencia y satisfacer los gustos del consumidor.

Los métodos de ingesta también deben tenerse en cuenta, debido a la naturaleza lipofílica específica de los cannabinoides. Es importante comprender cómo los diferentes métodos de consumo de cannabinoides difieren en la farmacocinética y la farmacodinámica. Estos pueden tener efectos muy diferentes y el consumidor/paciente necesita comprender la diferencia, por lo que debe utilizar los productos de la manera más eficiente.

La complejidad de esta planta medicinal se está comprendiendo lentamente y se necesitarán muchos más estudios y un trabajo diligente para comprender verdaderamente todo su potencial. Es esencial, que la comunidad cannábica esté al tanto de esto, a través de la educación continua y las actualizaciones constantes de los últimos descubrimientos en este interesante campo.

Palabras clave: Fitocannabinoides, Terpenos, Planta Entera, Sinergia

INTRODUCCION

El cannabis (*Cannabis sativa* L.) se ha utilizado durante siglos como planta medicinal en muchas culturas. Muchas civilizaciones antiguas, como los chinos, los indios, los egipcios, los asirios, usaban cannabis para diferentes dolencias, además de ser una planta importante para alimentos, ropa, cuerdas y otros usos (Russo, 2007).

Su uso fue más frecuente en las áreas donde tiene su hábitat natural. Dependiendo de la región, podemos ver cómo las diferentes culturas lo utilizaron para diferentes propósitos. Uno de los factores determinantes fue la variedad o subespecie de cannabis, que creció naturalmente en la región; Las diferentes variedades tenían diferentes proporciones de constituyentes activos. Las principales diferencias se encuentran en las cantidades de fitocannabinoides (PCBD), siendo los dos principales delt-9-tetrahidocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD). Las diferentes variedades de cannabis producen diferentes cantidades y proporciones de estos cannabinoides primarios.

La planta produce estos cannabinoides en forma de ácidos y esto está determinado genéticamente. El ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico (THCA) y el ácido cannabidiólico (CBDA) se producen enzimáticamente a partir del ácido cannabigerólico precursor (CBGA). Se almacenan en tricomas glandulares, que están presentes en las cantidades más altas en las flores femeninas no fertilizadas (sensimilla), pero se pueden encontrar en cantidades más pequeñas, en otras partes verdes de la planta.

Los cannabinoides ácidos pueden transformarse en sus equivalentes neutros, a través de un proceso no enzimático llamado descarboxilación. Esto generalmente se logra al calentar el material, pero también ocurre naturalmente en presencia de luz UV y oxígeno.

Además de los fitocannabinoides, la planta de cannabis produce otros constituyentes activos, como los terpenos y los flavonoides. Los terpenos y los terpenoides se almacenan en tricomas glandulares, junto con los fitocannabinoides, y parecen tener un papel importante en las preparaciones de cannabinoides.

1. DISERTACION

El cannabis es una planta medicinal que contiene cientos de componentes, lo que se suma a la complejidad de descubrir los posibles efectos terapéuticos. Desde el descubrimiento de los ingredientes activos en el cannabis, el PCBD fue el foco principal de los estudios, siendo el THC el principal cannabinoide investigado, debido a su actividad psicotrópica. Al principio, los investigadores notaron que los efectos del cannabis no podían explicarse solo por las acciones de PCBD. Se sugirió que otros compuestos podrían influir en la actividad del THC (Mechoulam et al., 1972). Al comparar los extractos de cannabis con el THC, en laboratorios, animales y humanos, los extractos produjeron efectos dos a cuatro veces mayores que el THC solo, lo que sugería que podría haber otras sustancias presentes en el cannabis, que potenciaron los efectos del THC (Carlini et al., 1974). Estas sustancias se caracterizaron como sinergistas potentes, en pruebas realizadas en ratones, donde los extractos de cannabis tuvieron una actividad 330% mayor en comparación con solo THC (Fairbairn y Picken, 1981).

La sinergia beneficiosa de los productos de cannabis de plantas enteras se debe a los componentes cannabinoides y no cannabinoides, que pueden mejorar la actividad de los ingredientes primarios. Los cannabinoides "menores" como el CDB, el cannabigerol (CBG), el cannabicromeno (CBC) y sus precursores ácidos, el CBDA, el CBGA y el ácido cannabicroménico (CBCA) respectivamente, han mostrado efectos beneficiosos similares al THC en una variedad de condiciones. Este efecto sinérgico también se logra mediante los componentes no cannabinoides, principalmente terpenos y flavonoides, si están presentes en cantidades determinadas junto con los principales ingredientes activos.

En los quimiorreadores con alto contenido de THC, otros cannabinoides representan un porcentaje menor, generalmente por debajo del 10% del peso seco en las partes superiores en flor. Aunque no se están estudiando casi tanto como el THC, los cannabinoides, CBD, CBG y CBC que se producen con mayor frecuencia, han demostrado cierto potencial terapéutico en una variedad de estudios. Tanto CBG como CBC han mostrado actividad analgésica, antineoplásica, antidepresiva, antibiótica y antifúngica, con CBG que también tiene un ansiolítico y CBC que demuestra actividad antiinflamatoria.

Se ha demostrado que los cannabinoides ácidos presentan cierto potencial terapéutico y fueron los componentes principales de muchas preparaciones utilizadas históricamente, antes de que entendiéramos las diferencias y los métodos para obtener cannabinoides neutros. El THCA, que a diferencia del THC no es intoxicante, ha mostrado una potente actividad antiinflamatoria y neuroprotectora, así como un potencial antineoplásico y antiepiléptico. El CBDA fue el antiemético más potente, en comparación con otros cannabinoides, y también mostró efectos antidepresivos y antineoplásicos.

Los efectos del THC han sido ampliamente estudiados y han demostrado potencial terapéutico como analgésico, potente antiinflamatorio, relajante muscular, antiespasmódico, antiprurítico y antioxidante neuroprotector. sus efectos se deben principalmente a su interacción con el sistema endocannabinoide (ECS), a través de la activación de los receptores de cannabinoides 1 (CB1) y 2 (CB2), pero también interactúa con otros receptores, canales iónicos y enzimas (Russo y Marcu, 2017).

El CBD, el segundo cannabinoide más estudiado, ha mostrado un gran potencial terapéutico debido a sus numerosos mecanismos de acción y perfil de seguridad (Ibeas Bih et al., 2015; Mechoulam et al., 2002). Ha demostrado un gran potencial en el tratamiento de diversas enfermedades debido a su actividad antiinflamatoria, antioxidante, antipsicótica, anticonvulsiva, ansiolítica, neuroprotectora, antiemética y antineoplásica (Zuardi, 2008). También es eficaz para reducir los posibles efectos secundarios no deseados del THC, como la ansiedad, la taquicardia, el hambre y la sedación. También aumenta los niveles y prolonga los efectos generales del THC (Nadulski et al., 2005).

Los terpenos son compuestos aromáticos que se pueden encontrar en muchas especies de plantas, ya que sus funciones principales consisten en atraer polinizadores y proteger de los herbívoros. En la planta de cannabis, se han descrito más de 200 y generalmente representan 1-4% del peso seco en flores femeninas no fertilizadas. Son los componentes principales de los aceites esenciales y han demostrado potencial terapéutico. Los terpenos y terpenoides más comunes que se encuentran en el cannabis son beta-myrcene, d-limonene, alpha-pinene, linalool,

beta caryophyllene y humulene. El papel de los terpenos en la terapia de cannabis aún se está debatiendo, ya que los estudios y la evidencia anecdótica sugieren que tienen un efecto sinérgico con los cannabinoides, mejorando algunos aspectos deseados, al tiempo que reducen otros efectos secundarios no deseados (Russo y Marcu, 2017).

1.1. Aspectos Centrales

La mayoría de los estudios sobre el potencial terapéutico del cannabis se realizan con cannabinoides aislados, como el THC y el CBD. En los últimos años se han visto más estudios realizados sobre preparaciones de cannabinoides, que han mostrado algunos resultados interesantes.

En un modelo de dolor neuropático, se comparó un extracto estandarizado de Cannabis sativa, que contiene una alta proporción de CBD: THC junto con otros componentes menores de cannabinoides y no cannabinoides, con las preparaciones de THC, CBD y THC + CBD, a la misma dosis. El extracto evocó un alivio total de la hiperalgesia térmica, superando los efectos de THC, CBD y THC + CBD respectivamente. Los resultados sugirieron que otros constituyentes menores indujeron la mayor eficacia del extracto de toda la planta (Comelli et al., 2008).

Un extracto estandarizado de CBD alto (CBD 17.9%, Δ^9 -THC 1.1%, CBC 1.1%, CBG 0.2%), cuando se comparó con el CBD en un modelo de ratón inflamatorio, proporcionó una dosis-respuesta antiinflamatoria y anti-nociceptiva correlativa y no tuvo la respuesta típica en forma de campana de cannabinoides individuales. Los efectos sinérgicos de los otros componentes menores del extracto estandarizado contribuyeron a la mayor potencia y eficacia de los extractos en comparación con el CBD puro (Gallily et al., 2015).

Muchos estudios se han centrado en las interacciones de THC y CBD, ya que una proporción de 1: 1 de estos dos cannabinoides se encuentra en una sustancia farmacéutica botánica recetada. La CBD parece atenuar los posibles efectos secundarios no deseados del THC, como la ansiedad, la psicosis y los déficits cognitivos (Novonta et al., 2011).

La sinergia de dos cannabinoides, THC y CBDA, fue observada en estudios in vivo en ratas. A ciertas dosis, ambos cannabinoides redujeron el dolor y la inflamación, cuando se administraron por vía oral. A dosis más bajas, estos cannabinoides por sí solos no tuvieron estos efectos, pero cuando se administraron juntos produjeron efectos analgésicos y antiinflamatorios (Rock et al., 2018).

La eficacia antitumoral del THC puro se comparó con la preparación de fármacos botánicos (BDP), las respuestas en cultivos celulares y modelos animales de ER + / PR +, HER2 + y cáncer de mama triple negativo. El BDP tenía otros constituyentes presentes, principalmente cannabinoides y terpenos, y produjo una respuesta antitumoral más potente, que solo el THC. Esto se debió a la modulación de diferentes objetivos y mecanismos de acción del BDP, mientras que las acciones del THC se limitaron a la activación de CB2 y la producción de especies reactivas de oxígeno (Blasco-Benito et al., 2018)

Un reciente metaanálisis de los beneficios clínicos potenciales de los extractos de cannabis ricos en CBD en comparación con solo CBD, en la epilepsia resistente al tratamiento, encontró que hubo más informes de mejoría en los pacientes tratados con extractos ricos en CBD. Los pacientes tratados con extractos ricos en CBD también informaron una dosis promedio cuatro veces menor, con efectos adversos leves y graves menos frecuentes, que los que utilizaron solo CBD (Pamplona et al., 2018)

CONCLUSION

Si bien el cannabis se ha usado con fines medicinales durante milenios, solo ahora estamos descubriendo y comenzando a comprender todo su potencial. Mientras la mayoría de los medicamentos se centran en un ingrediente activo, el cannabis tiene cientos de ingredientes activos, que podrían ser terapéuticamente beneficiosos. A pesar de las cantidades relativamente bajas de la mayoría de estos constituyentes, su efecto acumulativo es la razón principal de la efectividad de las preparaciones botánicas de plantas enteras. Un número creciente de estudios está proporcionando evidencia sobre este efecto sinérgico de los diversos componentes del cannabis, que proporcionan mayor eficacia y disminución de posibles efectos secundarios no deseados. La mayoría de los pacientes ya prefieren terapias de plantas completas en lugar de moléculas individuales, debido a los beneficios mencionados anteriormente. Todavía tenemos mucho trabajo para determinar qué combinaciones de compuestos funcionan mejor para el tratamiento de enfermedades específicas, lo que además aumentará la efectividad de estos tipos de tratamientos.

ABREVIACIONES

BDP - botanical drug preparation - preparación botánica de drogas
CB1 – cannabinoid receptor 1 - receptor cannabinoide 1
CB2 – cannabinoid receptor 2 - receptor cannabinoide 2
CBC – cannabichromene - cannabicromeno
CBCA - cannabichromenic acid - ácido cannabicroménico
CBD - cannabidiol
CBDA - cannabidiolic acid - ácido cannabidiolico
CBG - cannabigerol
CBGA - cannabigerolic acid - ácido cannabigerólico
ECS – the endocannabinoid system - el sistema endocannabinoide
PCBD – phytocannabinoids - fitocannabinoides
THC - delt-9-tetrahydrocannabinol - delta-9-tetrahidrocannabinol
THCA - 9-tetrahydrocannabinolic acid - Ácido 9-tetrahidrocannabinólico

REFERENCIAS

- Boggs D.L., Nguyen J.D., Morgenson D., Taffe M.A., Ranganathan M. (2017) Clinical and preclinical evidence for functional interactions of cannabidiol and Δ 9-tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology* 43:142–154.
- Carlini, E.A., I.G. Karniol, P.F. Renault, and C.R. Schuster. (1974). Effects of marijuana in laboratory animals and man. *Brit J Pharmacol* 50:299-309.
- Comelli, F., Giagnoni, G., Bettoni, I., Colleoni, M., and Costa, B. (2008). Antihyperalgesic effect of a *Cannabis sativa* extract in a rat model of neuropathic pain: mechanisms involved. *Phytotherapy Research*, 22(8), 1017–1024
- Erin M. Rock & Cheryl L. Limebeer & Linda A. Parker. (2018). Effect of cannabidiolic acid and Δ 9-tetrahydrocannabinol on carrageenan-induced hyperalgesia and edema in a rodent model of inflammatory pain. Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018
- Fairbairn, J.W., and J.T. Pickens. (1981). Activity of cannabis in relation to its delta1- trans-tetrahydro-cannabinol content. *British J Pharmacol* 72:401-9.
- Gallily R, Yekhtin Z, Hanuš L (2015) Overcoming the bell-shaped dose-response of cannabidiol by using cannabis extract enriched in cannabidiol. *Pharmacol Pharmacy* 6:75–85
- Hanuš, L.O., Meyer, S.M., Muñoz, E., Tagliatela-Scafati, O., & Appendino, G. (2016). Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Natural product reports*, 33 12, 1357-1392.
- Ibeas Bih, C., Chen, T., Nunn, A. V. W., Bazelot, M., Dallas, M., & Whalley, B. J. (2015). Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics*, 12(4), 699–730.
- John M. McPartland DO, MS & Ethan B. Russo MD (2001) Cannabis and Cannabis Extracts, *Journal of Cannabis Therapeutics*, 1:3-4, 103-132
- Mechoulam, R., Parker, L. A., & Gallily, R. (2002). Cannabidiol: An overview of some pharmacological aspects. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 42(11 Suppl.), 11S–19S.
- Mechoulam, R., Z. Ben-Zvi, A. Shani, H. Zemler, and S. Levy. (1972). Cannabinoids and Cannabis activity. In: *Cannabis and its derivatives*. Paton WDM, Crown J, eds. London: Oxford University Press, pp. 1-13.
- Novotna, A., Mares, J., Ratcliffe, S., Novakova, I., Vachova, M., Zapletalova, O., et al. (2011). A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 18, 1122–1131

Pamplona, F. A., da Silva, L. R., & Coan, A. C. (2018). Potential Clinical Benefits of CBD Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 9, 759.

Russo, E. B. (2007). History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chemistry & Biodiversity*, 4(8), 1614–1648.

Russo, E.B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British journal of pharmacology*, 163 7, 1344-64.

S. Blasco-Benito, M. Seijo-Vila, M. Caro-Villalobos, I. Tundidor, C. Andradas, E. García-Taboada, J. Wade, S. Smith, M. Guzmán, E. Pérez-Gómez, M. Gordon, C. Sánchez. (2018). Appraising the “entourage effect”: antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer, *Biochemical Pharmacology*

Thomas Nadulski, Fritz Pragst, Gordon Weinberg, Patrik Roser, Martin Schnelle, Eva-Maria Fronk, and Andreas Michael Stadelmann. (2005). Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study About the Effects of Cannabidiol (CBD) on the Pharmacokinetics of D9-Tetrahydrocannabinol (THC) After Oral Application of THC Verses Standardized Cannabis Extract. *Ther Drug Monit* 2005;27:799–810

Zuardi, Antonio Waldo. (2008). Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 30(3), 271-280