

Cannabinoides y su uso en el tratamiento de patologías digestivas

Cannabinoides and their use in the treatment of digestive pathologies

Rodrigo Carvajal

Abstract

Man has benefited from Cannabis sativa thousands of years ago, as much as matter premium as a medicinal, religious or recreational product. Different regulations have slowed down its study from the medicinal point of view. The discovery of the endocannabinoid system has boosted research into the qualities of Cannabis, rich in active molecules. Studies initially in neurological diseases, they have been extended to other systems, being the Digestive a plenty Territory of cannabinoid receptors. While Cannabis is associated with multiple adverse effects, in this review we will focus on the evidence that exists in the treatment of various digestive diseases.

Key words: endocannabinoid receptors, digestive system, use potential.

Resumen

El hombre se ha beneficiado de Cannabis sativa hace miles de años, tanto como materia prima como producto medicinal, religioso o recreativo. Distintas regulaciones han frenado su estudio desde el punto de vista medicinal. El descubrimiento del sistema endocannabinoide ha potenciado la investigación sobre las cualidades de Cannabis, rica en moléculas activas. Estudios inicialmente en enfermedades neurológicas, se han ampliado a otros sistemas, siendo el tracto digestivo un territorio rico en receptores cannabinoides. Si bien Cannabis se asocia a múltiples efectos adversos, en esta revisión nos enfocaremos en la evidencia que existe en el tratamiento de diversas enfermedades digestivas.

Palabras clave: receptores canabinoides, Sistema digestive, usos potenciales.

Conflictos de intereses: Los autores de este estudio no tienen conflictos de intereses.

Recibido: 15 de junio de 2024; Aceptado: 30 de junio de 2024

Copyright © 2024 Sociedad Chilena de Gastroenterología
<https://doi.org/10.46613/gastrolat2024002-10>

Correspondencia a:
Rodrigo Carvajal
racto74@gmail.com

ISSN 0716-8594 versión en línea

Esta obra está bajo
licencia internacional
Creative Commons



Aunque en las últimas décadas Cannabis ha estado envuelta en amplias polémicas entre sus detractores y partidarios, esta es una planta que ha tenido una larga relación con la humanidad, acompañándola al menos durante 12.000 años. Su uso está documentado en China, India, Egipto, Grecia y Roma, entre otras cunas de la civilización. Nuestros antepasados la usaron como fuente de fibra para ropa y redes, alimento y fuente de aceites, sin olvidar su efecto psicotrónico usado en ceremonias religiosas, medicinal o recreativa^[1].

Cannabis es la droga más consumida en el mundo, estimándose una prevalencia anual de consumo de un 4,3% de la población mundial adulta al año 2021, aumentando al 5,3% de los jóvenes de 15 y 16 años, y siendo causal del 41% de los casos de trastornos por consumo de drogas^[2].

Su forma de administración es oral, inhalada, por spray oral o nasal y rectal, siendo la inhalada la más frecuente. El inicio de acción y la duración de su efecto está influenciado por el medio de administración. Aunque es capaz de generar dependencia, se estima que es menor que la ejercida por la nicotina, alcanzando cerca de un 9% de los usuarios^[3], aunque este número aumenta con el uso en edades tempranas hasta un 17%.

Cannabis sativa contiene más de 500 compuestos químicos, con más de 120 compuestos activos, llamados cannabinoides. De estos los más estudiados son el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), con propiedad psicoactiva, y cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC) y cannabidiva (CBDV), sin estos efectos.

Su ilegalización en gran parte del mundo a partir de inicios del siglo XX frenó el estudio de sus propiedades terapéuticas, descritas al menos hace 2.000 años, hasta el descubrimiento del sistema endocannabinoide a fines del siglo pasado.

Sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide se distribuye por casi todos los tejidos, y se compone por sus receptores: CB1-R, que se expresa principalmente en el tejido nervioso central y periférico, y CB2-R, que se expresa mayormente en células inmunes. Existen 2 agonistas endógenos de estos receptores: N-araquidonoietanolamina (anandamida, AEA) con alta afinidad por el receptor CB1, y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) con afinidad moderada por ambos receptores. El sistema se completa con las enzimas encargadas de la hidrólisis de estas moléculas: ácido graso amida hidrolasa (FAAH) para AEA, y monoacilglicerol lipasa (MAGL) para 2-AG.

Sin embargo, los cannabinoides, tanto endógenos como fitocannabinoides, también interactúan con otros receptores, como los TRPV1, PPAR γ , GPR55, 5-HT1A, a la vez que existen otras moléculas que muestran afinidad por los receptores CB1 y CB2, resaltando la complejidad de las interacciones de este sistema^[4].

Los endocannabinoides se sintetizan directamente en la membrana pos-sináptica actuando en forma retrógrada sobre

sus receptores ubicados en membrana pre-sináptica, y generando inhibición de la liberación neurotransmisores.

El rol del sistema endocannabinoide es objeto de estudio creciente, atribuyéndosele principalmente efectos reguladores, homeostáticos, en el estrés, dolor e inflamación. Todos sus componentes se encuentran presentes en el tracto digestivo, donde tienen, en general, un efecto inhibitorio, disminuyendo la motilidad gástrica e intestinal junto a modular la sensibilidad visceral, además de reducir la respuesta inflamatoria^[5].

Si bien se atribuyen múltiples efectos benéficos al cannabis, muchos de ellos relacionados con el tracto digestivo (Figura 1), hay gran carencia de estudios que aporten evidencia de calidad que los sustente. A continuación se presenta un resumen de la evidencia disponible en cuanto al uso de cannabinoides para el tratamiento de patologías digestivas.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Colitis ulcerosa (CU) y Enfermedad de Crohn (EC) son 2 enfermedades crónicas inmunomediadas multifactoriales que han despertado el interés por los efectos anti-inflamatorios de los cannabinoides. Hay abundante literatura de modelos murinos de colitis inflamatorias de distintas causas que evidencian el efecto benéfico de los cannabinoides en estos estados, sin embargo, los ensayos de calidad en humanos son escasos aún.

El uso de cannabis en pacientes con EII es frecuente. Un estudio mostró que un 37% de pacientes con EII consume o ha consumido cannabis para el manejo de síntomas, principalmente dolor abdominal o articular, con percepción de alivio de síntomas de más del 80%^[6].

Si bien algunos estudios observacionales muestran disminución de la incidencia de complicaciones o de índices de actividad, existen escasos estudios randomizados que proporcionen evidencia firme. Una revisión Cochrane que incluyó 3 RCT en EC mostró disminución significativa del Crohn's disease activity index (CDAI) con THC versus placebo, ausencia de diferencia en alcanzar remisión con CBD en el segundo, y una disminución del CDAI, mayores tasas de remisión y calidad de vida en el tercero, usando un combinación de CBD y THC^[7-8].

Otra revisión Cochrane abordó la colitis ulcerosa: sólo 2 estudios fueron seleccionados. El primero con cápsulas con THC en CU leve a moderada, no hubo mayor diferencia en alcanzar remisión clínica o respuesta clínica, con una mejoría de la calidad de vida a 10 semanas de tratamiento. El segundo usó cigarrillos con THC en pacientes que CU que no respondieron a terapia médica convencional, mostrando disminución en score de actividad, pero no en PCR o calprotectina fecal. No se evaluó remisión o respuesta clínica, ni calidad de vida en este estudio^[9].

Con estos datos, ambas revisiones concluyen que los efectos de estos cannabinoides sobre CU y EC son inciertos aún,

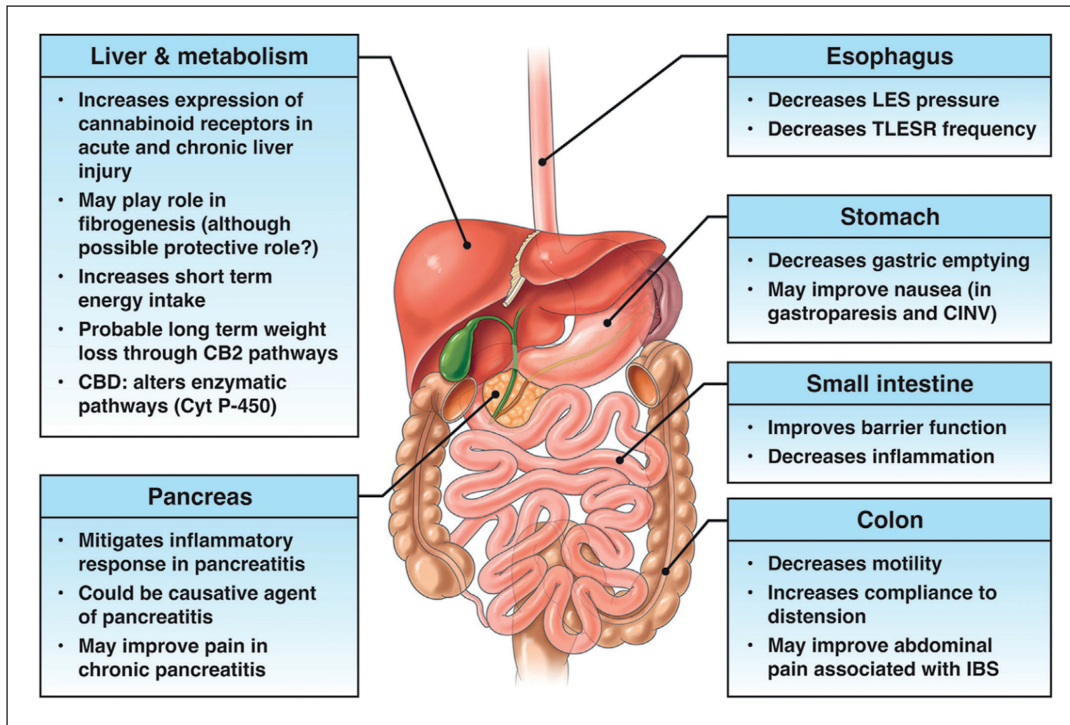


Figura 1. Cannabinoids and the Gastrointestinal Tract. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023;21(13):3217-3229.

sin poder apoyar decisiones en su eficacia ni seguridad, y que se necesitan más estudios para sustentar su uso.

Dolor visceral e Intestino Irritable

El síndrome de intestino irritable es una patología donde el ECS podría influir grandemente, considerando los fenómenos fisiopatológicos involucrados: hipersensibilidad visceral, alteración de la motilidad y permeabilidad intestinal, como disfunción del eje cerebro-intestino. Todos campos que pueden ser modulados por el ECS.

En animales sanos CBD no altera la motilidad, sin embargo en modelos de inflamación intestinal, especialmente con hipermotilidad, se aprecian sus efectos moduladores disminuyendo el tránsito. En cuanto al dolor THC principalmente ha mostrado efectos antinociceptivos, dependientes de CB1-R. Estos hallazgos no han podido ser replicados del todo en humanos, y no sólo en SII. Estudios en dolor abdominal posquirúrgico o por pancreatitis crónica con THC no mostraron diferencia con el placebo^[5].

Un RCT con CBD en forma de goma de mascar usada a libre demanda en pacientes con SII no mostró diferencia en el dolor medido en una escala visual análoga, comparado con placebo^[10]. Un estudio retrospectivo no demostró mayores reingresos hospitalarios en paciente con SII consumidores de Cannabis sobre los que no consumen. Sin embargo, las causales de reingreso en el grupo de consumidores eran principalmente relacionadas a dolor, diarrea y vómitos, lo que

podría reflejar la inhabilidad de Cannabis para controlar los síntomas del SII-D^[11], Olorinab es un agonista altamente selectivo del receptor CB2 que disminuyó significativamente el dolor en pacientes con IBS con dolor moderado a severo^[12].

Náuseas y vómitos

Uno de los usos más conocidos de Cannabis sativa es la disminución de náuseas y vómitos, por lo que se ha abierto un nicho en el manejo de náuseas en pacientes recibiendo quimioterapia. La alta expresión de CB1 en el SNC, incluido el complejo dorsal del vago, puede explicar en parte este efecto.

Un meta-análisis con 23 RCT mostró que los cannabinoides eran mejor que placebo, pero no superiores a otros antieméticos. Además, eran más preferidos por los pacientes, pero a la vez tenían mayor número de efectos adversos y abandono^[13].

Paradójicamente los cannabinoides se han asociado al síndrome de hiperémesis por cannabinoides, síndrome de privación por cannabinoides y aumento de vómitos en el embarazo.

Estómago

Un estudio randomizado comparó cannabidiol vs placebo en pacientes con gastroparesia tras 4 semanas de tratamiento (hasta 20 mg/kg/d), mostrando disminución en la percepción

de la severidad de la enfermedad, así como en el Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI), con significancia estadística, principalmente mejorando la capacidad para completar una comida y el número de vómitos diario, con una tendencia a disminuir el dolor abdominal. Esto pese a mostrar una disminución en el vaciamiento gástrico en los pacientes que recibieron cannabidiol^[14].

Un RCT con CBD en pacientes con dispepsia, sin alteración del vaciamiento gástrico, no demostró diferencia en escalas de síntomas, pero tampoco retardo del vaciamiento gástrico con este cannabinoide^[15].

Páncreas

Se ha descrito pancreatitis aguda como complicación del uso de cannabis. En modelos animales la estimulación de CB1-R empeora la enfermedad, mientras que CB2-R disminuye el dolor e inflamación.

Un estudio con THC en dolor por pancreatitis crónica no mostró alivio significativo del dolor.

Un análisis retrospectivo mostró menor incidencia de pancreatitis por alcohol en usuarios de cannabis, no así en pancreatitis de origen biliar u otras causas^[16].

Hígado

Receptores CB1 están expresados normalmente en hepatocitos y células endoteliales, mientras que células de Kuppfer se encuentran CB2-R. Ambos se encuentran sobre-expresados en diversas enfermedades hepáticas, desde MALFD, hepatitis agudas hasta hepatocarcinoma.

Mientras que CB2 presenta un efecto antifibrótico, inhibiendo la inflamación, CB1-R promueven la fibrogénesis y la esteatosis.

Datos disímiles existen para la hepatitis C, en que hay estudios que muestran aumento de la fibrogénesis, mientras que otros no muestran diferencia, o incluso disminución de la incidencia de cirrosis^[17].

En esteatosis un metaanálisis plantea un efecto protector, en 3 de 4 estudios, probablemente mediado por acción de CB2-R que se encuentra sobre-expresado en esta condición^[18].

No parece haber diferencia en los receptores de trasplante hepático con el uso de cannabis, pero se han reportados casos de infección por *Aspergillus* y potencial interacción con tacrolimus por inhibición del citocromo CYP3A^[19].

Discusión

El estudio del sistema endocannabinoide está en constante desarrollo dadas las múltiples aristas terapéuticas que ofrece. Presente prácticamente en todo el sistema digestivo es

un gran blanco para intervenir en la evolución de múltiples patologías.

No hay que olvidar por otro lado que el uso de cannabis no es inocuo, se han reportado múltiples efectos adversos, que no son objeto de esta revisión, pero que se deben tener en cuenta antes de decantarse por su uso. La medición del riesgo/beneficio es imprescindible antes de indicar alguno de estos cannabinoides, prefiriendo en lo posible los sin efecto psicotrópico.

La tendencia a la liberalización de su consumo, con la mayor exposición consecuente, nos obliga a conocer sus potenciales efectos benéficos como los dañinos, y enfrentarlos críticamente, para orientar adecuadamente a nuestros pacientes.

Bibliografía

1. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020;22(3):223-8. doi:10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq
2. UN 2023 WORLD DRUG REPORT. <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html>
3. Winters KC, Lee CYS. Likelihood of developing an alcohol and cannabis use disorder during youth: Association with recent use and age. *Drug and Alcohol Dependence.* 2008;92(1-3):239-47. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.08.005
4. Breijyeh Z, Jubeh B, Bufo SA, Karaman R, Scranio L. Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. *Toxins.* 2021;13(2):117. doi:10.3390/toxins13020117
5. Martínez V, Iriondo De-Hond A, Borrelli F, Capasso R, Del Castillo MD, Abalo R. Cannabidiol and Other Non-Psychoactive Cannabinoids for Prevention and Treatment of Gastrointestinal Disorders: Useful Nutraceuticals? *IJMS.* 2020;21(9):3067. doi:10.3390/ijms21093067
6. Velez-Santiago A, Alvarez-Torres E, Martinez-Rodriguez R, et al. A Survey of Cannabis Use among Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(6):5129. doi:10.3390/ijerph20065129
7. Naftali T. An overview of cannabis based treatment in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(4):253-7. doi:10.1080/17474124.2020.1740590
8. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;(11). doi:10.1002/14651858.cd012853.pub2
9. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;(11). doi:10.1002/14651858.cd012954.pub2
10. Van Orten-Luiten ACB, De Roos NM, Majait S, Witteman BJM, Witkamp RF. Effects of Cannabidiol Chewing Gum on Perceived Pain and Well-Being of Irritable Bowel Syndrome Patients: A Placebo-Controlled Crossover Exploratory Intervention Study with Symptom-Driven Dosing. *Cannabis and Cannabinoid Research.* 2022;7(4):436-44. doi:10.1089/can.2020.0087
11. Choi C, Abougergi M, Peluso H, Weiss SH, Nasir U, Pysopoulou N. Cannabis Use is Associated With Reduced 30-Day All-cause Readmission Among Hospitalized Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Nationwide Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2022;56(3):257-65. doi:10.1097/MCG.0000000000001498

12. Chang L, Cash BD, Lembo A, et al. Efficacy and safety of olorinab, a full agonist of the cannabinoid receptor 2, for the treatment of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome: Results from a phase 2b randomized placebo-controlled trial (CAPTIVATE). *Neurogastroenterol Motil.* 2023;35(5):e14539. doi:10.1111/nmo.14539
13. Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(11):CD009464. doi:10.1002/14651858.CD009464.pub2
14. Zheng T, BouSaba J, Taylor A, et al. A Randomized, Controlled Trial of Efficacy and Safety of Cannabidiol in Idiopathic and Diabetic Gastroparesis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2023;21(13):3405-14.e4. doi:10.1016/j.cgh.2023.07.008
15. Atieh J, Maselli D, Breen-Lyles M, et al. Cannabidiol for Functional Dyspepsia With Normal Gastric Emptying: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(8):1296-304. doi:10.14309/ajg.0000000000001805
16. Adejumo AC, Akanbi O, Adejumo KL, Bukong TN. Reduced Risk of Alcohol-Induced Pancreatitis With Cannabis Use. *Alcohol Clin Exp Res.* 2019;43(2):277-86. doi:10.1111/acer.13929
17. Zhu J, Peltekian KM. Cannabis and the liver: Things you wanted to know but were afraid to ask. *Can Liver J.* 2019;2(3):51-7. doi:10.3138/canlivj.2018-0023
18. Gangwani MK, Nawras M, Priyanka F, Aziz M, Mahmood A. Analytic Cannabis Effect on Hepatic Steatosis and Hepatic Fibrosis: A Meta-Analytic Evaluation. *American Journal of Therapeutics.* 2024;31(2):e190-e193. doi:10.1097/MJT.0000000000001582
19. Goyal H, Rahman MR, Perisetti A, Shah N, Chhabra R. Cannabis in liver disorders: a friend or a foe? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(11):1283-90. doi:10.1097/MEG.0000000000001256