

Artículo del mes

# El dronabinol (THC) puede mejorar los síntomas de la esquizofrenia

Franjo Grotenhermen

nova-Institut, Chemiepark Knapsack, Industriestraße, D-50354 Hürth, Alemania

## Resumen

Científicos del Centro Psiquiátrico de Rockland en Orangeburg, Nueva York, han publicado el caso de mejoría sintomática de 4 pacientes con esquizofrenia tras la administración de dronabinol (THC) oral (Schwarcz et al. J Clin Psychopharmacol 2009;29(3):255-8). Sólo fueron seleccionados aquellos enfermos que tenían antecedentes de beneficio previo con la auto-administración de cannabis. Además presentaban un cuadro grave y refractario a los tratamientos, lo que hizo que los posibles beneficios superasen a los riesgos. La administración del dronabinol se inició con 2'5 mg dos veces al día, posteriormente en la segunda semana se elevó a 5 mg dos veces al día y en la tercera a 10 mg dos veces al día. Uno de los pacientes necesitó 8 semanas para alcanzar una mejoría significativa, mientras que los otros respondieron antes a la medicación. Los autores del estudio afirman que "en 3 de los 4 respondedores esta mejoría parece que ocurre en el núcleo de los síntomas psicóticos y no sólo por un efecto sedante no específico."

**Palabras claves:** cannabis, THC, dronabinol, esquizofrenia, psicosis, caso clínico

Este artículo puede ser descargado, impreso y distribuido de forma gratuita con fines no lucrativos, siempre que el trabajo original sea correctamente citado (ver información sobre copyright más abajo). Disponible on-line en [www.cannabis-med.org](http://www.cannabis-med.org)

**Dirección del autor:** [franjo.grotenhermen@nova-institut.de](mailto:franjo.grotenhermen@nova-institut.de)

## Resumen de artículo original

En el Centro Psiquiátrico de Rockland de Nueva York, fueron tratados con dronabinol (THC) seis enfermos con esquizofrenia grave y crónica según un acuerdo de cooperación con el Departamento de Salud Mental del Estado de Nueva York [10]. En todos ellos la enfermedad era refractaria a la medicación estándar. La idea de usar dronabinol surgió de la buena respuesta observada con dicha sustancia en un paciente que presentaba una psicosis grave, agresiva, desordenada y muy resistente a los múltiples tratamientos probados. Al revisar su historia, los médicos vieron que había un lapso de varios años en los que había presentado un comportamiento tranquilo durante el cual había consumido cannabis. Decidieron tratarlo con dronabinol y observaron que en pocos días se calmó, volviéndose lógico y cooperante. Fue capaz de abandonar el hospital a las pocas semanas. Los autores recibieron la aprobación por parte de las autoridades competentes para tratar con THC a 3

enfermos, la cual se amplió luego a otros 2 más. De los 200 candidatos con psicosis crónica sólo 5 cumplían los criterios de inclusión: tener antecedentes de mejoría sostenida lograda tras el consumo crónico de cannabis, no ser consumidor de otras sustancias de abuso, tener buena salud física, estar diagnosticado de esquizofrenia, y que ésta fuera grave, de larga duración y refractaria al tratamiento estándar. Todos los participantes habían intentado antes numerosos medicamentos antipsicóticos con mínima o ninguna respuesta. Todos llevaban meses o años en situación estable y no habían tenido cambios importantes en sus tratamientos en los meses previos a la administración del THC. No se realizó modificación alguna en la medicación durante el tiempo que duró el estudio con la excepción de la inclusión del dronabinol.

El tratamiento comenzó con 2'5 mg de THC dos veces al día, fue aumentado a 5 mg dos veces al día en la segunda semana y a 10 mg dos veces al día en la tercera. La administración del fármaco duró ocho semanas y, si el paciente respondía, se mantenía durante más tiempo.

En total en el ensayo fueron incluidos seis pacientes (5 hombres y 1 mujer) de entre 21 y 43 años. Cuatro de ellos obtuvieron una mejoría clínica importante. Tres una respuesta positiva en la reducción de los síntomas psicóticos básicos entre moderada y notable. Dos enfermos mostraron una mejoría a las pocas semanas del inicio del tratamiento con dronabinol mientras que el tercero necesitó ocho semanas para lograr una mejoría significativa. Estos tres pacientes alcanzaron la suficiente estabilidad con el tratamiento con cannabinoide que pudieron recibir el alta hospitalaria. Los autores observaron que la mejora de estos tres enfermos no podía ser explicada por un efecto sedante no específico del dronabinol. La mejoría del cuarto paciente fue más limitada, pero tras el tratamiento se mostró más tranquilo, más cooperante y menos agresivo. No se observaron efectos secundarios significativos en ninguno de los seis enfermos.

Los autores concluyen afirmando que estos resultados indican "que el papel de los cannabinoides en la psicosis puede ser más complejo de lo que se pensaba hasta ahora. Abren un posible nuevo papel de los cannabinoides en el tratamiento de la esquizofrenia".

### Información previa

Hay pacientes con esquizofrenia que afirman que se benefician de una automedicación con cannabis [4], pero esta aseveración nunca ha sido investigada en un ensayo clínico. Hasta la fecha, los estudios epidemiológicos sólo afirmaban del deterioro o severidad de los síntomas en los enfermos con esquizofrenia tras consumir cannabis [7]. Los estudios longitudinales, además, han demostrado que el consumo de cannabis aumenta el riesgo de desarrollar psicosis esquizofrénica [1]. Sin embargo, el riesgo sólo es mayor en adolescentes y adultos jóvenes y sólo una pequeña proporción de los consumidores desarrollan una psicosis. Se sugirió que la vulnerabilidad y la predisposición genética hacen que ciertas personas pueden experimentar estos efectos negativos del consumo de cannabis [3].

Hasta ahora las consecuencias positivas del consumo de cannabis en pacientes esquizofrénicos observados en estudios se han limitado a sus efectos sobre el rendimiento cognitivo. En dos estudios, los enfermos con esquizofrenia que consumían cannabis mostraron un mejor desempeño cognitivo que el grupo control de esquizofrénicos que no lo habían consumido [2,5]. Sin embargo, otro estudio encontró un deterioro de la función neurocognitiva asociada a la utilización de cannabis por parte de pacientes esquizofrénicos [9].

El dronabinol es el INN (nombre genérico internacional) de un cannabinoide natural, el isómero (-)-trans del delta-9-tetrahidrocannabinol, presente en la planta de cannabis. Se lo suele conocer como THC o delta-9-THC, ya que los otros tres isómeros no existen de forma natural. El dronabinol puede ser extraído de la planta, pero también se puede producir de forma sintética o semi-sintética por isomerización del cannabidiol [11].

Se supone que la esquizofrenia puede ser causada por una hiperactividad del sistema endocannabinoide en al menos algunos enfermos, la llamada hipótesis endocannabinoide de la esquizofrenia [8]. Según ésta, la estimulación del sistema endocannabinoide podría causar síntomas psicóticos mientras que el bloqueo de dicho sistema podría tratar la esquizofrenia. El estudio actual demuestra que sólo con la estimulación de los receptores CB1 de los pacientes se puede provocar una mejoría de la psicosis. Es de destacar que las mejoras se observaron en aquellos enfermos que presentaban un estado grave, que no respondían a otros medicamentos. Se puede suponer que la alta tasa de respuesta observada se basa en la selección de los pacientes. Los autores dicen que la falta de respuesta al tratamiento estándar con sustancias que bloquean la dopamina podría indicar que los síntomas psicóticos de estos enfermos están causados por cambios en otros sistemas, como sería el endocannabinoide.

Otros cannabinoides naturales han demostrado tener potencial terapéutico en la esquizofrenia. Por ejemplo, el cannabidiol (CBD) fue eficaz en el tratamiento de los síntomas psicóticos de seis pacientes con enfermedad de Parkinson [12]. En otro estudio con 42 enfermos con esquizofrenia aguda, de los cuales a la mitad se les administró 800 mg de CBD al día durante cuatro semanas, el cannabis fue tan eficaz como la amisulprida, reconocido fármaco anti-psicótico [6]. Dado que el CBD tiene diferente modo de acción que el THC, los dos cannabinoides pueden ser beneficiosos en diferentes enfermos.

### Comentario

Se sabe bien que el dronabinol y otros agonistas de los receptores CB1 pueden provocar efectos físicos o puestos en diferentes personas; que suelen reducir el dolor pero que a veces lo aumenta, que suelen reducir las náuseas y los vómitos pero que en contadas ocasiones los provocan. Esto también puede ser cierto para las enfermedades y síntomas psiquiátricos como la depresión, la ansiedad y la esquizofrenia, dependiendo de la dosis de cannabinoides administrada y de factores individuales como "el tono endocannabinoide" actualmente no bien conocidos. Esto nos recuerda la complejidad del cerebro humano y el desafío para comprender su funcionamiento.

### Referencias

1. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325(7374):1212-3.
2. Coulston CM, Perdices M, Tennant CC. The neuropsychological correlates of cannabis use in schizophrenia: lifetime abuse/dependence, frequency of use, and recency of use. *Schizophr Res* 2007;96(1-3):169-84.

3. Degenhardt L, Hall W. Is cannabis use a contributory cause of psychosis? *Can J Psychiatry* 2006;51(9):556-65.
4. Gieringer D. Medical Use of Cannabis: Experience in California. In: Grotenhermen F, Russo E, eds. Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential. Binghamton/New York: Haworth Press, 2002.
5. Jockers-Scherübl MC, Wolf T, Radzei N, Schlattmann P, Rentzsch J, Gómez-Carrillo de Castro A, Kühl KP. Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31(5):1054-63.
6. Leweke FM, Koethe D, Gerth CW, Nolden BM, Schreiber D, Hänsel A, Neatby MA, Juelicher A, Hellmich M, Klosterkötter J. Cannabidiol as an antipsychotic. a double-blind, controlled clinical trial on cannabidiol vs. amisulpride in acute schizophrenia. Abstract presented at the 3rd Conference of the International Association for Cannabis as Medicine, Leiden, 9-10 September 2005.
7. Margolese HC, Carlos Negrete J, Tempier R, Gill K. A 12-month prospective follow-up study of patients with schizophrenia-spectrum disorders and substance abuse: changes in psychiatric symptoms and substance use. *Schizophr Res* 2006;83(1):65-75.
8. Müller-Vahl KR, Emrich HM. Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2008; 8(7):1037-48.
9. Ringen PA, Vaskinn A, Sundet K, Engh JA, Jónsdóttir H, Simonsen C, Friis S, Opjordsmoen S, Melle I, Andreassen OA. Opposite relationships between cannabis use and neurocognitive functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychol Med*. 2009 Nov 6:1-11. [Epub ahead of print]
10. Schwarcz G, Karajgi B, McCarthy R. Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) can improve the symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Jun;29(3):255-8.
11. World Health Organisation. Assessment of dronabinol and its stereo-isomers. 2006, available online at: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/4.2DronabinolCritReview.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4.2DronabinolCritReview.pdf)
12. Zuardi A, Crippa J, Hallak J, Pinto J, Chagas M, Rodrigues G, Dursun S, Tumas V. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol* 2009;23(8):979-83.