

ARTÍCULO ESPECIAL

Gac Med Bilbao. 2018;115(2):83-95



Aportación del uso medicinal de los derivados del cannabis: una revisión de su potencial eficacia clínica y riesgos

Juan José Zarranz-Imirizaldu^a, María Luisa Franco-Gay^b, Guillermo López-Vivanco^c, Javier Ogando-Rodríguez^d, Juan del Arco-Ortiz de Zárate^e

(a) *Presidente de la Sección de Neurología. Academia de Ciencias Médicas de Bilbao*

(b) *Presidenta de la Sección de Dolor. Academia de Ciencias Médicas de Bilbao*

(c) *Presidente de la Sección de Oncología Médica. Academia de Ciencias Médicas de Bilbao*

(d) *Presidente de la Sección de Toxicomanías. Academia de Ciencias Médicas de Bilbao*

(e) *Presidente de la Sección de Farmacia. Academia de Ciencias Médicas de Bilbao*

Recibido el 5 de marzo de 2018; aceptado el 3 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Derivados de cannabis.
Potencial terapéutico.
Eficacia clínica.
Seguridad.

Resumen:

La utilización de los derivados de cannabis como agentes terapéuticos, suscita a día de hoy un amplio debate científico y social. Se dispone de algunos derivados de cannabis sintéticos aprobados por las agencias reguladoras de medicamentos con indicaciones clínicas como náuseas y vómitos en el paciente oncológico, o tratamiento del dolor entre las más importantes.

El objetivo del trabajo es la revisión, basada en el conocimiento científico actual, del potencial uso terapéutico, en términos de eficacia clínica y seguridad, de los derivados de cannabis en diferentes situaciones clínicas, especialmente asociadas al tratamiento de dolor, tratamiento de base y/o coadyuvante en procesos cancerosos, así como tratamiento de enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

Para todas estas áreas en el momento actual, la investigación clínica sobre la utilización de los derivados de cannabis naturales o sintéticos es escasa, por lo que se recomienda promoverla con estudios clínicos controlados de acuerdo a las normativas de las agencias reguladoras del medicamento. Deben ser estudios que, además de aportar conocimiento sobre la eficacia y seguridad de estos productos, demuestren la forma de administración más efectiva para su uso, los componentes activos más adecuados (Delta-9-tetrahidrocannabinol, cannabidiol), y la repercusión clínica de su asociación con otros fármacos.

En conclusión, solo el incremento en el conocimiento científico de las propiedades terapéuticas de los derivados de cannabis puede ayudar a su legalización con fines medicinales.

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cannabis derivatives.
Therapeutic potential.
Clinical efficacy.
Safety.

Contribution of the medicinal use of cannabis derivatives: a review of their potential clinical efficacy and risks

Abstract:

The use of cannabis derivatives as therapeutic agents raises today a broad scientific and social debate. There are some synthetic cannabis derivatives approved by drug regulatory agencies with clinical indications such as nausea and vomiting in cancer patients, or pain treatment among the most important.

The objective of the work is the review, based on current scientific knowledge, of the potential therapeutic use, in terms of clinical efficacy and safety, of cannabis derivatives in different clinical situations, especially associated with the treatment of pain, basic treatment and / or coadjuvant in cancerous processes, as well as treatment of neurological and psychiatric diseases.

For all these areas, at the present time, clinical research on the use of natural or synthetic cannabis derivatives is scarce, so it is recommended to promote it with controlled clinical studies according to the regulations of international drug regulatory agencies. It should be studies that, in addition to providing knowledge on the efficacy and safety of these products, demonstrate the most effective form of administration for therapeutic use, the most appropriate active components (Delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol), and the clinical impact of its association with other drugs.

In conclusion, only the increase in scientific knowledge of the therapeutic properties of cannabis derivatives can help their legalization for medicinal purposes.

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA HITZAK

Kannabisaren deribatua.
Potentzial terapeutikoa.
Eraginkortasun klinikoa.
Segurtasuna.

Kannabisaren deribatuen balioa sendagarri gisa: Eraginkortasun kliniko potentziala eta arriskuen berrikuspenas

Laburpena:

Gaur egun, kalamutik eratorritako produktuen erabilera terapeutikoak eztabaida sutsuak sorrarazten ditu zientzialarien artean eta gizartean oro har. Medikamentuak erregulatzen dituzten agentziek kannabisaren deribatu sintetiko batzuk onartu dituzte indikazio klinikoetarako, besteak beste, goragaleak eta gorakadak ekiditeko paziente onkologikoen edo minaren tratamenduan.

Lan honen helburua, gaur egungo ezaguera zientifikoa oinarrituta, kannabisaren deribatuen eraginkortasun klinikoaren eta segurtasunaren berrikuspena egitea da egoera kliniko ezberdinetan (bereziki erlazionatuak minaren tratamenduarekin, minbiziaren oinarritako tratamenduarekin edo/eta tratamendu laguntzailearekin, baita gaixotasun neurologiko eta psikiatrikoen tratamenduarekin ere).

Gaur egun, aipatutako arlo guztietan, kannabisaren deribatu naturalen edo sintetikoaren erabilera buruzko ikerkuntza kliniko eskasa da. Beraz, sustatzea gomendatzen da, medikamentuak erregulatzen dituzten agentzien arautegiaren arabera kontrolatutako ikerketa klinikoak eginez. Ikerketa hauek, produktuen segurtasunari eta eraginkortasunari buruzko jakintza sakontzeaz gain, frogatu beharko lukete zeintzuk diren administrazio-biderik eraginkorrenak produktuak emateko orduan, zeintzuk diren osagai aktiborik egokienak (Delta-9-tetrahydrocannabinola, cannabidiola...), eta zer-nolako ondorio klinikoak izango liriteken beste farmako batzuekin batera hartzean.

Laburbilduz, Kannabisaren deribatuen propietate terapeutikoen gaineko jakintza zientifikoa handitzea guztiz ezinbestekoa da produktuok helburu terapeutikoekin legezatzeko.

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

I. Antecedentes

El término “derivados de cannabis” se refiere a los extractos naturales de la planta *Cannabis sativa* que crece de forma silvestre en muchas partes del mundo, así como a los preparados sintéticos ahora existentes¹.

Aunque en 2018, se esté debatiendo en medios científicos y sociales el potencial interés del uso medicinal de los derivados de cannabis, tanto de origen natural como sintético, la planta original se conoce desde hace 10.000 años en prácticamente todas las culturas a partir

del descubrimiento de la agricultura. En China, India, África, Turquestán y Arabia, se utilizaban todos los elementos de la planta (semillas, raíces, fibra y hojas) para diferentes usos domésticos como construcción, creación de tejidos y papel o alimento para los animales. Asimismo, era utilizada con fines medicinales para el tratamiento de enfermedades como el paludismo, el beriberi, las constipaciones, los dolores reumáticos, cefaleas, los padecimientos femeninos y otras enfermedades. Se creía que agilizaba la mente, mejoraba el juicio, bajaba la fiebre y prolongaba la vida. Ya Galeno, basándose en los trabajos de Dioscórides, médico griego, recomendaba el cáñamo silvestre para tratar quistes y tumores. Su mayor difusión y utilización se debe a los árabes.

Desde el punto de vista académico, con la llegada del método científico, se comenzó a estudiar en Francia a finales del siglo XVIII, pero es en el siglo XIX cuando se popularizó como estimulante, sedativo y calmante. En 1860, se creó en EE.UU. el primer comité de médicos para estudiar sistemáticamente sus usos y propiedades²⁻⁴. Hasta 1964 no se aisló el Delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), principal responsable de las propiedades psicoactivas y farmacológicas de los extractos de marihuana⁵. A partir de ese momento, las informaciones científicas sobre los derivados cannabinoides van apareciendo. En 1990, se identifica y clona el primer receptor específico para cannabinoides (CB1) densamente expresado en el sistema nervioso central⁶. Posteriormente se identifica y clona un segundo receptor para cannabinoides (CB2) localizado fundamentalmente en el sistema nervioso periférico y relacionado con el sistema inmune⁷. El descubrimiento de estos receptores promovió la búsqueda de compuestos endógenos capaces de activarlos y, así, se identificaron los ligandos endógenos o endocannabinoides, siendo los más conocidos la anandamida⁸ y el 2-araquidonil glicerol (2-AG)⁹. Todo esto dio origen a la identificación del denominado sistema endocannabinoide, responsable de los efectos del Δ^9 -THC en el organismo.

La investigación sobre cannabinoides se frenó en los años 20 del siglo XX con la ley seca y, desde 1970, la marihuana está catalogada como droga ilegal. A pesar de eso, es la tercera droga más consumida en el mundo después del alcohol y el tabaco¹⁰. En el siglo XXI, con una mayor aceptación acerca de las "posibles" propiedades beneficiosas de la planta, y cambios en la legislación en varios países, se ha incrementado la investigación con fines medicinales de los derivados de cannabis, gracias, entre otras cosas, a las iniciativas de los propios pacientes.

El uso medicinal de los derivados de cannabis y sus componentes, naturales y sintéticos, se refiere a su consumo para tratar una enfermedad o aliviar los síntomas, bajo supervisión profesional. La falta de información sobre el equilibrio entre los efectos beneficiosos y los riesgos de estos derivados, la escasez de ensayos clínicos y las restricciones médico-legales todavía presentes en muchos países, hace necesaria la formación y desarrollo de estrategias que faciliten tanto su investigación como la evaluación de su aplicación terapéutica^{4,10}.

II. Sistema Endocannabinoide

El sistema endocannabinoide, a través de los receptores CB1 y CB2 (con una amplia distribución en el organismo), los endocannabinoides (anandamida y 2-araquidonilglicerol) y la maquinaria enzimática necesaria para sus síntesis y degradación, representa un sistema de señalización muy importante en la regulación de numerosas funciones fisiológicas^{11,12}.

Los receptores CB1 están localizados fundamentalmente en el sistema nervioso central, aunque también se ha descrito su presencia en algunos tejidos periféricos, tales como adipocitos, leucocitos, bazo, corazón, pulmones, tracto gastrointestinal, riñón vejiga, órganos reproductivos, aparato musculo esquelético y piel. La expresión de CB1 es escasa o inexistente en el tronco cerebral, en la médula y el tálamo, lo que puede explicar el bajo riesgo de depresión respiratoria y muerte por sobredosis de los derivados de cannabinoides. A diferencia de los receptores CB1, los receptores CB2 están distribuidos en el sistema nervioso periférico, localizándose principalmente en las distintas células del sistema inmune (macrófagos, monocitos, neutrófilos, linfocitos B) y en menor cantidad en hueso e hígado. No obstante, existen algunas evidencias de localización central de los receptores CB2 (células de tumor glial, microglia, astrocitos) La modulación de estos receptores disminuye la liberación de mediadores proinflamatorios que participan el proceso fisiológico del dolor e, hipotéticamente, en los procesos neurodegenerativos.

De acuerdo a su localización anatómica, el papel fisiológico de este sistema es la modulación de funciones neurológicas e inmunológicas. En el SNC, la activación del receptor CB1, localizado fundamentalmente a nivel presináptico, inhibe la liberación de neurotransmisores tanto excitadores como inhibidores (GABA, glutamato, dopamina, acetilcolina, serotonina o noradrenalina), modulando así la transmisión sináptica y regulando numerosas funciones: estrés y recuperación, regulación de la actividad motora, neuroprotección, regulación del humor, control del apetito, procesos de recompensa y control en algunas fases del procesamiento de la memoria y proceso de aprendizaje.

Ambos tipos de receptores están presentes en los puntos clave de la vía nociceptiva¹³. De hecho, el sistema cannabinoide interacciona con el sistema opioide en el área tegmental ventral, origen de la vía dopaminérgica mesolímbica, clave en la regulación de la conducta, en general, y adictiva, en particular. Además, influye en los sistemas cardiovascular y respiratorio, controlando la frecuencia cardiaca, la presión arterial y las funciones bronquiales. También ejerce una acción sobre las respuestas inmunes e inflamatorias, y ejerce un control antiproliferativo sobre las células tumorales^{11,12}.

III. Fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos

La familia de plantas Cannabis contienen más de 500 componentes diferentes en sus 18 diferentes especies, incluyendo más de 100 fitocannabinoides naturales diferentes. Dos de ellos, Δ^9 -TCH y cannabidiol (CBD) son los más conocidos y los responsables de la mayoría de sus ac-

ciones farmacológicas. El CBD tiene propiedades analgésicas con menos efectos psicoactivos que el $\Delta 9$ -TCH^{2,14}.

La planta femenina es cultivada, secada y procesada para ser fumada e inhalada o bien consumida por vía oral, sublingual, transmucosa y cutánea^{2,4,15}. Su consumo en forma de cigarrillos es el más extendido. A través de esta vía, los cannabinoides alcanzan su concentración máxima en sangre y cerebro a los pocos minutos del consumo (concentraciones máximas a los 10 min, descenso del 60% a los 15 min y del 20% en 30 minutos), aunque existe amplia variabilidad interindividual. Esta característica hace que los pacientes puedan ajustar sus dosis y que estas sean predecibles. Aunque la variabilidad en cuanto a la cantidad de $\Delta 9$ -TCH presente en los cigarrillos oscila entre el 1 y el 9,4%, los estudios muestran una eficacia similar entre las dosis medias (3%) y las dosis más elevadas. A pesar de todo, la eficacia terapéutica obtenida es moderada, aunque estadísticamente significativa cuando se compara con placebo¹⁵.

Aunque el cannabis ha sido aprobado en varios estados en EE. UU. para uso médico e incluso recreativo, no ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para ninguna indicación médica, lo cual genera un grave conflicto en la práctica. Una situación similar se da en Europa¹⁶.

IV. Uso de derivados del cannabis en dolor crónico no oncológico

En los 16 estudios realizados en 766 pacientes entre 2003 y 2010, los derivados de cannabis mostraron ser potencialmente eficaces en el control del dolor crónico no oncológico (DCNO), así como en la mejora de la calidad del sueño. Los pacientes presentaban dolor crónico neuropático, dolor por esclerosis múltiple, artritis reumatoidea o avulsión de plexo braquial. Los efectos analgésicos observados tras 2-6 semanas de tratamiento eran modestos, tanto en el alivio del dolor neuropático como musculoesquelético⁴. Se ha incluido en Canadá como tercer escalón en el tratamiento del dolor neuropático¹⁷. Cinco estudios de alta calidad aleatorizados y controlados, con cannabis fumado, muestran una eficacia analgésica moderada pero similar a analgésicos opioides, antidepresivos y anticonvulsivantes. Solo hay un estudio a largo plazo, 12 meses, con alto contenido de $\Delta 9$ -TCH (12,5%) con una dosis promedio de 2,5 mg día con resultados similares. Los efectos secundarios descritos fueron de intensidad leve o moderada².

Los estudios encuentran una amplia variabilidad de las concentraciones máximas de los cannabinoides y tiempo al que se alcanzan dependiendo de la vía de administración. La vía inhalatoria (fumada) parece proporcionar valores más constantes que la vía oral. Se recomienda iniciar con las dosis más bajas posibles, esperando 30-60 min. entre unas y otras. Los dispositivos para inhalar contienen entre 500 y 1000 mg de la planta entera, con un promedio de 750 mg. La concentración de $\Delta 9$ -TCH oscila entre 7,5-225 mg/l con una absorción sistémica del 25%. Los efectos cardiovasculares y pulmonares de la planta fumada, calentando a una temperatura inferior a la combustión, son menores debido a

que se evitan los pirroles que se producen al quemarlo. La absorción por vía oral varía mucho por efecto de la motilidad gastrointestinal, cantidad de droga consumida y el efecto primer paso hepático. Por esta vía el efecto se consigue a los 30-60 min. En cuanto a la dosis, los estudios recomiendan dosis entre 10-20 g a la semana (inhalada o comestible) o aproximadamente 1.000-3.000 mg de la planta en 1,3-4 cigarrillos al día^{4,10}.

IV. a. Derivados del cannabis como sustitutos del tratamiento con analgésicos opioides (deshabitación)

Los analgésicos opioides son fármacos utilizados habitualmente en el control del DCNO. El uso a largo plazo trae consigo complicaciones, tales como el desarrollo de tolerancia. En EE. UU. y Canadá, en los últimos años se han multiplicado las muertes por analgésicos opioides bajo prescripción médica en pacientes con DCNO, dando lugar a una alerta nacional y a la búsqueda de nuevas alternativas en el tratamiento del dolor.

De hecho, en los países en donde está aprobado el uso medicinal y recreativo de la marihuana se ha constatado un descenso en el consumo de opioides, en las muertes provocadas por ellos, y en los accidentes de tráfico^{11,12}. La combinación de opioides y derivados de cannabis muestra una mejora de la eficacia analgésica, incremento de la calidad de vida con menor tasa de efectos secundarios^{18,19}. Investigaciones recientes apuntan a que el sistema endocannabinoide y el sistema opioide comparten propiedades farmacocinéticas y terapéuticas. Los receptores opioides, μ fundamentalmente, pero también κ y δ se activan por el $\Delta 9$ -TCH. Asimismo, se ha visto que los cannabinoides incrementan la síntesis y liberación de opioides endógenos¹⁸. Un estudio retrospectivo en Michigan con 118 pacientes bajo tratamiento con opioides por DCNO, mostró una reducción del 64% en el uso de opioides, un descenso de los efectos secundarios y mejora de la calidad de vida. Otro trabajo con 2.897 pacientes consumidores de marihuana con fines medicinales, de los cuales un 30% consumían a la vez analgésicos opioides y cannabis, muestra que el 97% reducían las dosis de analgésicos opioides cuando consumían marihuana simultáneamente^{18,19}.

IV. b. Utilidad de los derivados del cannabis en el tratamiento de la fibromialgia

Aunque se ha postulado como hipótesis la deficiencia del sistema endocannabinoide en el desarrollo de la fibromialgia, esta no ha podido ser demostrada a pesar de lo atractivo de la misma, dado el carácter emocional y variedad de síntomas de las pacientes con fibromialgia¹⁹. En una revisión de la Cochrane publicada en 2016 se concluye que no hay estudios relevantes con ningún cannabinoide, sea en planta o sintético (nabilona®), que muestre la eficacia del mismo en fibromialgia, no habiendo licencia para ello en ningún país²⁰.

IV. c. Efectos secundarios y riesgos en el uso de derivados del cannabis

Los efectos adversos de los derivados de cannabis en uso medicinal están relacionados con la dosis y en general son

leves o moderados, siendo los más frecuentes: mareos (30-60%), sequedad de boca (10-25%), fatiga (5-40%), debilidad muscular (10-25%), mialgias (25%) y palpitaciones (20%). La ausencia de efectos psicoactivos importantes parece deberse a que las dosis utilizadas son un 25% menores de las que emplean en consumidores "recreativos" y a la aparición de tolerancia en un plazo de 2-12 días a la mayoría de los efectos secundarios^{10, 15}. Los efectos secundarios son aplicables tanto a la utilización de la planta como a los productos sintéticos².

Hay que tener precaución en su utilización en pacientes con enfermedades cardiovasculares y/o psiquiátricas. Especial consideración debe tenerse con el grupo de pacientes con historia de abuso a otras sustancias, ya que su uso recreativo se ha asociado a la aparición de infarto agudo de miocardio, ictus, brotes psicóticos y bronquitis, y además el consumo en adolescentes podría aumentar los riesgos de desarrollo posterior de psicosis (esquizofrenia). En pacientes vulnerables y/o con edad avanzada, se pueden producir estados de ansiedad, crisis convulsivas, ataques de pánico y brote psicóticos en forma de paranoia además de estados paradójicos de disforia, abatimiento y depresión¹⁸. No se han detectado muertes por sobredosis^{2, 10, 18}.

IV. d, Estrategias de tratamiento en dolor crónico no oncológico

Debido al incremento del interés sobre el uso de los derivados de cannabis con fines medicinales, cada vez son más los pacientes que preguntan acerca del mismo, lo que hace necesario la información y formación de los profesionales para poder brindar una información veraz y contrastada. Muy importante también, conocer la situación legal del consumo de derivados de cannabis en cada país o comunidad donde se vaya a prescribir. En cuanto a su uso, las pautas deben ser las mismas que se siguen con los analgésicos opioides en el tratamiento del DCNO (Tabla I).

En conclusión, son necesarios estudios clínicos de calidad y de mayor duración para valorar la efectividad de los derivados de cannabis en el tratamiento del DCNO. Deben ser estudios que demuestren la forma más efectiva de utilizar los derivados de cannabis, de forma inhalada o por vía oral, los componentes más adecuados ($\Delta 9$ -TCH, CBD), principalmente ensayos con CBD ya que parece ser el derivado con propiedades terapéuticas sin efecto psicoactivo, las dosis necesarias para tratar y la repercusión clínica de su asociación con analgésicos opioides. El estudio clínico de los derivados de cannabis inhalados, fumados o vaporizados, está limitado por la restricción para conseguir la planta en muchos países, debido a los programas antidroga^{2, 10}.

El incremento en el conocimiento de las propiedades terapéuticas de los derivados de cannabis puede ayudar a su legalización con fines medicinales que permita la investigación en este campo^{18, 21}.

V. Eficacia clínica y riesgos del uso medicinal de los derivados del cannabis en trastornos neurológicos

La evidencia científica del uso medicinal de los derivados de cannabis en trastornos neurológicos es débil. Un metaanálisis de los estudios que analizaban el efecto de estos productos sobre la calidad de vida de pacientes con trastornos neurológicos no encontró una asociación significativa²². En otro metaanálisis se concluyó que había moderadas pruebas científicas de eficacia de los derivados de cannabis (Sativex®) en la espasticidad y en el dolor neuropático, mientras que no había pruebas suficientes en las náuseas/vómitos de la quimioterapia, como estimulante del apetito/caquexia del sida, en las alteraciones del sueño, en el síndrome de Gilles de la Tourette o en la fibromialgia²³. Resultados similares se sintetizaron en otro trabajo que recogía meta-análisis previos, incluidos los de la Cochrane²⁴.

Los derivados de cannabis son anticonvulsivantes²⁵. Sin embargo, el $\Delta 9$ -THC no puede usarse a largo plazo

Tabla I

Pautas de tratamiento con derivados del cannabis en pacientes con dolor crónico no oncológico

1	Historia clínica detallada y completa con valoración psicológica, incluida historia de abuso a otras sustancias.
2	Exploración física.
3	Estrategia de tratamiento con objetivos claros.
4	Información al paciente incluidos los efectos secundarios y riesgos de la droga.
5	Consentimiento informado.
6	Evaluación periódica de la eficacia del tratamiento y el consumo diario de la droga (dosis medias 1-3 gr); cantidades superiores facilitan los riesgos de desviación.
7	Registros adecuados de la actividad y en caso de dependencia derivar a los pacientes a centros de desintoxicación

en epilepsia por sus potenciales efectos secundarios. CBD se ha ensayado en crisis relacionadas con el complejo de la esclerosis tuberosa²⁶, en el síndrome de Dravet²⁷ y en otra miscelánea de epilepsias rebeldes²⁸, con una eficacia moderada que invita a seguir la investigación en este campo.

También está en fase de experimentación el uso de los derivados de cannabis en otras indicaciones neurológicas como la encefalopatía neonatal, la anoxia cerebral difusa, el infarto cerebral o el edema cerebral maligno. Asimismo, debido a su conocido efecto antiinflamatorio podrían ser beneficiosos para prevenir o reducir las enfermedades neurodegenerativas²⁹. Pero estos supuestos efectos beneficiosos, todavía no demostrados, no justifican recomendar su uso.

En conclusión, las pruebas a favor del uso médico de los derivados de cannabis en las enfermedades neurológicas son débiles y algunos autores se muestran totalmente escépticos sobre su prescripción³⁰. La respuesta a esta insuficiencia de conocimiento debería ser el incremento de la investigación de nuevas moléculas en ensayos controlados para indicaciones específicas, lo cual lleva mucho tiempo. Pero la presión sobre los gobiernos va a ser la de legalizar el uso médico de la planta, respuesta a corto plazo muy del gusto de los políticos, con unas consecuencias económicas astronómicas y otros efectos médicos y sociales difíciles de prever, pero en todo caso preocupantes^{31, 32, 33}. El uso generalizado de los derivados crudos de la planta, aunque sea controlado y bajo prescripción, no permitirá nunca discriminar su eficacia real frente al efecto placebo, ni establecer estándares de seguridad, por la variabilidad intrínseca de la composición de las plantas y de su modo de administración.

VI. Utilidades medicinales de los derivados del cannabis en oncología

La utilidad terapéutica de estas sustancias no debe de justificar en absoluto, la bondad de su consumo lúdico y tampoco la utilización recreativa debe de limitar el potencial desarrollo de estas sustancias como fármacos o medicamentos.

En la actualidad no se acepta su utilización en pacientes con cáncer, sea cual sea su situación o el motivo de la indicación, pero no es menos cierto que algunos pacientes lo consumen en algún momento de la evolución de su enfermedad, si bien los datos en cuanto su número, frecuencia, cantidad y tipo de cannabinoide no están claros.

La relación de los derivados de cannabis y los procesos cancerosos la podemos abordar desde 2 aspectos diferenciados, por un lado, la relación con la respuesta del tumor a estas sustancias y también la capacidad carcinógena de los mismos, y por otro, el uso de los derivados de cannabis en el control de síntomas o como tratamiento de soporte en los pacientes con cáncer.

VI. a. Derivados del cannabis y cáncer

Un efecto antitumoral ha sido atribuido a estas sustancias, pero no ha habido ningún estudio que lo haya de-

mostrado. Existe un ensayo clínico en fase I³⁴, en el que a 9 pacientes con recidiva de glioblastoma multiforme se les administró Δ^9 -TCH y del que no se pueden extraer conclusiones referentes a la eficacia clínica. También ha sido estudiado en otras localizaciones tumorales como pulmón, mama, próstata, linfoma y hueso con los mismos resultados.

El posible efecto antitumoral de los derivados de cannabis se atribuye a una mayor expresión de receptores CB1 y CB2 principalmente, en las células tumorales, comparado con el tejido de origen, lo que también ha sido considerado un factor pronóstico. Por otro lado, los derivados de cannabis a altas dosis pueden estimular el crecimiento de las células tumorales, mediante la facilitación al escape de la respuesta inmunitaria, lo que se ha comprobado en animales de experimentación³⁵.

Los derivados de cannabis, especialmente inhalados, tienen capacidad carcinógena por su capacidad de producir mutaciones, sin embargo, los estudios realizados en diversas localizaciones tumorales no han establecido conclusiones consistentes^{36, 37}.

VI. b. Derivados del cannabis y control de síntomas en el paciente oncológico

En el paciente oncológico, las principales indicaciones para estas sustancias son en el tratamiento del dolor, la anorexia, las náuseas y vómitos, y la disgeusia.

Dolor: el 40% de los pacientes con cáncer tienen algún tipo de dolor, que alcanza el 70% cuando la enfermedad es avanzada o metastásica³⁸. Una revisión sistemática³⁹ de 18 estudios controlados con placebo sobre la utilidad de los derivados de cannabis para el tratamiento del dolor, 4 de los cuales era en pacientes con cáncer, mostró una tendencia a la mejoría en el brazo de tratamiento, pero con algunos efectos secundarios.

Dos estudios en pacientes con dolor oncológico, tratados con morfina y cannabinoides^{40, 41} han mostrado una disminución significativa de la intensidad del dolor y del número y frecuencia de rescates, lo que hace que disminuyan los requerimientos de morfina por un efecto sinérgico. Además, también mejora la calidad de sueño y la calidad de vida.

Anorexia: Es otro de los síntomas frecuentes en los pacientes con cáncer, que cobra especial relevancia en las fases avanzadas de la enfermedad, influyendo no solamente en los aspectos físicos, sino también los psíquicos principalmente por la relación cultural entre peso y salud.

Dos publicaciones^{42, 43}, una revisión y una serie de casos, han valorado el uso de cannabinoides en el tratamiento de la anorexia y la pérdida ponderal de pacientes con cáncer, mostrando eficacia al aumentar el apetito y enlentecer la pérdida ponderal. Pero cuando los cannabinoides se comparan con megestrol oral, este último se muestra significativamente superior para este cometido, mostrando incluso, que al añadir un cannabinoide al megestrol no se incrementa su eficacia^{44, 45}. Por el contrario, la olanzapina, un antipsicótico atípico, aumenta la eficacia del acetato de megestrol en cuanto al aumento del apetito y del peso⁴⁶. Es de notable importancia mencio-

nar aquí, que con frecuencia asistimos a pacientes que presentan contraindicación para el megestrol por riesgo elevado de fenómenos tromboembólicos, situación nada infrecuente en estos pacientes por diferentes causas.

Náuseas y vómitos: Con frecuencia los tratamientos, tanto los de soporte como los antitumorales, producen esta sintomatología, especialmente la quimioterapia. El control de estos efectos secundarios mejora la calidad de vida y la adherencia al tratamiento.

Estos síntomas fueron una de las primeras “indicaciones” de los derivados de cannabinoides. En 1988 se realizó un estudio piloto en 56 pacientes en tratamiento con quimioterapia, que presentaban un control inadecuado con los antieméticos disponibles, administrándoles cannabis inhalado, con lo que se observó eficacia en el 78% de ellos⁴⁷.

Dos revisiones sistemáticas que evaluaron 30 y 15 estudios, con más de 1.300 pacientes, encontraron que los derivados de cannabinoides fueron más eficaces en el control de las náuseas y vómitos que los antieméticos de la época^{42, 48}.

Es necesario mencionar que el antagonista del receptor de la serotonina 5-HT₃, ondansetron, se utiliza por primera vez en 1984 y no es hasta 1989, cuando comienza a comercializarse en EE. UU.⁴⁹. En España se comercializa en 1991, por lo que durante algunos años los pacientes no disponían de un tratamiento eficaz para minimizar este efecto secundario. Los anti 5-HT₃ y los anti-neuroquinina-1 son fármacos eficaces en el control de estos síntomas, lo que ha supuesto un importante avance en este sentido, pero no es menos cierto que algunos pacientes, especialmente los que presentan alteraciones del tránsito intestinal, tienen limitaciones para su uso por el estreñimiento que producen y en los que los cannabinoides podrían ser una alternativa, una vez demostrada su eficacia y seguridad, y regulado su uso.

Disgeusia: Es una distorsión del gusto que se da con frecuencia en diversos tratamientos oncológicos como son la quimioterapia y otros fármacos. Tiene relación con la ingesta, en calidad y cantidad, y puede influir negativamente en una adecuada alimentación.

Aquí también los cannabinoides podrían tener su utilidad ya que hay un estudio que compara cannabinoides con placebo en pacientes que presentan este síntoma, siendo los resultados favorables en el brazo de tratamiento en la saborización de alimentos, la cantidad de las ingestas, las calorías ingeridas, el sueño y la calidad de vida⁵⁰.

En conclusión, naturalmente que los derivados de cannabis han tenido su utilidad en el tratamiento y manejo de los pacientes con cáncer, y que no claras, ni aclaradas circunstancias han relegado la valoración de su eficacia en diferentes situaciones, al no haberse realizado los oportunos y necesarios ensayos clínicos. La utilización recreativa no ha sido, ni es, ni podrá ser un argumento con la solidez suficiente para impedir el desarrollo de una sustancia posiblemente beneficiosa. De hecho, todavía existen situaciones clínicas en el ámbito de la oncología donde podrían tener utilidad.

Por último, mencionar un estudio recientemente publicado, que hace referencia a la persistencia del uso de analgésicos opioides en pacientes intervenidos de diferentes cánceres. Se analizaron 68.463 pacientes y se observó que un año después de la cirugía un 10,4% consumían analgésicos opioides, 7-11% en los que no llevaban otro tratamiento y se incrementaba al 15-21% entre los que llevaban tratamiento complementario a la cirugía⁵¹. Es obvio y evidente que, a pesar de esta inadecuada “adherencia” a los analgésicos opioides, a nadie se le ocurriría descatalogarlos del tratamiento analgésico por esta razón. Apliquemos esto mismo a los derivados de cannabis.

VII. Expectativas del uso terapéutico de los derivados del cannabis en psiquiatría

La utilización medicinal de los derivados de cannabis desde la perspectiva de la psiquiatría en la actualidad (2018) plantea múltiples problemas, incertidumbres y expectativas en grado variable y de posibilidades inseguras, como la propia ciencia pero también posibles, arriesgadas y hasta prometedoras aunque con muchas dudas.

Las posibles utilidades terapéuticas de los derivados de cannabis son objeto actualmente de una gran controversia, no exenta de confusión y posicionamientos más ideologizados que científicos, oscilando entre los que lo consideran una especie de panacea universal para todo tipo de males y los que argumentan que es una de las drogas de abuso más nocivas para la salud.

Como se ha comentado, dada la elevada expresión del receptor CB1 en el sistema nervioso central, el sistema cannabinoide endógeno interviene en la regulación de diferentes funciones fisiológicas a este nivel^{11, 12, 13}, como desarrollo neuronal, implicación en procesos de coordinación motora, aprendizaje y memoria, control emocional, control del apetito, proceso de recompensa, dolor, control del sistema cardiovascular y respuesta inmunológica. Ciertas enfermedades modifican la concentración de los cannabinoides endógenos en el organismo.

Por lo tanto, son múltiples las acciones farmacológicas de los derivados del cannabis¹² que pueden presentar interés por su repercusión desde el punto de vista de la psiquiatría. Así, se ha descrito que producen:

- Alteraciones psicológicas: euforia (“subida”), disforia, ansiedad, desencadenamiento o agravamiento de psicosis.
- Alteraciones de la percepción: percepción sensorial aumentada, distorsión espacio-temporal, alucinaciones, percepciones distorsionadas.
- Acción sedante: depresión generalizada del sistema nervioso central, somnolencia, ansiólisis (atención al uso concomitante con benzodiacepinas).
- Alteraciones de la cognición y el rendimiento psicomotor: pensamiento fragmentado, obnubilación, alteración de memoria y aprendizaje, déficit global del rendimiento para tareas completas y exigentes.
- Alteraciones de la función motora: alteraciones de la coordinación, ataxia, disartria, debilidad.

Tras el uso continuado de los derivados de cannabis, su retirada brusca puede llevar a la aparición de un “síndrome de abstinencia”, caracterizado por irritabilidad, ansiedad, agitación, agresividad, disforia, humor depresivo, alteraciones del sueño, pesadillas, pérdida de apetito y peso. Estos síntomas y su aparición dependerán de la dosis y frecuencia de consumo del paciente, de la concentración de cannabinoides presentes en la planta, así como de la duración del consumo. En caso de toxicidad aguda, esta es baja para este tipo de productos y la letalidad casi nula.

Últimamente se han desarrollado en el laboratorio derivados de cannabinoides sintéticos capaces de incidir directa e indirectamente con el sistema endocannabinoide. Por otra parte, es la droga ilegal de uso más frecuente tras el alcohol y el tabaco (uso recreativo)¹⁰ y su utilización es cada vez más precoz y de mayor “progresión” (con finalidad ansiolítica, hipnótica, “evasiva”, “colocón” y de mejoría del estado de ánimo). Todo ello configura un marco, según los países, las culturas y grupos de población y de edad, de una gran variabilidad legal, de aceptación social y de percepción de riesgo. Concretando exclusivamente en la patología psiquiátrica se ha planteado su utilización en los cuadros clínicos de ansiedad y depresión, alteraciones del sueño, trastornos del estrés postraumático, síndromes de abstinencia de alcohol, opioides y otras drogas (¿cannabis?), esquizofrenia y psicosis.

La ubicación de los derivados de cannabis y cannabinoides en el grupo I de estupefacientes dificulta el estudio científico y los datos que se manejan provienen de escasos estudios, en su mayoría abiertos y no controlados, junto con numerosos autoinformes de los propios usuarios.

VII. a. Ansiedad y depresión

Como se ha comentado, los endocannabinoides juegan un papel importante en la regulación del humor¹², encontrándose disminuidos en procesos de depresión. En un estudio basado en “autoinformes” de 4.400 usuarios habituales, de 1 a 7 días/semana, los pacientes refieren: mejoría humor depresivo, ansiedad y tensión muscular, euforia moderada⁵²⁻⁵⁴.

Dosis bajas de agonistas del receptor CB1, parece que mejoran la ansiedad, así como la respuesta a fármacos antidepressivos. El mecanismo implicado parece ser la mejoría de neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica (similar a la producida por los fármacos antidepressivos). Por el contrario, dosis altas de agonistas CB1 o antagonistas CB1 anulan ese efecto y pueden desencadenar depresión.

VII. b. Alteraciones del sueño

Se ha descrito que la administración aguda y subcrónica del endocannabinoide anandamida, induce el sueño. Asimismo, tanto la administración de $\Delta 9$ -TCH o la propia planta de cannabis facilitan el sueño, disminuyen la latencia del sueño, el sueño paradójico y la latencia REM⁵⁵.

Por otro lado, la planta de cannabis fumada y los derivados de cannabis de prescripción mejoran el insom-

nio del dolor crónico oncológico, neuropático, diabético, de la anorexia-caquexia del VIH y cáncer avanzado, de la esclerosis en placas, ELA, traumatismos medulares, poliartritis traumatoide, fibromialgia, enfermedad intestinal inflamatoria, trastorno por estrés postraumático².

VII. c. Esquizofrenia y psicosis

La relación entre la utilización de derivados de cannabis y esquizofrenia es un tema controvertido y de gran actualidad. Se ha sugerido que la regulación negativa que ejerce el sistema endocannabinoide sobre la liberación de dopamina frenaría la actividad hiperdopaminérgica de la esquizofrenia. Además, se ha descrito que existe un incremento de anandamida en pródomos de psicosis y en psicóticos sin tratamiento. En cuanto a los cannabinoides, el CBD posee propiedades antipsicóticas similares a los neurolépticos atípicos, mientras que el $\Delta 9$ -TCH podría facilitar descompensaciones psicóticas^{56, 57}.

El consumo de cannabis en la adolescencia es muy frecuente y genera gran preocupación, ya que se ha sugerido que predispone y desencadena la aparición de “brotes” psicóticos en sujetos “predisuestos”⁵⁸. No obstante, el incremento del consumo de cannabis no ha supuesto un incremento en la incidencia de psicosis. El cannabis precipitaría y adelantaría la edad de inicio de psicosis en personas vulnerables y con predisposición.

En cualquier caso, el cannabis es una de las drogas más consumidas por los esquizofrénicos, existiendo dos teorías que lo justifican: Teoría de la automedicación y Teoría de la vulnerabilidad compartida (enfermedades del neurodesarrollo con predisposición común, el mismo substrato neurobiológico).

Se ha sugerido que el uso de derivados de cannabis en psicosis crónicas podría mejorar el rendimiento cognitivo^{56, 58, 59}.

VII. d. Trastorno por estrés postraumático (TEPT)

Como se ha comentado, el sistema endocannabinoide está vinculado a la regulación de estados emocionales y procesos cognitivos, aprendizaje, memoria, condicionamiento al miedo y la respuesta al mismo¹². Hay aspectos compartidos entre el miedo, la ansiedad, las fobias y el TEPT tanto en animales como en humanos.

Enfermedades asociadas a retenciones inadecuadas de recuerdos negativos o reacciones inadecuadas a situaciones aversivas como el TEPT podrían tener el sistema endocannabinoide como diana terapéutica. No hay ensayos clínicos desarrollados que demuestren su eficacia clínica en esta situación, ni comparativos con placebos. Solo se dispone de comentarios autoreferidos de 47 pacientes para el cannabinoide nabilona. Así, los pacientes refieren mejoría de pesadillas, del sueño, de los flashbacks, sudores nocturnos, señalándose como efectos secundarios, la aparición de vértigos, amnesia, cefaleas, aturdimiento, mareo⁶⁰⁻⁶⁴.

VII. e. Síndrome de abstinencia de alcohol, analgésicos opioides y otras drogas

Existen interacciones complejas entre alcohol (etanol) y el sistema endocannabinoide. Así, se sabe que el blo-

queo o inhibición de CB1 reduce la apetencia por el alcohol, mientras que la activación de este receptor aumenta la apetencia y consumo de alcohol, agravando la abstinencia⁶⁵⁻⁶⁶. El consumo crónico de alcohol disminuye la actividad del receptor CB1. En el síndrome de abstinencia a analgésicos opioides, el uso de derivados de cannabis presenta incertidumbres, aunque con expectativas positivas. En el caso de adicción a derivados de cannabis, el uso del mismo producto no parece una alternativa terapéutica salvo en una decisión “política” de “reducción de daños y gestión de riesgos” que en algunos países está gestionada por agentes sanitarios, en otros por agentes sociales y en otros por agentes comerciales y políticos.

Los objetivos terapéuticos no deben o pueden ser maximalistas en medicina. Lo ideal en adicciones es la abstinencia, pero a veces lo posible es la reducción de consumos en cantidad, frecuencia y con los menos adulterantes posibles dentro de una política general de gestión de riesgos y reducción de daños (por ejemplo, la política de intercambio de jeringuillas, los análisis de drogas de abuso en fiestas, las salas de consumo supervisado, etc.).

Por último, la gran variabilidad en concentración y proporción entre los diferentes preparados, tanto en los preparados que contienen fitocannabinoides como el uso de los cannabinoides sintéticos, no posibilita homogeneizar resultados en el momento actual con criterios científicos, pero podrían plantearse con “principios activos” y vías de administración más convencionales. Asimismo, las múltiples vías de administración, inhaladas, fumadas, ingerido, vaporizado, *spray*, cremas, inyección intramuscular, etc., así como la composición y variedad de las semillas disponibles con diferente composición de fitocannabinoides, suponen una variabilidad heterogénea de biodisponibilidad del producto activo⁶⁷.

La legalización en diversos países europeos y americanos abre nuevas perspectivas de estudio e investigación, así como la salida del CBD del grupo I de estupefacientes. Quedan pendientes temas legales, éticos (límite de edad para menores), sanitarios (asociación con tabaco persiste el efecto nocivo de este, adicción, conducción y manejo de maquinaria) y organizativos (regulación de uso en club de cannabis, distribución sanitaria autorizada).

En conclusión, la posibilidad de utilizar los derivados del cannabis para uso medicinal aparece como lejana en el momento actual, debiendo resolver previamente dudas, problemas e interrogantes clínicos, siendo uno de ellos el afrontar adecuadamente el gravísimo problema del consumo en edades tempranas de la vida en pleno proceso madurativo del sistema nervioso central, etapa primordial para procesos de formación, aprendizaje y socialización. Se necesita garantizar el aislamiento de principios activos “seguros”, vías adecuadas de administración, realizar ensayos clínicos con mayor rigor científico, diferenciando claramente entre consumo recreativo y utilización terapéutica en psiquiatría.

VIII. Derivados del cannabis y seguridad del paciente

Desde el punto de vista farmacológico y regulatorio, cuando se utiliza el término cannabis nos referimos a las partes superiores en floración o fructificación de la planta de cannabis (excluyendo las semillas y hojas cuando no vayan acompañadas de dichas partes superiores) de las que no se haya extraído la resina. Se trata de una planta con una amplia tradición de uso medicinal que estuvo incluso recogida en varias farmacopeas y que contiene componentes con actividad biológica que podrían ser útiles en el tratamiento de algunos síntomas o enfermedades⁶⁸.

Según la normativa legal española, para autorizar el uso de cualquier sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos se exigen una serie de garantías⁶⁹:

- Cumplir los requisitos de calidad.
- Ser seguro.
- Ser eficaz en las indicaciones para las que se ofrecen.
- Estar correctamente identificado.
- Suministrar la información que necesita el paciente, para su correcta utilización.

Estos requisitos, destinados a proteger la salud y seguridad de los pacientes, se están incumpliendo claramente en el “posible” caso del uso medicinal del cannabis que está presidido por lo que podríamos denominar la “ceremonia de la confusión”.

Así, bajo la denominación de cannabis, se emplean diferentes híbridos de tres especies botánicas diferentes, en las que se han identificado ya más de 750 sustancias químicas diferentes, de las que más de 100 son cannabinoides. Tal como ocurre con otras plantas medicinales, su composición es diferente, no solo en función de la variedad utilizada, sino también según las condiciones de cultivo (sustrato, horas de luz...), recolección, procesado y conservación⁶⁸.

Además, se emplean distintos preparados, que no son sometidos a ningún tipo de estandarización ni control de calidad y se promociona incluso el autocultivo, una de las prácticas más opuestas a estos dos conceptos, básicos para garantizar la calidad de cualquier medicamento.

Por si ello fuera poco, se administra por diferentes vías. Algunas de ellas con alta biodisponibilidad (fumada, inhalada) pero escasa duración de sus efectos y otras de menor absorción y efecto más lento y duradero (sublingual, oral). Incluso se emplea por vía tópica o rectal, formas de uso cuya farmacocinética es prácticamente desconocida⁷⁰.

Como se ha comentado anteriormente, son muchos los ensayos clínicos realizados con cannabis, aunque muy heterogéneos. En base a ellos podría postularse el uso del cannabis o sus derivados como alternativa en algunas indicaciones²³.

De hecho, a diferencia de los que sucedía no hace mucho tiempo, actualmente existen medicamentos au-

torizados que contienen derivados de cannabinoides en diferentes a países. Por ejemplo, Nabilona (Cesamet®) y Dronabinol (Marinol®), análogos del $\Delta 9$ -TCH, están aprobados en Canadá y otros países con indicación para náuseas-vómitos/terapia oncológica. En España solo está disponible Sativex®, una mezcla de extractos de cannabis con un contenido estandarizado de $\Delta 9$ -TCH/CBD 1:1 indicado para la espasticidad en esclerosis múltiple y dolor crónico⁷¹.

Por otra parte, cada vez son más los países en los que se ha autorizado el uso medicinal de propio cannabis: Alemania, Canadá, Chequia, Finlandia, Francia, Holanda, Italia, Israel, Noruega...¹⁶.

Desafortunadamente no en todos los casos se ha optado por conferir el estatus de medicamento a los preparados. Así, por ejemplo, en numerosos estados de EE. UU. se ha autorizado la comercialización de preparados alimenticios a base de cannabis, no ya con fines medicinales sino para uso recreativo. De esta forma se han incrementado los casos de sobredosis e ingresos hospitalarios por consumo accidental lo que ha puesto en evidencia la necesidad de una regulación más estricta que garantice la estandarización de los preparados, el adecuado control de su calidad y la normalización de su etiquetado⁷³.

El International Narcotics Control Board, la misma institución que prohibió la investigación sobre los posibles usos terapéuticos del cannabis y sus derivados, retrasando así irremediamente el avance del conocimiento científico, recomienda ahora que "Los Estados que deseen crear programas de uso medicinal del cannabis deben establecer un organismo encargado de supervisar el cultivo y de expedir las licencias para ello"⁷⁴. En España existe ya una institución que podría desempeñar ese papel: la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios.

Puede cuestionarse si los datos sobre eficacia y seguridad del cannabis son suficientes para justificar su uso para una determinada indicación, pero lo que es indudable es que actualmente son muchos los pacientes que lo están utilizando, en no pocas ocasiones bajo prescripción médica.

Cerrar los ojos a la realidad nunca es la mejor forma de afrontarla y es urgente que se adopte una decisión sobre la regulación del uso medicinal del cannabis.

No podemos olvidar que además de hacer unas recomendaciones sobre la forma de efectuar una eventual regulación, la INCB advierte de que la prohibición del cultivo no autorizado es una medida importante para la defensa de la salud pública y que el cultivo para uso personal no cumple los mínimos requerimientos de control y puede conllevar riesgos para la salud⁷⁴.

La Ley 29/2006 de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios establece claramente cómo debe garantizarse la seguridad de los pacientes y dispone para ello que los medicamentos de plantas medicinales seguirán el régimen de las fórmulas magistrales, preparados oficinales o medicamentos industriales, según proceda y con las especificidades que reglamentariamente se establezcan. Resulta evidente que esta disposición está especialmente justificada en las plantas psicoactivas (Tabla II)⁶⁹.

Agradecimientos

Al Prof. Ricardo Franco, presidente de la Academia de Ciencias Médicas, la Prof. M.^ª Elena Suárez González, secretaria de redacción de la Gaceta Médica de Bilbao y la Dra. Celina Pereda por la organización de la Mesa Redonda "Aportación del uso medicinal de los derivados de Cannabis: una revisión de su potencial eficacia clínica y riesgos", cuya discusión y conclusiones se presenta en esta publicación. A las Prof. M.^ª Elena Suárez González

Tabla II
Requisitos para un uso seguro del cannabis medicinal

Evaluar la eficacia mediante ensayos clínicos bien controlados
Conocer el perfil de seguridad de cada uno de los productos utilizados
Determinar el índice óptimo dosis/respuesta
No extrapolar datos de seguridad y eficacia de uno a otro preparado
Establecer la razón óptima THC/CBD
Investigar la acción de otros cannabinoides (y terpenoides)
Investigar en variedades más seguras y eficaces
Disponer de un método reproducible de producción y control que garantice una composición estandarizada
Garantizar adecuada conservación
Analizar la influencia de la vía de administración y conocer la farmacocinética
Someterlo al sistema de farmacovigilancia
Analizar los efectos a largo plazo

y Teresa Morera, del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina y Enfermería de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU) por la composición y corrección del texto.

Bibliografía

- 1 Asociación Médica Mundial. Declaración de la AMM sobre el cannabis medicinal. Adoptada en la 68ª Asamblea General de la AMM, Chicago, Estados Unidos, Diciembre 2017. Consultado 16.01.2018. Disponible en <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-la-amm-sobre-el-cannabis-medicinal/>.
- 2 Savage SR, Romero- Sandoval A, Schatman M, Wallace M, Fanciullo G, McCarberg B, Ware M. Cannabis in Pain Treatment: Clinical & Research Considerations. *J Pain*. 2016; 17:654-68.
- 3 Osorio JH, Tangarife HF. Cannabis, una opción terapéutica. *Biosalud*. 2009; 8: 166-77.
- 4 Mendoza Temple L. Medical Marijuana and Pain Management. *Disease a Month*. 2016; 62: 346-52.
- 5 Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*. 1964; 86: 1646-7.
- 6 Matsuda L A, Lolait S J, Brownstein M J, Young A, Bonner T I. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990; 346: 561-4.
- 7 Munro S, Thomas K L, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993; 365: 61-5.
- 8 Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992; 258: 1946-9.
- 9 Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz A R, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*. 1995; 50: 83-90.
- 10 Ware MA, Desroches J. Cannabis medicinal y dolor. *Pain Clinical Updates*. 2014; XXII (3):1-7.
- 11 Grandes P. Sistema endocannabinoide. En: JJ Zarranz, J Meana, J Gonzalez-Menacho. *Neurofarmacología contemporánea*. Barcelona, Elsevier, 2011.
- 12 Battista N, Di Tomasso M, Bari M, Maccarrone M. The endocannabinoid system: an overview. *Front Behavior Neuroscience*. 2012; 6: doi: 10.3389/fnbeh.2012.00009.
- 13 Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and pain: sites and mechanisms of action. *Adv Pharmacol*. 2017; 80:437-75.
- 14 Reiman A, Welty M, Solomon P. Cannabis as a Substitute for opioid-Based Pain Medication: Patient Self-Report. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2017; 2:160-6.
- 15 Grant I; Atkinson JH; Gouaux B; Wilsey B. *Marihuana Medicinal: Disipando elHumo. The Open Neurology Journal*. 2012; 6: 18-25.
- 16 Bifulco M, Pisanti S. Medicinal use of cannabis in Europe. *EMBO Reports*. 2015; 16(2):130-2.
- 17 Boychuk DG, Goddard G, Mauro G, Orellana MF. The Effectiveness of Cannabinoids in the Management of Chronic Nonmalignant Neuropathic Pain: A Systematic Review. *J Oral Facial Pain Headache*. 2015; 29:7-14.
- 18 Lucas Ph. Rationale for cannabis-based interventions in the opioid overdose crisis. *Harm Reduction Journal*. 2017; 14:58. DOI 10.1186/s12954-017-0183-9
- 19 Boehnke KF, Litinas E, Clauw DJ. Medical Cannabis Use Is Associated With Decrease Opiate Medication Use in a Restrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chonic Pain. *The Journal of Pain*. 2016; 17:739-44.
- 20 Klose WB, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W. Cannabinoids for fibromyalgia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 7:1-28.
- 21 Hill KP; Palastro MD; Johnson B; Ditre JW. Cannabis and Pain: A Clinical Review. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2017; 2:96-104.
- 22 Goldenberg M, Reid MW, IsHak WW, Danovitch I. The impact of cannabis and cannabinoids for medical conditions on health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Dependence*. 2017; 174: 80-90.
- 23 Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313:2456-73.
- 24 Schrot RJ, Hubbard JR. Cannabinoids: Medical implications. *Ann Med*. 2016; 48:128-41.
- 25 Reddy DS, Golub VM. The pharmacological basis of cannabis therapy for epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016; 357:45-5.
- 26 Hess E, Moody K, Geffrey A, Pllard SF, Skirvin LA, Bruno PL et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2016; 57:1617-24.
- 27 Cross JH, Marsh E, Miller I, Nabbout R. Trial of Cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017; 376:2011-20.
- 28 Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 270-8.
- 29 Contino M, Capparelli E, Colabufo NA, Bush AI. Editorial: The CB2 cannabinoid system: a new strategy in neurodegenerative disorder and neuroinflammation. *Front Neurosci*. 2017; doi: 10.3389/fnins.2017.00196.
- 30 Farrell M, Buchbinder R, Hall W. Should doctors prescribe cannabinoids? *BMJ*. 2014; 348:g2737 doi: 10.1136/bmj.g2737.
- 31 D'Souza DC, Ranganathan M. Medical marijuana: is the cart before the horse. *JAMA*. 2015; 313:2431-2.
- 32 Andrade C. Cannabis and Neuropsychiatry, 1: benefits and risks. *J Clin Psychiatry*. 2016; 77:e551-4.
- 33 Hill KP. Medical marijuana: more questions than answers. *J Psychiatr Pract*. 2014; 20:389-91.
- 34 Guzman M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I. A pilot study of Delta9-tetrahy-

- drocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer*. 2006; 95:197-203.
- 35 McKallip RJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Delta-9-tetrahydrocannabinol enhances breast cancer growth and metastasis by suppression of the antitumor immune response. *J Immunol*. 2005; 174:3281-9.
 - 36 Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, Tashkin DP, Zhang ZF, Cozen W, et al. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15:1829-34.
 - 37 Feng BJ, Khyatti M, Ben-Ayoub W, Dahmoul S, Ayad M, Maachi F, et al. Cannabis, tobacco and domestic fumes intake are associated with nasopharyngeal carcinoma in North Africa. *Br J Cancer*. 2009; 101:1207-12.
 - 38 Van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016; 51:1070-90.
 - 39 Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martín JL. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med*. 2009; 10:1353-68.
 - 40 Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganæ-Motan ED, Potts R, Fallon MT, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 2011; 39:167-79.
 - 41 Portenoy RK, Ganæ-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain* 2012; 13:438-49.
 - 42 Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: a review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol*. 2006; 105:1-25.
 - 43 Walsh D, Kirkova J, Davis, MP. The efficacy and tolerability of long-term use of Dronabinol in cancer-related anorexia: a case series. *J Pain Symptom Manage*. 2005; 30:493-5.
 - 44 Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol*. 2002; 20:567-73.
 - 45 Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol*. 2006; 24:3394-400.
 - 46 Navari RM, Brenner MC. Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial. *Support Care Cancer*. 2010; 18:951-6.
 - 47 Vinciguerra V, Moore T, Breenan E. Inhalation marijuana as an antiemetic for cancer chemotherapy. *N Y State J Med*. 1988; 88:525-7.
 - 48 Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ, et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*. 2001; 323:16-21.
 - 49 Blackwell CP, Harding JM. The clinical pharmacology of ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1989; 25:S21-7.
 - 50 Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol*. 2011; 22:2086-93.
 - 51 Lee JS, Hu HM, Edelman AL, Brummett CM, Englesbe MJ, Waljee JF, et al. New persistent opioid use among patients with cancer after curative-intent surgery. *J Clin Oncol*. 2017; 35:4042-9.
 - 52 Crippa JA, Zuardi AW, Martín-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire et al. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol*. 2009; 24(7):515-23.
 - 53 Denson TF, Earleywine M. Decreased depression in marijuana users. *Addict Behav*. 2006; 31(4):738-42.
 - 54 Woolridge E, Barton S, Samuel J, Osorio J, Dougherty A, Holdcroft A. Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *J Pain Symptom Manage*. 2005; 29(4):358-67.
 - 55 Schierenbeck T, Riemann D, Berger M, Hornyak M. Effect of illicit recreational drugs upon sleep: cocaine, ecstasy and marijuana. *Sleep Med Rev*. 2008; 12(5):381-9.
 - 56 Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012; 2(2): e94. doi: 10.1038/tp.2012.15.
 - 57 Kucerova J, Tabiova K, Drago F, Micale V. Therapeutic potential of cannabinoids in schizophrenia. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2014; 9:13-25.
 - 58 Manseau MW, Goff DC. Cannabinoids and schizophrenia: risks and therapeutic potential. *Neurotherapeutics*. 2015; 12: 816-824.
 - 59 Schubart CD, Sommer IE, van Gastel WA, Goetgebuer RL, Kahn RS, Boks MP. Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr Res*. 2011; 130 (1-3):216-21.
 - 60 Pamplona FA, Prediger RD, Pandolfo P, Takahashi RN. The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212 facilitates the extinction of contextual fear memory and spatial memory in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 188: 641-649.
 - 61 Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, et al. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*. 2002; 418: 530-4.

- 62 Varvel SA, Lichtman AH Evaluation of CB1 receptor knockout mice in the Morris water maze. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 301(3):915-24.
- 63 Chhatwal JP, Davis M, Maguschak KA, Ressel KJ. Enhancing cannabinoid neurotransmission augments the extinction of conditioned fear” in *Neuropsychopharmacology.* 2005; 30: 516-524.
- 64 Frasger, GA. The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD (post-traumatic stress disorder)). *CNS. Neurosci. Ther.* 2009; 15: 84-88
- 65 Pava, MJ, Woodward, JJ. A review of the interactions between alcohol and the endocannabinoid system: implications for alcohol dependence and future directions for research. *Alcohol.* 2012; 46: 185-204.
- 66 Desroches J, Beaulieu P. Opioids and cannabinoids interactions: involvement in pain management. *Curr. Drug Targets.* 2010; 11: 462-473.
- 67 Guía básica sobre los cannabinoides. Sociedad española de investigación sobre cannabinoides. 2002. Consultado el 16.01.2018. Disponible en www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/guia-basica-cannab.pdf.
- 68 Madras BK. Update of Cannabis and its medical use. WHO 37th ECDD (2015) Agenda item 6.2. Consultado el 16.01.2018. Disponible en www.who.int/medicines/access/.../6_2_cannabis_update.pdf.
- 69 RDL 1/2015 por el que se aprueba el texto refundido de la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE 177; 25 Jul 2015. Consultado el 16.11.2017. Disponible en <https://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-2006-13554-consolidado.pdf>.
- 70 Ramos JA. Efectos terapéuticos de los cannabinoides. Instituto universitario de Investigación en Neuroquímica de la Universidad Complutense de Madrid Editor. 2017. Consultado el 16.01.2018. Disponible en <http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/EFECTOS-TERAPEUTICOS-DE-LOS-CANNABINOIDES.pdf>.
- 71 Ficha técnica Sativex 2,7 mg/2,5 mg solución para pulverización bucal. Consultado 16.01.2018. Disponible en https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/72544/FichaTecnica_72544.html.
- 72 Barrus DG, Capogrossi KL, Cates SC, Gourdet CK, Peiper NC, Novak SP et al. Tasty THC: Promises and Challenges of Cannabis Edibles. *Methods Rep RTI Press.* 2016 Nov; 2016. Consultado 16.01.2018. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5260817/pdf/nihms830225.pdf>.
- 73 Report of the International Narcotics Control Board for 2014. New York. United Nations 2015. Consultado 16.01.2018. Disponible en https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2014/English/AR_2014.pdf.