

# USOS MEDICINALES DEL CANNABIS

## RESUMEN

La utilización terapéutica del cannabis ha sido propuesta para una finalidad estrictamente paliativa de cuadros de ansiedad, insomnio, dolor, espasmos, neuropatía, anorexia y vómitos que no respondan satisfactoriamente a los fármacos convencionales, generalmente en pacientes intratables con otros medicamentos, afectados con esclerosis múltiple, cáncer, VIH/SIDA y patologías de la médula espinal. Sin embargo, los datos más contrastados – y ello, solo moderadamente – se refieren a su utilización en pacientes con esclerosis múltiple con síntomas espásticos, así como en aquellos con cuadros avanzados o terminales de cáncer o SIDA, específicamente en la prevención de las náuseas y vómitos asociadas a la quimioterapia, de la neuropatía asociada a ciertos antineoplásicos (taxanos, alcaloides de la vinca y complejos de platino) y en pacientes con VIH/SIDA. En el resto de potenciales indicaciones terapéuticas o preventivas, no hay datos clínicos suficientemente rigurosos que justifiquen su uso con fines medicinales.

## INTRODUCCIÓN

La marihuana o marihuana es una planta de la familia de *Cannabaceae*, que corresponde a la especie *Cannabis sativa* var. *Indica*. Procede de Asia Central, aunque actualmente es cultivada prácticamente en todo el mundo, mayoritariamente de forma ilegal.



Figura 1. *Cannabis sativa* var. *Indica*

La planta de Cannabis produce una resina que contiene compuestos psicoactivos llamados **cannabinoides**, aunque los más importantes y mayoritarios son el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol o **dronabinol** y el **cannabidiol**; también contiene una amplia variedad de terpenos y flavonoides. La mayor concentración de cannabinoides se encuentra en las flores femeninas de la planta.

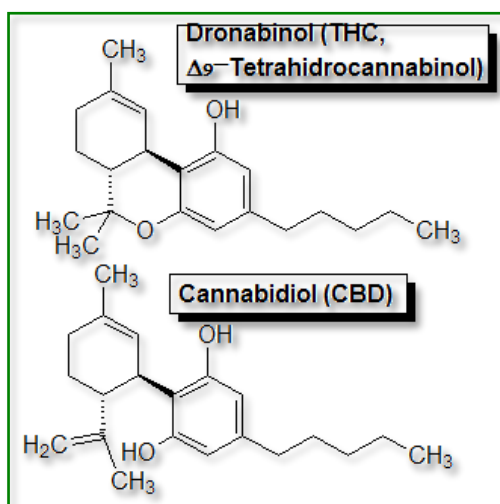


Figura 2. Estructuras químicas de dronabinol y cannabidiol

El **dronabinol** \* (THC o  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol) es un derivado parcialmente saturado del núcleo del cromeno, una versión heterocíclica con un átomo de oxígeno del fenantreno. Por su parte, el **cannabidiol** (CBD) es la forma abierta del dronabinol, por rotura del anillo oxigenado

\* Dronabinol es la Denominación Común Internacional (DCI) del  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol o THC.

(pirano) que da lugar a un segundo grupo hidroxilo (-OH) libre y, sobre todo, a una estructura molecular mucho más flexible que el dronabinol. Otros derivados naturales cannabinoides son el cannabicromeno, cannabigerol, tetrahidrocannabivarina y  $\Delta^8$ -tetrahidrocannabinol. El cannabidiol (CBD) ejerce significativos efectos analgésicos, antiinflamatorios y ansiolíticos, pero carece de los efectos psicoactivos del dronabinol (THC).

Se conoce como **nabiximoles** al extracto normalizado de hojas y flores de cáñamo indiano (*Cannabis sativa*), conteniendo en su composición varios cannabinoides, fundamentalmente dronabinol ( $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol o THC) y cannabidiol (CBD). El medicamento *Sativex*<sup>®</sup>, comercializado en España en 2010, es una solución para pulverización bucal que contiene 27 mg de THC y 25 mg de CBD por ml. Los extractos originales provienen de dos cepas de *Cannabis sativa* específicamente desarrolladas como fuente natural de cannabinoides, una productora preferente de THC y la otra de CBD. Los extractos son obtenidos mediante dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) líquido y contienen aproximadamente un 60% de THC y CBD, y un 10% de otros cannabinoides.

## UNA DROGA DE ABUSO

El cannabis es considerado a todos los efectos como una droga susceptible de abuso y, salvo raras excepciones, su comercio y su uso recreativo está legalmente prohibido en todo el mundo. Según la OMS, el cannabis presenta un riesgo dependencia psíquica de moderada a fuerte, aunque el riesgo de dependencia física es casi nulo. Presenta también un cierto grado de tolerancia a sus efectos psicológicos con el paso del tiempo, necesiéndose aumentar la dosis para producir el mismo efecto. No parece existir tolerancia cruzada con otras drogas de abuso, salvo con el alcohol. El síndrome de abstinencia suele ser de intensidad leve y consiste mayoritariamente en insomnio e irritabilidad.

Según el último informe (2016) del *Plan Nacional sobre Drogas*, en 2013 las drogas con mayor prevalencia de consumo, en los últimos 12 meses, eran el alcohol (78%), el tabaco (41%) y los hipnosedantes (12%), seguidos del cannabis (9%) y la cocaína (2%). En 2013, la edad de inicio en el consumo se mantiene estable. El inicio más precoz es para las bebidas alcohólicas (17 años), seguidas del cannabis (19 años). El más tardío sigue siendo el de los hipnosedantes (35 años). Las prevalencias de consumo son mayores en el grupo de 15 a 34 años, salvo en el caso de los hipnosedantes, cuyo uso se incrementa a partir de los 35 años.

El 30% de la población de 15 a 64 años ha consumido cannabis alguna vez en su vida, el 9% en los últimos 12 meses, el 7% en los últimos 30 días y el 2% diario en el último mes. Desde 2005, desciende ligeramente el consumo (último año y último mes) de cannabis entre la población general, mostrando el consumo diario cierta estabilización. La edad media de inicio del consumo se sitúa en 19 años y la prevalencia del consumo en los últimos 12 meses y en los últimos 30 días se concentra entre los 15 y los 34 años, con un pico máximo entre los 15 y los 24 años. 2 de cada 10 jóvenes de 15 a 24 años consumieron cannabis en el último año (27,2% de los chicos y 14,5% de las chicas).

En 2013, se estima que 687.233 personas de 15 a 64 años hacían un consumo problemático (alto riesgo) de cannabis, lo que representa el 2% de la población en este rango de edad y el 25% de los que han consumido cannabis en el último año. El consumo problemático de cannabis está más extendido entre los hombres que entre las mujeres, independientemente del grupo de edad analizado; en la población más joven se concentra una mayor proporción de consumidores problemáticos (4,4% de 15 a 24 años y el 3,5% de 25 a 34 años).

En 2013, se estima que comenzaron a consumir cannabis 168.677 personas de 15 a 64 años (tasa de incidencia de 5,3/1.000 habitantes), mostrando un valor levemente superior en mujeres (5,4) que en varones (5,2) y valores más altos (30,5) en edades tempranas (15-24 años).

Por otro lado, el cannabis está presente en cerca del 60% de los policonsumos de drogas (1 de cada 3 personas), solo por detrás del alcohol (95%).

El cannabis, siempre según el informe del *Plan*, es la droga ilegal más consumida por los jóvenes españoles. En 2014, el 29,1% había consumido cannabis alguna vez en la vida, el 25,4% en el último año y el 18,6% en el último mes. El consumo diario, sigue siendo elevado y se sitúa en el 1,8% (2,6% en chicos y 1,0% en chicas). En 2014, comenzaron a consumir cannabis 146.300 estudiantes de 14 a 18 años, aunque con una tendencia descendente, ya iniciada en 2004, observándose una estabilización en el consumo de cannabis en el último mes y en el consumo problemático de cannabis.

Las conclusiones del informe del *Plan* vienen a indicar que jóvenes españoles tienen una baja percepción del riesgo asociado al consumo de cannabis, a pesar de la evidencia disponible sobre sus consecuencias físicas, psicológicas y sociales. Baste indicar que entre el 30% y el 40% de los episodios psicóticos en hospitales se producen por esta droga, lo que no parece ser ajeno al hecho de que el cannabis sea, tras el alcohol y el tabaco, la sustancia psicoactiva más fácilmente disponible.

Según indica el informe anual (correspondiente a 2015) del *Observatorio Proyecto Hombre*, que hace un perfil de las personas con problemas de adicción que acudieron a terapia en alguno de sus 27 centros repartidos por 15 Comunidades Autónomas, un 11% de los ingresos fueron debidos al cannabis, por encima de los opiáceos (4,2%) y solo por detrás de alcohol y cocaína. En este sentido, las personas atendidas por consumo de cannabis han aumentado un 4,3% en los últimos cuatro años.

Una de las cuestiones más polémicas que rodean al consumo del cannabis, es su relación con el abuso de otras sustancias estupefacientes. Está claro que muchos individuos dependientes de cocaína o heroína son politoxicómanos y se administran todas las drogas que llegan a su poder, entre ellas el cannabis. Pero la incógnita que permanece en el aire es si el consumo de cannabis puede ser un primer paso para convertir a un individuo en usuario de otras sustancias mucho más peligrosas. En este sentido, según algunos autores, el cannabis supondría una puerta de entrada al consumo de estupefacientes, mientras que para otros, la drogadicción se debe fundamentalmente a factores culturales, socioeconómicos y familiares. En cualquier caso, las hipótesis sugeridas para justificar que un consumo temprano de marihuana podría desembocar en un abuso de otras sustancias son:

- Las primeras experiencias con la marihuana, que suelen ser agradables, pueden reforzar el consumo continuado y la experimentación del individuo de nuevas sensaciones.
- La moderada seguridad del cannabis puede disminuir la percepción del riesgo asociado al consumo de cualquier otra droga.
- Los distribuidores del cannabis suelen vender también otras sustancias estupefacientes, por lo que el contacto con éstas sería más fácil en un consumidor de cannabis que en una persona que no lo utilice.

Es clásico el estudio realizado en Australia entre los años 1996 y 2000 (*Lynskey, 2003*) sobre si el uso del cannabis a edades tempranas podría predisponer al consumo de otras drogas. Se estudiaron gemelos monocigóticos o dicigóticos del mismo sexo, para eliminar al máximo las influencias familiares, educacionales y socioeconómicas. Los resultados obtenidos al analizar los datos fueron los siguientes:

- Los gemelos que habían comenzado el consumo de cannabis antes de los 17 años, solían consumir otras sustancias estupefacientes con mayor frecuencia que sus hermanos que nunca lo habían usado.
- El riesgo de consumir cualquier tipo de droga de abuso en consumidores previos de cannabis frente a no consumidores, era prácticamente el doble. Analizando cada droga por

separado, se comprobó que el uso del cannabis antes de los 17 años predisponía más al individuo para desarrollar una dependencia a cocaína (hasta cuatro veces más), seguido de cerca por la heroína (3,7 veces más) y alcohol (casi dos veces más).

- Otros factores predisponentes como los factores socioeconómicos, familiares o educacionales tuvieron efectos mínimos.

## BIOQUÍMICA Y FARMACOLOGÍA DE LOS CANNABINOIDES

Tanto el tetrahidrocannabinol como el cannabidiol son agonistas de los receptores de cannabinoides (CB), de los que se han identificado dos tipos, CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>, que se diferencian en el modo de transmitir la señal y en su distribución tisular. En ambos su activación da lugar a una inhibición de la *adenilciclasa*, lo que impide la conversión del ATP a AMP cíclico (AMPc). Ambos son receptores acoplados a una proteína G.

La activación de los receptores CB<sub>1</sub> da lugar a los típicos efectos sobre la circulación y la psique conocidos tras el consumo de cannabis, mientras que la de los CB<sub>2</sub> no los produce. Los CB<sub>1</sub> se encuentran principalmente en las neuronas del cerebro, de la médula espinal y del sistema nervioso periférico, aunque también están presentes también en células de glándulas endocrinas y salivales, leucocitos, bazo, corazón y en determinadas zonas de los aparatos reproductor, urinario y gastrointestinal.

Hay una elevada concentración de receptores CB<sub>1</sub> en las terminaciones nerviosas, tanto centrales como periféricas, e inhiben la liberación de otros neurotransmisores, protegiendo de esta manera al sistema nervioso contra la sobreactivación o la sobreinhibición provocada por los neurotransmisores. Es especialmente relevante su abundancia en las regiones del cerebro responsables del movimiento (ganglios basales, cerebelo), del procesamiento de la memoria (hipocampo, corteza cerebral) y de la modulación del dolor (ciertas partes de la médula espinal, sustancia gris periacueductal).

Por el contrario, los receptores CB<sub>2</sub> se encuentran principalmente en las células inmunitarias, entre ellas los leucocitos, el bazo y las amígdalas. En este sentido, una de las funciones de los receptores CB en el sistema inmunitario es la modulación de la liberación de las citocinas, responsables de la inflamación y la regulación del sistema inmunológico.

Los ligandos endógenos para los receptores cannabinoides son conocidos como *endocannabinoides* y en el cerebro actúan como neuromoduladores. Todos son derivados de ácidos grasos poliinsaturados (ácido araquidónico, etc.) y entre ellos se encuentran la *anandamida* (N-araquidonil-etanolamida, AEA), el *2-araquidonil-glicerol* (2-AG), el *éter del 2-araquidonil-glicerol* (éter de noladín), el *O-araquidoniletanolamina* (*virodhamina*), y la *N-araquidonil-dopamina* (*NADA*). Por otro lado, los cannabinoides son capaces de activar, a través de mecanismos aún no dilucidados, las vías opioides endógenas (receptor  $\mu$ ), provocando la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*.

A diferencia de otros neurotransmisores, los endocannabinoides no se sintetizan de forma continua ni se almacenan en las células nerviosas, sino que son generados a partir de sus precursores y liberadas "a demanda" (solo cuando es necesario). Tras su liberación, son rápidamente desactivados mediante recaptación celular y metabolización. En la figura 3 se indican las principales funciones fisiológicas de cada uno de los sistemas neurotransmisión implicados en las drogodependencias y ejemplos de los efectos del uso agudo de sustancias psicoactivas sobre los mismos.

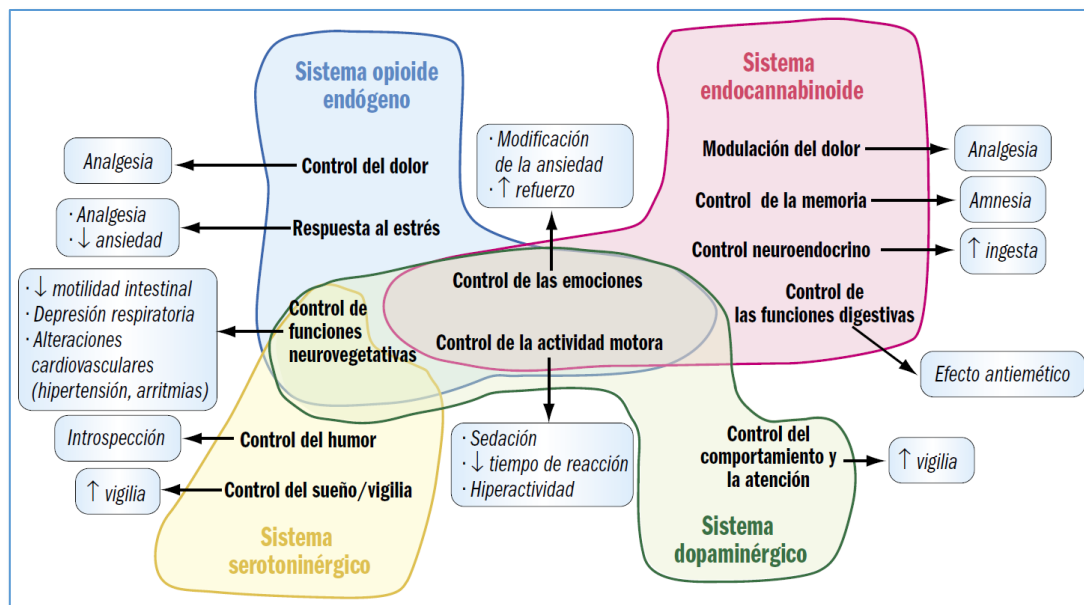


Figura 3. Sistemas de neurotransmisión implicados en las drogodependencias.

## USOS MEDICINALES DEL CANNABIS Y DE LOS AGENTES CANNABINOIDES

La utilización terapéutica del cannabis ha sido propuesta para una finalidad estrictamente paliativa (no curativa) de cuadros de ansiedad, insomnio, dolor, espasmos, anorexia y vómitos que no respondan satisfactoriamente a los fármacos convencionales, generalmente en pacientes con patologías de la médula espinal, cáncer, VIH/SIDA, neuropatías intratables o tics asociados al síndrome de Gilles de Tourette, aunque el grado de evidencia clínica disponible es, en general, escaso y cuestionable metodológicamente en muchos casos. Asimismo, se investiga su uso para el alivio de los síntomas en pacientes pediátricos, aunque los estudios son limitados; en cualquier caso, la Academia Estadounidense de Pediatría no ha respaldado el consumo de cannabis y cannabinoides debido a los potenciales riesgos sobre el desarrollo cerebral de los niños.

Tras su ingestión oral, el cannabis presenta una baja biodisponibilidad (6-20%) y errática, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas de THC entre 1 y 6 horas; su semivida de eliminación terminal es de 20-30 h. El THC se metaboliza inicialmente en el hígado a 11-OH-THC, un potente metabolito psicoactivo. Por vía inhalatoria, los cannabinoides se absorben rápidamente, pasando al torrente sanguíneo donde alcanzan la concentración máxima al cabo de 2 a 10 minutos, tras lo que disminuyen rápidamente a lo largo de un período de 30 minutos.

## ESPASTICIDAD ASOCIADA A ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El único medicamento cannabinoide autorizado en la Unión Europea es el *Sativex*<sup>®</sup>, como tratamiento adicional para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento. El *Sativex*<sup>®</sup> es una solución para pulverización bucal que contiene 27 mg de **dronabinol** (delta-9-tetrahidrocannabinol) y 25 mg de **cannabidiol** por ml.

El desarrollo clínico de nabiximoles fue complicado y polémico, y no solo por todos los componentes sociológicos que acompañan al cannabis, sino porque los primeros ensayos no mostraron una eficacia sustancialmente diferente del placebo. Solo después del primer ensayo

clínico verdaderamente representativo (Novotna, 2011), se estableció la *población diana* potencialmente beneficiaria del fármaco. En efecto, en este ensayo se encontró que menos de la mitad (42%) de los pacientes son susceptibles de mostrar una respuesta con algún valor clínico. Y ni tan siquiera estos últimos experimentan una mejora adicional importante con respecto al placebo (apenas 0,84 puntos sobre una escala de 11) al continuar el tratamiento durante 12 semanas más. No obstante, esta – ligera – superioridad sobre el placebo parece mantenerse durante varios años.

El perfil toxicológico de nabiximoles está dentro de lo farmacológicamente esperado en un derivado del cannabis, aunque los efectos adversos son en su mayoría de carácter leve y transitorio. Los más comunes son mareos, fatiga, somnolencia, náuseas y sequedad de boca. No parece que exista riesgo significativo de síndrome de abstinencia tras la suspensión repentina del tratamiento ni se han descrito por el momento casos de abuso asociados al fármaco.

Todo lo mencionado parece sugerir que la utilidad terapéutica de los nabiximoles es bastante limitada. Ciertamente, los datos no indican un efecto antiespástico especialmente intenso, ni siquiera útil para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, es importante no perder de vista que la espasticidad es un elemento intensamente discapacitante para los pacientes con esclerosis múltiple, que empeora notablemente su calidad de vida. Además, los tratamientos antiespásticos actuales (baclofeno, gabapentina, diazepam, etc.) están lejos de ser una respuesta óptima al problema y, por si eso fuera poco, existe una franja de pacientes que tampoco responden a estos últimos fármacos. Es justamente este último grupo el que puede beneficiarse – siquiera modestamente y previa comprobación – de la eficacia de nabiximoles, dado que otras alternativas potencialmente más eficaces tampoco resultan especialmente atractivas para los pacientes, como la administración intratecal de baclofeno o las inyecciones de toxina botulínica (Cuéllar, 2011).

## EFFECTOS ANTIEMÉTICOS

Uno de los efectos clínicos más reconocidos de los cannabinoides es el antiemético. De hecho, puede ser una opción terapéutica útil en los pacientes con náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia que responden de forma deficiente a los agentes antieméticos habitualmente utilizados. Sin embargo, los efectos adversos desagradables pueden limitar su uso generalizado y, por otro lado, las limitaciones metodológicas de los ensayos clínicos realizados hasta ahora cuestionan seriamente la robustez de los resultados, por lo que se requiere más y mejor investigación clínica, comparando a los cannabinoides con los fármacos antieméticos más nuevos.

Datos experimentales preclínicos sugieren que los endocannabinoides están implicados en el control de los circuitos eméticos. Se cree que la acción antiemética de los cannabinoides está mediada por la interacción con el receptor 5-HT<sub>3</sub> de la serotonina. Los receptores CB<sub>1</sub> y los receptores 5-HT<sub>3</sub> se encuentran relacionados en neuronas GABA-érgicas, donde tienen efectos opuestos sobre la liberación de GABA, aunque también puede haber una inhibición directa de las corrientes de iones reguladas por el receptor 5-HT<sub>3</sub> a través de vías ajenas al receptor CB<sub>1</sub>. Sea como fuere, se ha demostrado que los antagonistas de los receptores CB<sub>1</sub> provocan emesis en animales de experimentación, acción que es invertida mediante la administración de agonistas cannabinoides. La participación del receptor CB<sub>1</sub> en la prevención de la emesis ha sido demostrada por la capacidad de los antagonistas de este receptor para revertir los efectos del THC y otros agonistas sintéticos del receptor CB<sub>1</sub> en la supresión de vómitos causados por cisplatino y por cloruro de litio en animales de experimentación.

Existe un buen número de ensayos clínicos donde se ha evaluado la eficacia del cannabis inhalado en la prevención de las náuseas y vómitos asociados a quimioterapia, aunque no todos ellos los resultados han sido positivos. Por ejemplo, se ha comprobado la falta de eficacia



antiemética en pacientes tratados con ciclofosfamida y doxorubicina, pero, en cambio sí parece producir un efecto neto diferenciable del placebo en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato. No obstante, muchos de estos estudios son antiguos, con pocos pacientes y con importantes limitaciones metodológicas. Además, no se dispone de estudios clínicos directamente comparativos con los antieméticos actualmente utilizados en quimioterapia, como los antagonistas de receptores 5-HT<sub>3</sub> de la serotonina (ondansetron, etc.).

En un pequeño estudio piloto aleatorizado llevado a cabo en España (*Durán, 2010*), realizado sobre 16 pacientes con náuseas y vómitos refractarios al tratamiento emético convencional, se les administró **nabiximoles** o placebo. La proporción de pacientes que experimentaron una respuesta completa (desaparición completa de las náuseas y vómitos) fue del 71% (5/7) con nabiximoles y del 22% con placebo (2/9), con una tolerabilidad similar para ambos tratamientos.

## EFFECTOS SOBRE EL APETITO

Muchos estudios en animales han demostrado que el THC y otros cannabinoides tienen un efecto estimulante sobre el apetito y aumentan la ingesta de alimentos. De hecho, es un efecto ampliamente experimentado por los consumidores habituales de cannabis. En este sentido, parece que el sistema cannabinoide endógeno puede actuar como regulador del comportamiento alimentario; así, la anandamida un cannabinoide endógeno ha demostrado un potente efecto orexígeno en animales de experimentación. Asimismo, el sistema endocannabinoide está presente en tejidos periféricos, incluyendo adipocitos, donde se encuentra implicado en múltiples funciones que afectan al equilibrio energético, al metabolismo de la glucosa y, especialmente, de los lípidos, así como en las neuronas del sistema mesolímbico, donde modula el sistema de recompensa/motivación implicado en la regulación del apetito y de la adicción a las drogas.

El **dronabinol** (*Marinol*®) está autorizado en Estados Unidos para tratar la pérdida del apetito que causa pérdida de peso en personas con SIDA, así como para las náuseas y vómitos causados por la quimioterapia para el cáncer cuando otros medicamentos no han podido controlarlos. No obstante, está por comprobar definitivamente un efecto sostenido sobre la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el SIDA y la seguridad en los pacientes que reciben un tratamiento antirretroviral.

Que los receptores cannabinoides están implicados en el control del apetito lo demuestra la comercialización en 2008 del **rimonabant** (*Acomplia*®), un antagonista selectivo de los receptores CB<sub>1</sub> cannabinoides, autorizado para las terapias de reducción de peso en pacientes con sobrepeso y obesidad. Sin embargo, la AEMPS informó pocos meses después (enero 2009) de la decisión de la Comisión Europea de anular la autorización su comercialización, procediéndose a su retirada definitiva. El motivo de la retirada fue la detección de una frecuencia anormalmente alta de trastornos depresivos y otras alteraciones del estado de ánimo con síntomas depresivos, presentes hasta en un 10% - e ideación suicida en el 1% - de los pacientes tratados con rimonabant.

## ANALGESIA

Los cannabinoides producen analgesia a través de mecanismos supraspinales, espinales y periféricos, actuando tanto en las vías ascendentes como descendentes del dolor, ya que los receptores CB<sub>1</sub> se encuentran tanto en el sistema nervioso central como en las terminaciones nerviosas periféricas. Como ocurre con los receptores opioides, los receptores CB<sub>1</sub> se encuentran en mayor proporción en las regiones del cerebro que regulan el procesamiento nociceptivo. Por otro lado, los receptores CB<sub>2</sub> están localizados predominantemente en tejido periférico y solo en niveles muy bajos en el SNC. Además, los cannabinoides también pueden contribuir a la modulación del dolor a través de un mecanismo antiinflamatorio; en concreto,

hay datos experimentales que confirman un efecto CB<sub>2</sub> con cannabinoides que actúan sobre los receptores de mastocitos para atenuar la liberación de agentes inflamatorios, tales como la histamina y la serotonina, y sobre los queratinocitos para mejorar la liberación de opioides analgésicos.

Varios estudios han sugerido un **efecto analgésico sinérgico** cuando los cannabinoides se combinan con **opioides**; de hecho, parece existir una interacción farmacocinética. En concreto, en un estudio realizado sobre 21 pacientes con dolor crónico se les administró una pulverización de cannabis junto con morfina o oxicodona en formas orales de liberación sostenida de durante 5 días, observándose que aquellos que recibieron cannabis y morfina tuvieron una disminución adicional en su puntuación media de dolor durante el período de 5 días, estadísticamente significativa; por el contrario, los que recibieron cannabis y oxicodona no obtuvieron efectos analgésicos aditivos.

Algunos agonistas experimentales de los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> desarrollan efectos analgésicos equiparables a los de la morfina, en modelos animales. Asimismo, los cannabinoides han mostrado propiedades preventivas de la **neuropatía** inducida por quimioterapia antineoplásica (paclitaxel, vincristina, cisplatino, etc.) y en pacientes con dolor neuropático asociado a VIH/SIDA.

## OTROS EFECTOS

A los cannabinoides se les ha atribuido **efectos antitumorales** a través de varios mecanismos, entre los que se incluyen la inducción de la apoptosis (muerte celular programada), inhibición del crecimiento celular y de la angiogénesis tumoral, así como de la capacidad de invasión metastásica. Los cannabinoides parecen actuar selectivamente sobre las células tumorales, sin afectar a las células sanas e incluso pueden proteger a éstas de la apoptosis; en este sentido, hay datos experimentales *in vitro* que confirman este efecto selectivo en células de glioma en cultivo e inducen la regresión de tumores de glioma en ratones y ratas, mientras que protegen las células gliales (astrocitos y oligodendrocitos) de la apoptosis mediada por el receptor CB<sub>1</sub>.

El sistema endocannabinoide está implicado en la **regulación del estado de ánimo** y la extinción de recuerdos aversivos. Hay estudios en animales que han demostrado que el cannabidiol tiene propiedades ansiolíticas y que el sistema endocannabinoide juega un papel clave en la modulación del ciclo de sueño-vigilia. Sin embargo, no hay datos contrastados que permitan establecer que los cannabinoides son efectivos en la mejoría de la alteración del comportamiento en pacientes con **demencia** o para algunos de sus síntomas.

## EFFECTOS ADVERSOS

Debido a que los receptores cannabinoides, a diferencia de los opioides, no se encuentran en las áreas del tronco encefálico que controlan la respiración, no es probable que se produzcan sobredosis letales con el cannabis y los cannabinoides. Sin embargo, su amplia distribución de tales receptores en otras áreas cerebrales justifica la aparición de otros tipos de efectos adversos, entre los que cabe destacar taquicardia, hipotensión, hiperemia (inyección) conjuntival, broncodilatación, relajación muscular y disminución de la motilidad gastrointestinal.

Los efectos adversos de tipo psicológico varían ampliamente en tipo, frecuencia e intensidad, en función de la cantidad de cannabis utilizada, de su frecuencia de uso, de la vía de administración empleada (oral o inhalatoria), de su calidad (concentración efectiva de THC y CBD), de la experiencia previa que tiene cada usuario y de su estado de ánimo en el momento de la administración, entre otros diversos factores. En general, tras su consumo es frecuente una sensación de euforia, que va evolucionando a un sentimiento satisfacción, calma y



tranquilidad; asimismo, no es infrecuente la relajación, los ataques incontenibles de risa, el aumento del apetito, un incremento de la sensibilidad hacia los sonidos (incluyendo la música) y los colores, y cambios de tipo psicodélico (alteración de la percepción del tiempo y el espacio), a veces acompañados de miedo, pánico y estados de confusión. La utilización frecuente de cannabis puede afectar a la memoria y a la capacidad de concentración, pero es muy poco probable que aparezcan cuadros agudos de psicosis.

Después de la inhalación, los efectos se producen principalmente durante las dos primeras horas, aunque según el hábito puede ser mayor o menor; si la ingestión es oral, los efectos tardan algo más en aparecer (y lo hacen de forma más paulatina), pero son también más persistentes (en torno a las cuatro horas).

Sobre su capacidad adictógena, ya se ha comentado que el cannabis presenta un riesgo entre moderado e intenso de dependencia psíquica, pero prácticamente nulo de dependencia física. El síndrome de abstinencia del cannabis suele ser de intensidad leve a moderada (inferior, en cualquier caso, a los de opioides y benzodiazepinas) y consiste fundamentalmente en insomnio, irritabilidad y raramente náuseas y calambres, que desaparecen completamente al cabo de 2-4 días.

Existe una cierta tendencia a desarrollar tolerancia a sus efectos psicológicos con el paso del tiempo, pero no parece existir tolerancia cruzada con otras drogas de abuso, salvo con el alcohol. A diferencia de algunas otras drogas, los cannabinoides son acumulados en el tejido adiposo, de donde se van eliminando de forma lenta (semivida de 1-3 días), por lo que el cese brusco de la ingesta o la inhalación de cannabinoides no se asocia con descensos rápidos en las concentraciones plasmáticas, lo que sí se suele relacionar con síntomas agudos e intensos de abstinencia con otras drogas.

Dado que el humo del cannabis fumado contiene muchos de los mismos componentes que el humo del tabaco (de hecho, habitualmente se consumen conjuntamente), deben aplicarse las mismas prevenciones que en relación a este último. No obstante, debe tenerse en cuenta que la frecuencia de consumo de tabaco (en forma de cigarrillos, fundamentalmente) es mucho mayor que la de cannabis, por lo que no parece que éste se relacione específicamente con efectos adversos sobre la función pulmonar.

El perfil toxicológico de nabiximoles está dentro de lo farmacológicamente esperado en un derivado del cannabis y los efectos adversos son en su mayoría de carácter leve y transitorio. Los más comunes son mareos, fatiga, somnolencia, náuseas y sequedad de boca. Como ocurre con el cannabis ingerido o inhalado, no parece que exista riesgo significativo de síndrome de abstinencia tras la suspensión repentina del tratamiento con nabiximoles, ni se han descrito por el momento casos de abuso asociados a este fármaco.

## FORMAS DE USO DEL CANNABIS

Salvo en medicamentos como el *Sativex*®, donde la concentración de THC y CBD está perfectamente determinada, es imposible objetivamente establecer una posología recomendable para el uso del cannabis en indicaciones terapéuticas, ya que de la dosis, de la calidad y de las características de la planta; por este motivo, cualquier uso medicinal que pretenda ser contrastado requiere evidentemente una normalización.

El **cannabis** se utiliza habitualmente en forma de infusión (solución líquida), inhalación (polvo; planta o resina fumada) o ingestión en forma sólida. Como se ha indicado, la inhalación es la vía más rápida. A veces se recurre a dispositivos (caseros, mayoritariamente) que calientan el cannabis, permitiendo que sus principios activos se volatilicen y sean absorbidos a través de los alveolos pulmonares inmediatamente. La inhalación mediante la combustión de cigarrillos puros o combinados con tabaco produce los mismos efectos, pero, obviamente, se acompañan del resto de sustancias nocivas propias de la combustión parcial.

Las infusiones para ingestión oral se preparan habitualmente añadiendo una pequeña cantidad de aceite, mantequilla o leche entera al agua, dada la liposolubilidad de los cannabinoides, que impide su disolución en agua.

En general, se considera contraindicado el uso de cannabis en personas con trastornos de tipo psicótico (esquizofrenia, crisis paranoicas, etc.) o cardíaco (arritmias, insuficiencia coronaria); también lo está en todas aquellas personas que deban utilizar maquinaria de precisión o peligrosa, o tengan que conducir vehículos.

El cannabis y las preparaciones farmacéuticas con cannabinoides son susceptibles de provocar interacciones con fármacos, algunas de ellas clínicamente relevantes. En particular, pueden incrementar la toxicidad de algunos antidepresivos (fluoxetina, tricíclicos, etc.), pueden incrementar los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas y la taquicardia asociada a los agentes anticolinérgicos. Y, por supuesto, tiene efectos adversos aditivos con el alcohol, al que potencia su efecto depresor funcional sobre el sistema nervioso.

Se desaconseja su uso durante el embarazo y la lactancia, ya que la mayoría de las sustancias psicoactivas del cannabis difunden a través de la placenta y de la barrera lacto-sanguínea. De hecho, se ha documentado la aparición de trastornos en el comportamiento de los niños nacidos de madres consumidoras habituales de cannabis.

## SITUACIÓN LEGAL DE LOS USOS MEDICINALES DEL CANNABIS EN EL MUNDO

El uso de cannabis con fines medicinales se remonta a al menos 3.000 años. Fue introducido en la medicina occidental en 1839 por W.B. O'Shaughnessy, un cirujano que trabajaba para la *Compañía Británica de las Indias Orientales*, quien conoció sus propiedades medicinales mientras trabajaba en la India, destacando sus potenciales efectos analgésicos, sedantes, antiinflamatorios, antiespasmódicos y anticonvulsivos.

La *Convención Única de 1961 sobre estupefacientes*, enmendada por el Protocolo que la modifica y firmado en Nueva York el 8 de agosto de 1975, entre otros Estados, por España<sup>†</sup>, establece en su artículo 1, apartado 1, letra j, que se entiende "por estupefaciente cualquiera de las sustancias de las Listas I y II, naturales o sintéticas"; en la enumeración de la Lista I figuran explícitamente el cannabis y su resina, y los extractos y tinturas del cannabis.

No obstante, la *Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes de Naciones Unidas* indicó en su informe de 2014 que la *Convención Única* permite a los Estados firmantes el uso del cannabis con fines médicos.

Un reciente informe realizado para el **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos** (Sousa, 2017) ha revisado la situación internacional en torno a la regulación legal del uso del cannabis y de sus derivados con fines medicinales, del que recogemos los aspectos más relevantes.

### ALEMANIA

El Parlamento alemán aprobó por unanimidad la legalización del cannabis para fines terapéuticos en enero de 2017, y la ley entró en vigor en 10 de marzo. Los pacientes elegibles tendrán acceso a productos de cannabis totalmente financiados por el seguro médico obligatorio, bajo prescripción médica y dispensación en las farmacias comunitarias. Cada farmacia podrá preparar y/o dispensar medicamentos recetados con cannabis. El médico determinará, entre otros elementos, la dosis y la forma farmacéutica.

---

<sup>†</sup> Ministerio de Asuntos Exteriores; BOE nº 286, de 4 de noviembre de 1981.

## ARGENTINA

El Senado de Argentina aprobó el día 30 de marzo de 2017 y convirtió en ley el proyecto que avala el uso medicinal de la marihuana. La norma garantiza a ciertos pacientes el acceso gratuito al aceite de cannabis; sin embargo, no se ha aclarado cómo se reglamentará la venta/dispensación del aceite de cannabis, pero la *Confederación Farmacéutica Argentina* no refiere ningún papel para las farmacias en ese proceso.

## AUSTRALIA

En febrero de 2016, el Parlamento australiano aprobó la legislación que permite el cultivo de cannabis para fines medicinales. Las modificaciones legales relativas a la concesión de licencias entraron en vigor el 30 de octubre de 2016, y a partir de 1 de noviembre pasó a ser legal la utilización del cannabis medicinal. Los productos medicinales de cannabis sólo estarán disponibles para grupos específicos de pacientes bajo supervisión médica. El cannabis cultivado con fines medicinales, así como el producto resultante, está sujeto a estrictas medidas de seguridad y control de calidad. El cannabis cultivado para otros fines (excepto para el cáñamo industrial) sigue siendo ilegal. La legislación aprobada prevé que la dispensación del cannabis medicinal se haga por las farmacias y por los servicios hospitalarios de farmacia. No se contempla la utilización de formas fumadas o de la planta seca de cannabis, sino únicamente de formas farmacéuticas convencionales tales como aceites, cápsulas, tinturas, aerosoles o líquidos vaporizables con dosis perfectamente determinadas, controlables y ajustables de los principios activos.

## CANADÁ

El uso medicinal de la marihuana fue legalizado en Canadá en el 2001. Inicialmente, el modelo regulatorio preveía la emisión de licencias de consumo medicinal, licencias para producción propia o de producción por persona designada, y la posibilidad de adquisición de semillas o marihuana seca. Este sistema estuvo en vigor hasta el 2013, y durante esos años, los pacientes compraban la marihuana directamente a los productores (o la producían ellos mismos). En este sistema, la farmacia no tenía cualquier papel en la dispensación de la marihuana medicinal.

El nuevo marco legal introducido en 2013 prohibía la producción propia y establecía una red de productores debidamente acreditados y licenciados. Los pacientes debían consultar con su médico y obtener una prescripción para uso medicinal de cannabis si el clínico lo considerase justificado. Con la acreditación de usuario de cannabis medicinal y la receta, los usuarios debían después registrarse con el productor-proveedor de su elección, que le suministraría la marihuana o sus derivados por correo (planta fresca, planta seca, aceite, materias primas para elaboración de comestibles). En este sistema – que sigue en vigor por el momento – la farmacia tampoco tenía cualquier papel en la distribución o dispensación de la marihuana medicinal. La legislación definitiva posiblemente estará plenamente en vigor a partir de julio de 2017, aunque no se prevé que la dispensación de cannabis y derivados sea a través de las farmacias, a pesar de que la Comisión que está actualmente redactando la normativa futura reconoce que la coexistencia legal del uso recreativo con el uso medicinal podrá suponer desafíos importantes para el acceso al cannabis por los pacientes, al considerar que los mismos productores deberán proveer ambos mercados.

Por su parte, la *Asociación Canadiense de Farmacéuticos* (CPhA) considera que la marihuana medicinal y recreativa son productos fundamentalmente diferentes, destinados a usarse de maneras muy diferentes. No obstante, considera que autorizar la gestión y distribución por las farmacias del cannabis medicinal supondría la puesta en marcha de un

sistema que aseguraría la integridad del sistema médico, ayudando a prevenir el surgimiento de un mercado gris.

## CHILE

Chile aprobó el cultivo de marihuana para fines medicinales y la elaboración y distribución de medicamentos que contengan cannabis a principios de diciembre de 2015. La norma aprobada indica que "el Instituto de Salud Pública podrá autorizar y controlar el uso de cannabis, resina de cannabis, extractos y tinturas de cannabis para la elaboración de productos farmacéuticos de uso humano". Asimismo, los medicamentos con la sustancia "podrán expenderse al público en farmacias o laboratorios mediante receta médica retenida con control de asistencia", agrega el documento que saca al cannabis de la Lista I de estupefacientes y la incorpora a la II con sustancias como la codeína.

## COLOMBIA

A finales de 2015, Colombia aprobó la legislación con el objetivo de "reglamentar la tenencia y cultivo de semillas y plantas de cannabis, así como regular los procesos de producción, fabricación, exportación, distribución, comercio, uso y tenencia de estos y sus derivados, destinados a fines médicos y científicos".

## ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Actualmente, el uso medicinal de la marihuana está legalmente autorizado en 28 estados más el Distrito de Columbia (es decir, en una clara mayoría de los estados, incluyendo los de mayor población). El pasado 8 de noviembre se realizaron referéndums relativos a la marihuana en varios estados, y Arkansas, Florida, y North Dakota se unieron a la lista de los que autorizan el uso medicinal. Por otro lado, California, Maine, Massachusetts y Nevada votaron a favor de su legalización para uso recreativo, alineándose con Alaska, Colorado, Oregón, Washington y el Distrito de Columbia (en total, 8 estados y el distrito federal), que ya habían legalizado anteriormente que los adultos mayores de 21 años compren, transporten y posean una cantidad variable de cannabis para uso recreativo. El estado de Arizona votó en sentido contrario. Los estados que permiten el uso recreativo de cannabis sólo autorizan la venta por entidades registradas y con una licencia especial, pero los adultos la pueden compartir entre sí. La venta de cannabis está regulada y sujeta al pago de impuestos.

Debido a la clasificación federal del cannabis en la Lista I de *la Convención Única sobre estupefacientes*, su dispensación en farmacias no es posible, incluso en los estados que permiten el uso medicinal. Por eso, la dispensación del cannabis se realiza en dispensarios específicos que, en algunos estados, están a cargo de farmacéuticos. Los productores (bajo licencia del estado) sólo pueden proveer a dispensarios de su propio estado, y los dispensarios sólo pueden dispensar marihuana a pacientes también dentro del mismo estado.

La *Asociación Estadounidense de Farmacéuticos* (APhA) emitió un comunicado en 2015 relativo a "el papel de los farmacéuticos en el cuidado de pacientes que utilizan cannabis", en el que, entre otras cosas, aboga por que el farmacéutico recoja y documente información en la ficha del paciente de la farmacia sobre el uso de cannabis y sus varios componentes, y proporcione consejo apropiado al paciente; apoya la participación del farmacéutico en el suministro de cannabis y sus diversos componentes siempre que los datos científicos disponibles respalden el uso médico legítimo de los productos y los sistemas de administración, y las leyes o reglamentos federales, estatales o territoriales permitan a los farmacéuticos suministrarlos; pero se opone a la participación del farmacéutico en el suministro de cannabis y sus diversos componentes para uso exclusivamente recreativo.

## HOLANDA

Holanda es reconocida por su tolerancia respecto al consumo de marihuana, y los *coffee shops* de Ámsterdam la venden en distintas formas y cepas desde el principio de los años 70. No obstante, se trata realmente de una tolerancia por parte de las autoridades, ya que el consumo recreativo de cannabis sigue siendo ilegal oficialmente.

No obstante, en 2001, el uso medicinal del cannabis fue legalizado y el gobierno estableció la *Agencia para el Cannabis Medicinal (ACM)*, responsable por supervisar la producción de cannabis para fines medicinales y de investigación. Existe una única empresa (*Bedrocan BV*) encargada y autorizada para la producción de cinco cepas de cannabis. La ACM, además de supervisar de forma continua la calidad de la producción, tiene el monopolio de su distribución a nivel nacional, así como de la importación y exportación

La dispensación de cannabis medicinal se hace exclusivamente a través de las farmacias desde 2003, en envases de 5 g. Los pacientes sólo pueden obtener el cannabis en la forma de *flos* – es decir, en flores femeninas secas enteras de las cinco cepas autorizadas – o como flores granuladas en el caso de tres de las cepas, con distintos contenidos controlados y estandarizados de CBD y THC, y que están particularmente indicadas para una enfermedad u otra. El gobierno recomienda el uso por inhalación (vaporización) o en infusión y desaconsejan las formas fumadas; el aceite se utiliza en cuidados paliativos o pacientes que no responden a otros tratamientos. No existe un registro central de pacientes ni una política única respecto a la financiación del cannabis medicinal. Cada aseguradora define su política en ese sentido<sup>7</sup>

## ISRAEL

La *Asociación de Farmacéuticos de Israel (AFI)* se posicionó desde el principio favorable a la legalización con fines médicos, pero con la condición de que la venta no se hiciera directamente por el productor a los pacientes autorizados (tal como se estaba haciendo inicialmente), sino que debería haber una separación clara entre productores, prescriptores y dispensadores, como para cualquier otro medicamento, y que las farmacias ofrecerían las garantías necesarias a una dispensación y uso responsable, al evaluar el conjunto de la medicación del paciente y sus posibles interacciones y efectos adversos.

Se estableció legalmente que la dispensación del cannabis medicinal se hará a través de las farmacias comunitarias autorizadas para ese efecto, tras la emisión de una licencia por la AFI a los farmacéuticos que lo deseen y realicen un ciclo formativo específico sobre los aspectos farmacoterapéuticos y toxicológicos del cannabis, su uso responsable y aspectos legales y logísticos relacionados con su distribución, conservación y documentación. Los farmacéuticos que se harán cargo de la dispensación se están formando actualmente y se prevé que la misma empiece en los próximos meses.

## ITALIA

Italia legalizó el uso medicinal de la marihuana en enero de 2013 para pacientes elegibles. Desde el principio, la dispensación se hace en las farmacias comunitarias o de hospital autorizadas, bajo prescripción médica. La distribución se realiza directamente por el laboratorio militar productor a las farmacias. Éstas deben preparar y dispensar la forma farmacéutica y cantidad exactas prescritas por el médico. El consumo recreativo del cannabis está descriminalizado en Italia, pero no todavía no es plenamente legal.

## MÉXICO

México aprobó la legislación federal en diciembre de 2016, autorizando el uso medicinal del cannabis para cerca de 40 indicaciones. Inicialmente, el acceso al cannabis se realizará a través de farmacias habilitadas y sólo se dispensará con receta médica. Las farmacias – previa verificación de una comisión de riesgos médicos (*Cofepris*) – podrán, por el momento, importar

los medicamentos. No obstante, la ley dejó abierta la posibilidad de producir los fármacos en México. Aunque no se prohíbe el autocultivo personal (exclusivamente para uso medicinal), la legislación impide que cualquier persona pueda producirlas.

## URUGUAY

A finales de 2013 el Parlamento uruguayo aprobó la ley que regula la producción, distribución y uso de la marihuana, la cual permite, bajo condiciones reguladas, la siembra, cultivo y cosecha de marihuana tanto para uso recreativo como medicinal, siendo el primer país del mundo en legalizar el uso recreativo.

La ley preveía limitar el consumo recreativo a 40 g por mes y persona, y que los usuarios estuvieran inscritos en un registro centralizado. La norma estipula la distribución del cannabis psicoactivo en farmacias; sin embargo, los farmacéuticos uruguayos, agrupados en la *Asociación Uruguaya de Química y Farmacia (AQFU)*, se opusieron a la distribución de una droga para uso recreativo en las farmacias comunitarias. Esa posición fue respaldada por las organizaciones internacionales de farmacéuticos y otras, como la FIP (*Federación Internacional Farmacéutica*), FEFAS (*Federación Farmacéutica Sudamericana*), FEPAFAR (*Federación Panamericana de Farmacia*), AUDU (*Agrupación Universitaria del Uruguay*) y la Facultad de Química [Farmacia] de la Universidad de la República. El punto principal de esta posición es que como centro sanitario, la farmacia comunitaria no puede ser un proveedor de sustancias recreativas y que además pueden tener efectos nocivos. Por el momento, la distribución en farmacias no ha llegado a concretarse y pocas farmacias (cerca de 50 en todo el país) solicitaron la licencia para hacerlo.

## ASPECTOS LEGALES RELATIVOS A LA POSIBLE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN DEL CANNABIS Y DERIVADOS EN ESPAÑA

Como ya se ha indicado, el contenido cualitativo y cuantitativo de sustancias farmacológicamente activas (cannabinoides) en el cannabis (hojas, flores, resina, etc.) puede estar sujeto a grandes diferencias según sea su variedad botánica, técnica de cultivo, etc. de la planta, o en los procesos extractivos de sus componentes (extractos), e incluso ambos (planta y extractos) podrían ser sujeto de adulteraciones potencialmente graves.

Por ello, con el fin de garantizar su calidad y la composición cuali y cuantitativa, para poder prever razonablemente la respuesta según la dosis prescrita por el médico, sería recomendable que cualquier ordenamiento sanitario que pretenda legalizar el uso medicinal del cannabis o de cualquiera de sus derivados, debería realizarse exclusivamente bajo formas farmacéuticas debidamente normalizadas, bien con medicamentos de origen industrial (como el *Sativex®*, actualmente autorizado en España y otros países) o formulaciones galénicas preparadas extemporáneamente de forma personalizada (fórmulas magistrales tipificadas), debidamente normalizadas

La *Convención única de 1961 sobre estupefacientes*, enmendada por el Protocolo que la modifica, firmada en Nueva York el 8 de agosto de 1975, entre otros estados, por España (Ministerio de Asuntos Exteriores; BOE nº 286, de 4 de noviembre de 1981), establece en su artículo 1, apartado 1, letra j, que se entiende “*por estupefaciente cualquiera de las sustancias de las Listas I y II, naturales o sintéticas*”; asimismo, en la letra u de ese mismo apartado especifica que “*Por Lista I, Lista II, Lista III y Lista IV se entiende las listas de estupefacientes o preparados que con esa numeración se anexan a la presente Convención, con las modificaciones que se introduzcan periódicamente en las mismas...*”. En la enumeración de la Lista I que menciona anteriormente, figura explícitamente el cannabis y su resina, así como los extractos y tinturas del cannabis.

Por otro lado, el único medicamento autorizado en España conteniendo principios activos cannabinoides (nabiximoles, una combinación de composición fija de dronabinol y



cannabidiol) es el *Sativex*® (autorizado en 2010), está sometido al régimen de prescripción y dispensación de los medicamentos estupefacientes, regulado por el *Real Decreto 1675/2012, de 14 de diciembre, por el que se regulan las recetas oficiales y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano y veterinario*, que establece en su artículo 1, punto 2, que es de aplicación a *todas las actuaciones relacionadas con la prescripción y dispensación de medicamentos, tanto de uso humano como de uso veterinario, que contengan sustancias estupefacientes incluidas en la Lista I de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes y ulteriores modificaciones, así como las que a nivel nacional sean consideradas reglamentariamente como tales*.

Por consiguiente, salvo que se proceda a un cambio de la normativa reguladora española al respecto, la eventual autorización de uso de cannabis o de cualquier de sus derivados o componentes con fines medicinales, a través de la dispensación en farmacia comunitaria o de servicio hospitalario de farmacia, debería someterse a la actual regulación legal de prescripción médica y dispensación farmacéutica que se aplica a los medicamentos estupefacientes.

## CONCLUSIONES

- La farmacología de los cannabinoides está en pleno desarrollo. Existe una amplia casuística de estudios experimentales, pero, en cambio, hay muy pocos estudios clínicos suficientemente amplios, precisos y metodológicamente adecuados que permitan recomendar de forma generalizada el empleo de cannabis con fines médicos.
- La utilización terapéutica del cannabis ha sido propuesta para una finalidad estrictamente paliativa (no curativa) de cuadros de ansiedad, insomnio, dolor, espasmos, neuropatía, anorexia y vómitos que no respondan satisfactoriamente a los fármacos convencionales, generalmente en pacientes intratables con otros medicamentos, afectados con esclerosis múltiple, cáncer, VIH/SIDA y patologías de la médula espinal.
- En concreto, los datos más contrastados – y ello, solo moderadamente – se refieren a su utilización en pacientes con esclerosis múltiple con síntomas espásticos, así como en aquellos con cuadros avanzados o terminales de cáncer o SIDA, específicamente en la prevención de las náuseas y vómitos asociadas a la quimioterapia, de la neuropatía asociada a ciertos antineoplásicos (taxanos, alcaloides de la vinca y complejos de platino) y en pacientes con VIH/SIDA. Parece existir un efecto analgésico aditivo con los opioides – en particular con la morfina – que puede ser potencialmente útil en cuadros dolorosos resistentes. En estas indicaciones podría considerarse su uso cuando los tratamientos convencionales – oficialmente autorizados para esas indicaciones – hayan fracasado previamente o presenten alguna contraindicación de uso.
- En el resto de potenciales indicaciones terapéuticas o preventivas, no hay datos clínicos suficientemente rigurosos que justifique su uso con fines médicos.
- Su eventual autorización de uso a través de la dispensación en farmacia comunitaria, debería seguir los mismos protocolos de prescripción médica y dispensación farmacéutica que los medicamentos estupefacientes, salvo que se proceda a modificar la legislación actual sobre la materia.
- Dado que el contenido cualitativo y cuantitativo de cannabinoides en el cannabis puede estar sujeto a grandes diferencias, es recomendable que cualquier ordenamiento sanitario se refiera a medicamentos de origen industrial (como el *Sativex*®) o formulaciones galénicas preparadas extemporáneamente de forma personalizada (fórmulas magistrales), con el fin de garantizar su calidad y la composición cuali y cuantitativa, para poder prever razonablemente la respuesta según la dosis prescrita por el médico.
- No está científicamente justificado el uso recreativo del cannabis ni los cannabinoides en pacientes terminales, más allá de los usos médicos mencionados. El impacto de este

uso en los resultados informados por los pacientes, como la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), sigue siendo poco claro, tal como ha mostrado un reciente metanálisis realizado sobre 20 estudios de este tipo (Goldenberg, 2017).

- Son precisos nuevos estudios clínicos, más amplios y metodológicamente más rigurosos, controlados con placebo y con comparadores activos, en todas las indicaciones clínicas propuestas.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Abrams DI.** Integrating cannabis into clinical cancer care. *Curr Oncol.* 2016; 23(2): S8-S14. doi: 10.3747/co.23.3099.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Rimonabant (Acomplia®): suspensión cautelar de comercialización. Nota Informativa 2008/18, 23 de octubre de 2008. Disponible en: [http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI\\_2008-18.htm](http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2008-18.htm)
- **Alarcón de la Lastra Romero C.** Terapéutica de otros trastornos del sistema nervioso. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 407-36.
- **Col.legi de Farmacèutics de Barcelona.** Cannabis. <http://www.farmaceuticonline.com/es/el-medicamento/607-cannabis>
- **Cuéllar Rodríguez S.** Nabiximoles (Sativex): espasticidad asociada a esclerosis múltiple. *Panorama Actual Med.* 2011; 35(342): 259-66.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Rimonabant (Acomplia): obesidad y sobrepeso. *Panorama Actual Med.* 2008; 32(312): 295-303
- **Durán M, Pérez E, Abanades S, Vidal X, Saura C, Majem M, et al.** Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 70(5): 656-63. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x.
- **Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, et al.** Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology.* 2009; 34(3): 672-80. doi: 10.1038/npp.2008.120.
- **Foltin RW, Fischman MW, Byrne MF.** Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory. *Appetite.* 1988; 11(1): 1-14.
- **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 Depend.* 2017; 174: 80-90. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.12.030.
- **Howard P, Twycross R, Shuster J, Mihalyo M, Wilcock A.** Cannabinoids. *J Pain Symptom Manage.* 2013; 46(1): 142-9. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.05.002.
- **Jones JD, Calkins ME, Scott JC, Bach EC, Gur RE.** Cannabis Use, Polysubstance Use, and Psychosis Spectrum Symptoms in a Community-Based Sample of U.S. Youth. *J Adolesc Health.* 2017 Mar 16. pii: S1054-139X(17)30049-6. doi: 10.1016/j.jadohealth.2017.01.006.
- **Krishnan S, Cairns R, Howard R.** Canabinoides para el tratamiento de la demencia (Revision Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd.
- **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.** Plan Nacional Sobre Drogas. INFORME 2016. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. [http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2016\\_Informe\\_Resumen\\_ejecutivo.pdf](http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2016_Informe_Resumen_ejecutivo.pdf)
- **Lutge E, Gray A, Siegfried N.** Usos médicos de cannabis para la reducción de la morbilidad y mortalidad en pacientes con VIH/SIDA. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 4. Art. No.: CD005175. DOI: 10.1002/14651858.CD005175
- **Lynskey MT, Heath AC, Bucholz KK et al.** Escalation of Drug Use in Early-Onset Cannabis Users vs Co-twin Controls. *JAMA* 2003; 289: 427-33.
- **Musty RE, Rossi R.** Effects of smoked cannabis and oral delta-9-tetrahydrocannabinol on nausea and emesis after cancer chemotherapy: a review of state clinical trials. *J Cannabis Ther.* 2001; 1 (1): 29-56.
- **Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al; Sativex Spasticity Study Group.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2011; 18(9): 1122-31. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x.
- **Pacher P, Bátkai S, Kunos G.** The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2006; 58(3): 389-462.
- **Pletcher MJ, Vittinghoff E, Kalhan R, Richman J, Safford M, Sidney S, et al.** Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA.* 2012; 307(2): 173-81. doi: 10.1001/jama.2011.1961.
- **Ramer R, Bublitz K, Freimuth N, Merkord J, Rohde H, Hausteim M, et al.** Cannabidiol inhibits lung cancer cell invasion and metastasis via intercellular adhesion molecule-1. *FASEB J.* 2012; 26(4): 1535-48. doi: 10.1096/fj.11-198184
- **Smith L, Azariah F, Lavender V, Stoner N, Bettiol S.** Canabinoides para las náuseas y los vómitos en adultos con cáncer que reciben quimioterapia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 Issue 11. Art. No.: CD009464. DOI: 10.1002/14651858.CD009464
- **Sousa Pinto G.** Uso medicinal del cannabis: el papel de la farmacia. Casos internacionales. *Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos* (enero 2017).
- **Velasco G, Sánchez C, Guzmán M.** Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12(6): 436-44. doi: 10.1038/nrc3247.

- **Ward SJ, McAllister SD, Kawamura R, Murase R, Neelakantan H, Walker EA.** Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT<sub>1A</sub> receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy. *Br J Pharmacol.* 2014; 171(3): 636-45. doi: 10.1111/bph.12439.