



¿Marihuana como medicina?

Usos médicos y
terapéuticos del cannabis
y los cannabinoides

¿Marihuana como medicina?

Usos médicos y
terapéuticos del cannabis y
los cannabinoides

Autores

Dra. Raquel Peyraube
Dr. José Carlos Bouso

Coordinadora

Lisa Sánchez

México Unido contra la Delincuencia, A.C.

Todos los Derechos Reservados

ISBN: en trámite

Impreso en México en Octubre de 2015.
Primera edición, 1,000 ejemplares.

La presente publicación ha sido elaborada por México Unido contra la Delincuencia A.C. con el apoyo de Open Society Foundations. Los puntos de vista expresados en este documento corresponden a los autores y no necesariamente a las Fundaciones Open Society ni a otros auspiciadores de MUCD.

México Unido contra la Delincuencia Construyendo ciudadanía, seguridad, legalidad y justicia

México Unido contra la Delincuencia (MUCD) es una asociación civil no lucrativa, no religiosa y no partidista que desde 1997 trabaja por la construcción de una ciudadanía efectiva en favor de la seguridad, la legalidad y la justicia. Nacida de una iniciativa ciudadana con el objetivo original de buscar nuevas formas de organizar los esfuerzos de la sociedad para revertir la situación de inseguridad y no permanecer inactivos ante la creciente degradación del ambiente de convivencia en el país, México Unido contra la Delincuencia ha servido al país por más de 18 años, brindado atención a decenas de miles víctimas, colaborado con gobiernos locales, estatales y nacionales y asesorado a organismos multilaterales. Asimismo, hemos consolidado el programa de cultura de la legalidad más grande del país y recientemente nos erigimos como una de las organizaciones líderes en la reforma de la política de drogas a nivel nacional, regional e internacional. MUCD cuenta con estatus consultivo especial ante el Consejo Económico y Social (ECOSOC) de las Naciones Unidas desde 2015.

Nuestra visión

Tener una sociedad que pueda vivir y progresar con seguridad y tranquilidad en un marco de legalidad donde prevalezca el Estado de Derecho; con ciudadanos comprometidos con México, conscientes de su responsabilidad social, participativos y que exijan a las autoridades el cumplimiento de la ley, además de autoridades e instituciones profesionales, honestas y efectivas en los ámbitos de la seguridad y la justicia.

Nuestra misión

Unir a la sociedad y ser un vínculo de ésta con las autoridades para sumar esfuerzos en favor de la seguridad, la legalidad y la justicia.

MUCD es una Asociación Civil registrada bajo la ley mexicana con el permiso 09005365.

Sobre los autores

Raquel Peyraube es Doctora en Medicina egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República (Uruguay) y especialista en Uso Problemático de Drogas. A lo largo de su trayectoria su trabajo ha estado orientado al diseño e implementación de intervenciones en capacitación, prevención, tratamiento y reducción de daños, incluyendo desarrollos teóricos y metodológicos innovadores con particular énfasis en los aspectos éticos de las prácticas en el campo de la problemática de las drogas. Conferencista invitada en eventos internacionales, siendo algunas de sus conferencias más recientes: “Efectos del Cannabis sobre la Salud”, “Reforma de la Política de Drogas de Uruguay”, “Reducción de Daños relacionados con las Cocaínas Fumables”, “Estigma de las Personas que Usan Drogas y la Atención de la Salud”, “Legalización del Cannabis: una medida de resignación o una medida de nuestra sensatez”. A su trabajo de abogacía y consultoría, se suma su dedicación al desarrollo de protocolos de ensayos clínicos relacionados al uso medicinal del cannabis en calidad de investigadora y gestora. Es asesora ad hoc de la Junta Nacional de Drogas y del Instituto de Regulación y Control del Cannabis de Uruguay.

José Carlos Bouso es Licenciado en Psicología por la Universidad Autónoma de Madrid, Psicólogo Clínico y Doctor en Farmacología por la Universidad Autónoma de Barcelona. Ha realizado investigación tanto de efectos farmacológicos agudos como de efectos neuropsiquiátricos a largo plazo en poblaciones de usuarios de diferentes drogas como el cannabis, la cocaína o la ayahuasca. También ha realizado estudios terapéuticos con MDMA (éxtasis). Es autor del libro “Qué son las drogas de síntesis” (RBA Editorial) y de numerosos capítulos de libros. Sus investigaciones han sido publicadas en revistas de alto impacto científico como *Journal of Psychopharmacology*, *Psychopharmacology*, *European Neuropsychopharmacology* o *PLOS ONE*. Actualmente trabaja como Director de Proyectos Científicos de la Fundación ICEERS (International Center for Ethnobotanical Education, Research and Services).

A Grace Elizalde,
A sus incansables padres Raúl y Mayela,
A sus valientes defensores,
A los que vienen detrás.

Índice

Prólogo	11
Introducción	13
¿Qué es el cannabis, por qué es una medicina y qué medicinas a base de cannabis existen hoy día?	19
Farmacología y toxicidad del cannabis	25
El cannabis y las enfermedades neurológicas	31
Enfermedades y síntomas del aparato digestivo y del estado nutricional	45
Dolor	55
Adicciones y problemas de salud mental	59
El cannabis en el cáncer y los cuidados paliativos	71
Miscelánea	75
Conclusiones	85

Prólogo

Desde su creación, el Programa de Política de Drogas de México Unido contra la Delincuencia ha buscado reformar las leyes y políticas de drogas de México y América Latina con el objetivo de que se basen en evidencia científica e integren las perspectivas de salud pública, derechos humanos, reducción del daño y desarrollo sostenible. Para lograrlo, trabajamos en tres frentes fundamentales: 1) la consolidación de una masa crítica capaz de promover un debate abierto sobre drogas 2) el posicionamiento del tema en la agenda política y 3) la sensibilización de la opinión pública.

“¿Marihuana como medicina? Usos médicos y terapéuticos del cannabis y los cannabinoides” es nuestra más reciente contribución al debate sobre cannabis medicinal y uno de los recursos de divulgación más acabados en México e Iberoamérica. Su objetivo es proveer las respuestas médico-científicas necesarias para que las y los tomadores de decisión informen sus posiciones y promuevan políticas alternativas en la materia.

Las siguientes páginas surgen de los datos arrojados por países como Canadá, Estados Unidos, Israel, Países Bajos, República Checa, Reino Unido y Uruguay, donde actualmente existen potentes polos de innovación científica y sofisticadas industrias de cannabis medicinal. Nacen también en respuesta a casos como los de Brasil, Chile y México, donde los poderes legislativo y judicial no reconocían las aplicaciones medicinales y terapéuticas de la planta sino hasta hace muy poco, demostrando que los avances sólo son posibles cuando se ejerce presión desde los propios pacientes y sus familias. Casos como el de Annie en Brasil, el de Mamá Cultiva en Chile o el de Grace en México han sido decisivos para denunciar la irracionalidad de los marcos jurídicos de estos países que siguen restringiendo el acceso esta fuente de alivio al resto de la población.

Regular el cannabis para uso medicinal es pues una cuestión política cada vez más urgente, lo mismo que hacerlo para otros usos. Sin embargo, reconociendo que por cuestiones técnicas y pragmáticas es preciso diferenciar la discusión del cannabis medicinal de aquella centrada en el consumo “recreativo”, la presente publicación describe únicamente la variedad de aplicaciones de la planta y sus derivados en el ámbito médico, de acuerdo a la evidencia disponible. Si el lector deseara profundizar sobre las particularidades de la regulación para usos no médicos, le recomendamos referirse a **“Cómo regular el cannabis: una guía práctica”** nuestra otra publicación en la materia.

Esperamos que el contenido de este informe contribuya de manera significativa a mejorar el entendimiento sobre el uso médico del cannabis y ayude a separar la evidencia científica de las conjeturas. Recordemos que hablar de cannabis medicinal es, ante todo, un imperativo de salud pública.

Lisa Sánchez, Directora de Política de Drogas de México Unido contra la Delincuencia

Introducción

Este informe que se entrega tiene como objetivo fundamental poner a disposición de políticos, profesionales de la salud y la población toda, un resumen de la información disponible al presente sobre el cannabis y los cannabinoides. Pero aunque ha sido elaborado a partir de la revisión de trabajos publicados en los medios de comunicación científica más acreditados y producidos por los autores más reconocidos en la materia, técnicamente hablando, no se trata de un meta-análisis. A esta revisión hemos agregado además el link¹ de un video recientemente publicado para que puedan escuchar a algunos de los científicos más prestigiosos que han estado escribiendo la historia reciente del cannabis y los cannabinoides, y también algunos comentarios derivados de la experiencia clínica los autores.

Intentamos, aunque con las limitaciones propias de este tipo de información, redactar este reporte de manera sencilla y nos disculpamos si, a pesar del esfuerzo, no lo conseguimos totalmente. Para aquellos que deseen profundizar, se incluyen las referencias bibliográficas consultadas y en las que nos hemos basado para su elaboración. Pero este informar no es nuestro único objetivo. Por eso, para aprovechar mejor esta publicación y evaluar la utilidad potencial de la información vertida en su justa medida, antes de introducirnos de lleno en el trabajo haremos algunas consideraciones previas.

Desde nuestra posición ética, no está –ni ha estado nunca–, en el espíritu de nuestro trabajo explotar la ingenuidad del lector ofreciendo la información desde un lugar de aparente neutralidad científica para captar su adhesión a nuestros planteos. Además de acercarle información en el afán de democratizarla y promoviendo el derecho de las personas a acceder a ella, desde nuestro lugar de científicos, en este es-

pacio introductorio también nos proponemos hacer algunos aportes adicionales para intentar salir de la trampa en la que se ha caído, al centrar el debate sobre la cuestión del cannabis en aspectos estrictamente científicos o vinculados a la salud. Es que a veces se espera de la ciencia más de lo que la ciencia es y puede dar, al tiempo de que se pretende hacer recaer sobre ella cuestiones que no son de su competencia, como son las decisiones políticas.

Es muy importante que los decisores políticos consideren el conocimiento disponible para el diseño de políticas públicas. No obstante, muchas veces el conocimiento resulta provisional. Por eso, aquello que a partir de hallazgos científicos en un momento dado resulta favorable, en otro y con el avance de la ciencia, se comprueba que no era tal. Es el caso de lo que ocurre con muchos medicamentos autorizados que al cabo de los años deben ser removidos del mercado por su toxicidad y efectos adversos a largo plazo. Esto puede ocurrir en un sentido o en otro. Vale decir que aquello que en un momento fue pensado como muy pernicioso, con la producción de nuevo conocimiento puede resultar que no fuera tan perjudicial, o que a pesar de tener sus riesgos, puede aportar beneficios en campos que no habían sido explorados con el método científico. Este parece ser el caso del cannabis.

Con respecto a este producto botánico circula mucha información, con frecuencia de mala calidad y por cuenta de personas sin una formación rigurosa o experiencia en el tema, que la difunden con parcialidad en base a sus creencias, preferencias personales y posición moral, lo que genera confusión, desinformación y controversias en cuanto a sus riesgos y beneficios. Esto suele remitir a la pretensión de hacer de una *política doméstica* una política pública. En este punto, debemos decir que una política pública no puede ser fundamentada en las mismas razones que

1 <https://www.youtube.com/watch?v=MlnpydINpA>

una política doméstica, con base en las preferencias personales o de un colectivo en particular.

Cuando hablamos de *política doméstica*, nos referimos a lo que definimos que regirá nuestra vida personal, familiar o de una comunidad dada, como puede ser un grupo religioso o político. Pero una política pública debe ser pensada de modo tal que incluya a la mayor parte posible de la población, considerando los matices que nutren la vida en democracia y respetando el derecho a la diversidad cultural, religiosa y política entre otras, pero fundamentalmente creando las condiciones necesarias para la salvaguarda y promoción de todos.

Más allá de la intencionalidad que pueda tener quien apela a este estilo de difusión, si sólo se consideran los autores más serios, estas controversias simplemente reflejan que hay autores cuyos hallazgos pueden ser contradictorios con los de otros, lo que suele depender de los métodos utilizados para el estudio. Y esto no es nuevo ni necesariamente negativo en la producción científica. En general, estas contradicciones han promovido la profundización y revisión de las investigaciones.

No es intención de este documento calificar la rigurosidad de unos u otros estudios que aportan información sobre el cannabis, pues para ello existen comités científicos y publicaciones que se ocupan de esta tarea, aunque sin duda podemos decir, que la metodología y la ética con la se investiga y se producen los materiales son componentes definitorios de los resultados. Cuando se revisa la literatura especializada, considerando tanto autores que pretenden demostrar las aplicaciones médicas o el bajo potencial de riesgo del cannabis, como a otros que pretenden poner en evidencia sólo sus riesgos y desacreditan todo potencial benéfico, pueden encontrarse publicaciones en las que existen limitaciones en los estudios a partir de los que llegan a las conclusiones, a pesar de que no siempre los autores las declaren. Esto lleva a que sus hallazgos sean acreditados sin contar con todos los elementos que se debería, pues las limitaciones de un trabajo científico son las que relativizan esos resultados.

Por todo lo dicho, se debe ser cauteloso a la hora de validar una información dada y sobre todo cuando es ofrecida como un dogma, como un absoluto. Ese estilo pertenece al campo de la religión, no de la ciencia. Como veremos a lo largo de este trabajo, algunos de los efectos no deseados del cannabis y los cannabinoides que suelen ser presentados como absolutos en realidad no lo son. Son relativos a qué se usa y a quién, cómo, para qué y cuándo se usan.

Volviendo a la cuestión de las controversias en la información sobre el cannabis, su utilización parece tener una fuerza e impacto diferentes de la estimulación hacia la nueva producción y profundización de la investigación. Es que, frente a la dificultad de asumir la responsabilidad de definiciones políticas que redunden en mejores resultados en términos de políticas de drogas, y en este caso particular, sobre el cannabis, se ha promovido la idea de que se debe esperar a contar con información y evidencias absolutas e irrefutables que sostengan una potencial reformulación de su estatuto legal. Creemos que, además de tratarse de una estrategia dilatoria para diferir ciertas decisiones de orden político, ese momento llegará demasiado tarde y por varias razones.

En primera instancia, por lo que ya dijimos sobre la provisionalidad del conocimiento científico mientras se avanza. Es por esto que será difícil que se arribe a conclusiones irrefutables y absolutas en el tiempo que la salud de la población y la de las democracias lo necesita. No obstante, como veremos más adelante, ya se cuenta con suficiente evidencia que justifica su regulación y control lícitos, como la que han utilizado las jurisdicciones que han legalizado el cannabis para uso medicinal, industrial y adulto.

En segundo lugar, porque las razones para mantener el cannabis bajo un régimen de prohibición, no remiten estrictamente a causas de orden médico por sus efectos sobre la salud. De otro modo, muchas sustancias entre las que se cuenta una enorme cantidad de medicamentos con efectos sumamente perniciosos, deberían ser prohibidas. La condición de legalidad o ilegalidad de una sustancia no puede depender solamente de que ésta tenga exclusivamente efectos ben-

eficaces, pues no existe sustancia carente de efectos adversos. Para poder disponer de un producto, no es necesario que sea sólo benéfico; basta con que sea suficientemente eficaz y de riesgo aceptable.

Pero además, los riesgos pueden minimizarse optimizando la calidad del producto, a quién se le prescribe, las condiciones de uso, la dosificación, la vía de administración y su formulación. A pesar de ello, igual habrá ciertos riesgos. Pero para esto, se requiere que una sustancia, producto farmacéutico o botánico, sean legales. Es decir, regulados y controlados por las autoridades competentes.² Es así como se procede con los productos de la farma-industria y aun así pueden tener reacciones adversas como lo indican los prospectos de los medicamentos. Sin embargo, es la evaluación de la relación costo-beneficio, es decir la evaluación de la magnitud de los efectos adversos con respecto a la de los beneficios, lo que define su aprobación y uso médico. Y más aún cuando hay pocas opciones o ninguna para tratar de mejorar una condición clínica dada. Esto último, es lo que se llama uso compasivo.

Se define el uso compasivo de un medicamento a la recomendación o prescripción de un fármaco antes de que éste haya sido aprobado oficialmente para una indicación médica dada, frente a condiciones clínicas que ponen en riesgo la vida, producen limitaciones severas o comprometen significativamente la calidad de vida de una persona, y para las que los tratamientos existentes y disponibles no han dado resultados. Varios medicamentos aún en fase de investigación han sido utilizados por este mecanismo. Debe ser el médico el único responsable de su prescripción y administración. Para profundizar en este tópico, remitimos al lector a la Organización Mundial de la Salud (OMS)³.

A pesar de que las convenciones internacionales sobre drogas y las leyes de muchos países permitirían el uso del cannabis y los cannabinoides bajo esta categoría de

... el uso compasivo de un medicamento a la recomendación o prescripción de un fármaco antes de que éste haya sido aprobado oficialmente para una indicación médica dada, frente a condiciones clínicas que ponen en riesgo la vida, producen limitaciones severas o comprometen significativamente la calidad de vida de una persona, y para las que los tratamientos existentes y disponibles no han dado resultados.

uso compasivo, no es frecuente que se dé esta opción a los pacientes, al tiempo que es difícil que muchos médicos puedan siquiera pensar en esta posibilidad por falta de información en el tema, en la medida que el cannabis no ha sido parte de su formación como médicos más que como droga de abuso y fundamentalmente sobre sus riesgos potenciales. En otros casos, también por el temor de caer en el descrédito de sus colegas o a las sanciones de que puedan ser objeto.

A veces también se alude a una inconveniente regulación del cannabis medicinal porque para determinadas enfermedades los fármacos de uso convencional son más eficaces. Si esto se aplicara a todas las enfermedades, sólo se podría tener una opción terapéutica para cada una de ellas, algo que parece estar en contradicción con lo que sabemos acerca de la gran variabilidad en la respuesta individual, tanto a los efectos de un fármaco concreto, como a su eficacia terapéutica. Precisamente, porque hay muchas enfermedades para las que existen grupos reducidos de pacientes que no responden bien a los tratamientos convencionales, es por lo que el cannabis debería ser una opción terapéutica más. Una regulación del cannabis medicinal no sólo permitiría que las personas que no responden a los tratamientos convencionales puedan tener una opción terapéutica más antes de ser desahuciadas por la Medicina, sino que las decisiones acerca de si utilizar cannabis o un tratamiento convencional estarían basadas en un justo balance del riesgo-beneficio y no en el prejuicio médico.

2 Nota: Legalizar y regular no son sinónimos de liberar, como suele interpretarse, sino precisamente todo lo contrario; significa sujetar a leyes y decretos.

3 <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/3/10-085712/es/>

En principio, la exigencia de mayor evidencia científicamente probada para revisar la condición legal del cannabis podría ser parcialmente aceptable si las reglas del juego fueran otras. Como por ejemplo, si se financiaran proyectos y estudios propuestos por aquellos que pretenden mantener su prohibición, pero también los de aquellos otros que, a la luz de los resultados de las políticas vigentes, entienden que éstas deben ser revisadas y que este producto botánico puede tener riesgos pero también beneficios como todas las demás sustancias de regulación lícita, y que justamente, por tener riesgos debería ser regulado y controlado por los Estados y no por criminales.

De otra parte, no es tan sencillo, y podemos agregar que es muy infrecuente, obtener los permisos necesarios para llevar a cabo ensayos clínicos con cannabis en humanos. Se establece así un círculo perverso en el que, por un lado se exigen evidencias pero por otro se obstaculiza el camino para obtenerlas. Esta es la razón fundamental por la que los ensayos clínicos aleatorizados y controlados no abundan, aunque sí los estudios en animales. Y de este modo, a la hora de debatir, surge el argumento de la falta de evidencia clínica en humanos. El Dr. David Nutt dice al respecto que “las convenciones sobre el control de las drogas de Naciones Unidas y los agregados posteriores, inadvertidamente han resultado quizás en las mayores restricciones de la investigación médica y ciencias de la vida”^{4 5}.

Se pide que este debate sea dirimido en el campo de las ciencias de la salud. Sin embargo, para quienes nos desempeñamos en él, resulta evidente que muchas veces, desde una aparente posición de neutralidad —la que se espera de un científico—, las conclusiones de los trabajos científicos y los hallazgos son comunicados de manera parcial y sesgada. Otras veces, los estudios han sido diseñados de modo que solamente sea posible un resultado: el deseado. Este estilo de producción y comunicación de la información científica, en real-

idad seudocientífica pero en todo caso no ética, tiene un objetivo claro: generar un estado de alarma con fuerte carga dramática sobre el cannabis de modo tal que se mantenga la política de la prohibición que pesa sobre éste. Esta actitud está muy lejos de la ciencia y suele remitir a cuestiones morales e intereses políticos y económicos o estar motivados por intereses personales de autopromoción de los investigadores, pero de ninguna manera responde a la necesidad de contar con políticas sensatas, pragmáticas, eficaces y humanitarias.

En tanto científicos y desde la responsabilidad que esto supone, además de presentar la información producida por la investigación científica, pretendemos promover una reflexión más crítica e invitar a la consideración de otros elementos que deben ser tenidos en cuenta a la hora de tomar decisiones de salud pública y políticas sociales. Asumir un papel científico honesto desde el campo de la salud, supone antes que nada aceptar las limitaciones y el alcance de la ciencia, pero también abrir espacios para otros campos del saber que pueden proveer otro tipo de información también significativa y legítima. Las ciencias de la salud no son la única voz válida. La sociología y las ciencias políticas también han producido aportes importantes para repensar las políticas de drogas y en este caso el estatuto legal del cannabis.

Entre otras cosas, estas ciencias han demostrado a través de la investigación y la evaluación de resultados el fracaso de las políticas vigentes y los daños sociales y sobre la salud que éstas han determinado. Han probado que bajo el régimen de la prohibición se ha generado más inseguridad pública, muertes y enfermedad de la que cualquier droga haya causado, lo que se agrega a la creación de un contexto de creciente y sistemática vulneración de las democracias.^{6 7} En lo que respecta a los usos médicos del cannabis y los cannabinoides, además, dificultan el acceso seguro a una ayuda posible para las personas que lo necesitan.

4 Nutt D. (2015). Illegal drugs laws: clearing a 50-year-old obstacle to research. *PLOS Biology*. 13(1):e1002047

5 Nutt DJ, King LA, Nichols DE. (2013). Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. *Nature Reviews Neuroscience*. 14(8):577-85.

6 <http://countthecosts.org/>

7 <http://www.lse.ac.uk/IDEAS/publications/reports/pdf/LSE-IDEAS-DRUGS-REPORT-FINAL-WEB.pdf>

Los políticos y la población toda deberían también considerar esas evidencias. ¿Qué determina que se le exija al cannabis a corto plazo, mucho más de lo que durante décadas, se le ha exigido a la prohibición en términos de resultados? Y también mucho más de lo que se le exige a los nuevos productos de uso médico para ser aprobados, los que no pasan por el debate público, ni cuentan con un seguimiento a largo plazo suficiente al momento de su aprobación. ¿Por qué al cannabis sí? Porque no se trata meramente de razones científicas.

Y esto no supone banalizar los riesgos de las llamadas drogas de abuso, ni del cannabis. Supone mirar todo el escenario, abrir el foco y no cerrarlo solamente sobre los efectos perjudiciales sobre la salud individual, muchos de los cuales son evitables en un contexto de legalidad a través del control, la prevención y la educación eficaces.

Entonces, haciendo honor a la transparencia y la honestidad, desde un principio diremos que no tenemos una posición neutra. En función de la información específica de nuestro campo del saber y experiencia clínica, pero también frente a las ostensibles evidencias provenientes del campo de las ciencias políticas, no tenemos dudas en cuanto a la imperiosa necesidad de legalizar y regular escrupulosa y concienzudamente el cannabis para los fines que cada jurisdicción pueda y decida alcanzar, ya sea medicinal y/o recreativo. No se trata de regular simplemente su mercado como en algunas jurisdicciones se ha hecho, sino de regular el cannabis. Si se regulara, nada podría ser peor que lo que ya está pasando y todo lo que se teme que pase en un sistema de regulación lícita, en realidad ya pasa.

La rigurosidad científica no es sinónimo de neutralidad. Los científicos no son neutrales: se encuentra lo que se busca y se busca lo que se quiere demostrar, sea por y para el fin que sea. En el mejor de los casos, si se procedió con un gran rigor metodológico, los resultados de sus estudios y las interpretaciones que se dan de los mismos podrían serlo.

Mantener el debate sobre la legalización del cannabis estrictamente centrado en y sostenido por el producto

de la investigación científica tanto básica como clínica, no hace otra cosa que perpetuar una discusión que se retroalimenta sistemáticamente sin lograr el avance y los cambios necesarios si se quiere ser eficaz. Mientras tanto, la población busca alivio a sus dolencias, un alivio que la Medicina aún no ha encontrado para muchas de las enfermedades que podrían ser paliadas con los cannabinoides de uso medicinal, mejorando la calidad de vida de un sector significativo de la población, atenuando el curso evolutivo, calmando el dolor, permitiendo el desarrollo y socialización de niños con epilepsia refractaria, entre otros. No es la panacea universal, pero tiene sus aplicaciones. Mientras tanto, esa población está librada a procurar el cannabis en la clandestinidad, sin control de calidad, sin saber si es lo que precisan ni las dosis para su mal, con los riesgos que todo esto implica. Mientras tanto, se sigue debatiendo y dudando.

¿Qué determina que se le exija al cannabis a corto plazo, mucho más de lo que durante décadas, se le ha exigido a la prohibición en términos de resultados?

Finalmente, queremos dedicar este material a todos aquellos que han trascendido de las barreras morales y prohibiciones para pensar con la libertad que requiere la ciencia y generar nuevos conocimientos para el bien de las personas. A todos ellos, nuestro sincero reconocimiento. También deseamos dedicarlo a los que trabajan desde el campo de la política preocupados por cuidar y mejorar la salud de la población respetando sus derechos, a aquellos que aspiran a encontrar otros caminos posibles, a aquellos que buscan la eficacia del sistema político para crear condiciones y escenarios seguros que promuevan la calidad de vida de todas las personas.

*Raquel Peyraube
José Carlos Bouso*

¿Qué es el cannabis, por qué es una medicina y qué medicinas a base de cannabis existen hoy día?

¿Qué es el cannabis?

El cannabis (*Cannabis sativa L.*) es una planta de crecimiento anual originaria de las cordilleras del Himalaya que ha sido utilizada desde hace miles de años por sus propiedades médicas e industriales. La planta del cannabis es una de las plantas más antiguas cultivadas por el ser humano para fines no alimenticios. Se han encontrado restos de fibra de cáñamo en China datados con más de 6000 años y ropas fabricadas con fibra de cáñamo en Turkestán con más de 5000 años. El registro más antiguo del uso de cannabis como medicina se encuentra en la farmacopea del emperador chino Shen Nung y data de hace más de 4000 años, en la cual se recomendaba para el tratamiento del dolor, el resfriado o los trastornos menstruales, entre muchos otros⁸. Allí a donde ha ido el ser humano a lo largo de la historia ha llevado con él la planta del cannabis: por ejemplo, la primera Biblia se imprimió con papel de cáñamo y las velas de las carabelas que llevaron a Cristóbal Colón a América estaban fabricadas con fibra de cáñamo. En cuanto a sus usos médicos, el auge de las publicaciones médicas del cannabis ocurrió entre 1840 y 1900, período en el que se publicaron más de 100 artículos científicos (una cifra sumamente elevada para la época) recomendándose para el tratamiento de diferentes enfermedades y males⁹.

La aparición de fármacos sintéticos, por una parte, y el desconocimiento del mecanismo de acción de los compuestos presentes en la planta por otra, junto con las presiones políticas que empezaron a limitar su uso por cuestiones extra-médicas, hicieron que se perdiera el interés médico por el cannabis, interés que en la últimas décadas se ha retomado intensamente, una vez que se han empezado a conocer tanto los compuestos presentes en la planta, como los mecanismos neurobiológicos por los que actúa. Hoy día existen sociedades científicas centradas específicamente en el estudio médico del cannabis y de los cannabinoides, tanto de carácter nacional como internacional, y repartidas por todo el mundo.

La planta del cannabis es una auténtica máquina de producción de compuestos biológicos. Sus flores sintetizan más de 100 compuestos que son exclusivos de la planta del cannabis y que se llaman cannabinoides, aparte de terpenos y flavonoides (que tienen también propiedades médicas), polifenoles, aminoácidos y vitaminas, entre otros muchos, llegando a producir hasta más de 500 compuestos químicos diferentes. El principal compuesto psicoactivo del cannabis es el THC (Delta-9-tetrahidrocannabinol), y también el principal agente terapéutico. Junto al CBD (cannabidiol), el otro compuesto activo importante de la planta pero que no tiene efecto psicoactivo, son los compuestos que hasta el presente más se han estudiado y a los que se les atribuyen más usos médicos, aunque, como veremos en el siguiente capítulo, no son los únicos con propiedades terapéuticas.

8 Spinella, M. (2001). The psychopharmacology of herbal medicine. Plant drugs that alter mind, brain, and behavior. Cambridge, MA: The MIT Press.

9 Grinspoon, L. (1971). Marihuana reconsidered. New York: Batman Book.

La planta del cannabis es una planta especial dentro de la medicina herbal: a diferencia de otras plantas, donde conviven productos terapéuticos con productos tóxicos –y por ello en medicina se suele preferir trabajar con los principios activos aislados para evitar interacciones farmacológicas no deseables–, en el caso del cannabis, la utilización de la planta tiene una mejor tolerabilidad que la utilización del THC por separado. Ello es porque los demás compuestos que lo acompañan modulan el efecto psicológico final del THC, mejorando su tolerabilidad¹⁰. En un estudio reciente basado en una encuesta en la que se preguntó a 953 pacientes de 31 países sobre sus experiencias con las diferentes formas de la marihuana medicinal, se encontró que, “en general, los medicamentos basados en cannabinoides no farmacéuticos a base de plantas recibieron de los participantes puntuaciones más altas de apreciación que los productos farmacéuticos que contienen cannabinoides.”¹¹

En cuanto a su fuente de origen, existen 3 tipos de cannabinoides: los cannabinoides presentes en las plantas, o fitocannabinoides; los cannabinoides sintéticos; y los cannabinoides presentes en el organismo de los animales, o endocannabinoides. Hasta el momento se han descubierto más de 100 fitocannabinoides (los más importantes de ellos los describiremos en el próximo capítulo). Un hecho curioso es que mientras los fitocannabinoides sólo se han encontrado en la planta del cannabis, los endocannabinoides se encuentran presentes en todos los animales, desde los más simples hasta el ser humano. De hecho, es posible que la capacidad de sintetizar endógenamente cannabinoides ya se encontrara en un ancestro eucariota (unicelular) común a animales y plantas y que luego, partiendo de este ancestro común, los diferentes linajes de animales y plantas hayan desarrollado independientemente sus propios sistemas de señalización

intercelular basados en compuestos cannabinoides¹². Otra opción de encontrar cannabinoides es en los laboratorios científicos: gracias al avance de la química orgánica se pueden crear compuestos cannabinoides en un laboratorio, algo que constituye hoy día uno de los principales intereses de la industria farmacéutica debido al enorme potencial terapéutico que tienen estos compuestos.

¿Por qué el cannabis es una medicina?

Hace tan sólo dos décadas que se descubrió lo que hoy se conoce como Sistema Cannabinoide Endógeno (SCE), un sistema presente en nuestro organismo de señales químicas y receptores de cuyo depende que se produzca una cierta acción. Esto es, dentro de nosotros llevamos cannabinoides que se acoplan a unas proteínas específicas llamadas receptores para cannabinoides (RCB) para modular procesos fisiológicos concretos. De hecho, el sistema endocannabinoide es un sistema complejo cuyo papel principal es regular la homeostasis del organismo, esto es, restaurar el equilibrio endógeno, de ahí la importancia del estudio de los cannabinoides en la medicina moderna.

Los principales endocannabinoides son la anandamida (araquidonoiletanolamida) y el 2-AG (2-araquidonoilglicerol), aunque poco a poco se van descubriendo más. Los receptores sobre los que se acoplan los endocannabinoides son, principalmente, los llamados receptores CB1 y CB2, si bien hay otros tipos de receptores sobre los que actúan, así como procesos enzimáticos implicados en la acción de los cannabinoides, encargados igualmente de la regulación del SCE. Poco a poco se van descubriendo nuevos mecanismos y acciones del SCE, lo cual permite cada vez conocer mejor su papel en la implicación de diferentes enfermedades¹³.

10 McPartland JM, Pruitt PL. (1999). Side effects of pharmaceuticals not elicited by comparable herbal medicines: the case of tetrahydrocannabinol and marijuana. *Altern Ther Health Med.* 5(4):57-62.

11 Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. (2013). The medicinal use of cannabis and cannabinoids—an international cross-sectional survey on administration forms. *J Psychoactive Drugs.* 45(3):199-210.

12 Elphick MR, Egertová M. (2005). The phylogenetic distribution and evolutionary origins of endocannabinoid signaling. *Handb Exp Pharmacol.* 168:283-97.

13 De Petrocellis L, Di Marzo V. (2009). An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest concepts. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 23(1):1-15.

Los endocannabinoides actúan en el cerebro como neurotransmisores; esto es, como sustancias encargadas de transmitir la información entre neuronas para conseguir efectos fisiológicos específicos. El sistema de neurotransmisión endocannabinoide es muy singular respecto al resto de los sistemas de neurotransmisión como el dopaminérgico, el glutamatérgico o el serotoninérgico. En lugar de enviar los mensajes desde la neurona “emisora” a la neurona “receptora”, en el SCE dicho envío se produce al revés: cuando hay una alteración en el sistema neuronal, desde las receptoras se mandan endocannabinoides a las neuronas emisoras para que estas modulen su actividad. Por ejemplo, ante un accidente cerebrovascular se liberan grandes cantidades de un neurotransmisor llamado glutamato que puede lesionar las neuronas receptoras. En este caso, para contrarrestar dicha actividad, las neuronas receptoras envían endocannabinoides a las emisoras para que cese su actividad en un proceso retrógrado (en sentido inverso al de la transmisión), en un intento de evitar que se siga produciendo daño. Esto mismo ocurre con otros procesos neuronales, de ahí que el SCE, como se ha explicado arriba, sea fundamentalmente un sistema de regulación homeostática. De hecho, a diferencia también de otros sistemas de neurotransmisión, los endocannabinoides no se encuentran almacenados en las neuronas listos para ser usados cuando se necesiten, sino que se sintetizan “a demanda”: cuando es necesaria su acción, rápidamente se pone en marcha un complejo proceso de síntesis de endocannabinoides para ser utilizado, y una vez reparado el daño, se destruyen. Esta forma de actuar de los endocannabinoides para regular los desequilibrios en el organismo, podrían hacernos pensar que en algunas enfermedades lo que en último término ha fallado, sería el SCE, por insuficiencia o porque ha sido superado en su capacidad de respuesta.

Los receptores CB1 se encuentran distribuidos principalmente por todo el cerebro, en el sistema nervioso periférico (neuronas sensoriales, simpáticas y parasimpáticas¹⁴), y también, aunque en menos can-

tividad, en órganos periféricos. El sistema nervioso de las vísceras también es rico en CB1¹⁵. Los receptores CB1 cerebrales modulan las funciones encargadas de la motivación y la cognición, están presentes y activos en las fases tempranas del desarrollo embrionario, lo que indica que tienen un papel importante en el desarrollo neuronal y parecen jugar un papel clave en procesos madurativos¹⁶. Por el contrario, los receptores CB2 se encuentran localizados en tejidos periféricos, principalmente en el sistema inmunitario, que es el sistema encargado de reaccionar ante agresiones externas al organismo, aunque también se encuentran en áreas más restringidas en el cerebro. Es posible, además, que los receptores CB2 se encarguen de la protección del organismo cuando se producen procesos inflamatorios¹⁷.

La amplia distribución de los receptores cannabinoides en el organismo humano es, precisamente, la que hace que el cannabis y los cannabinoides, no siendo ninguna panacea y, por lo que sabemos al presente, no curando ninguna enfermedad (aunque, como veremos en el capítulo dedicado al cáncer, empieza a haber resultados prometedores sobre el potencial anti-cancerígeno de algunos cannabinoides), permite actuar sobre la sintomatología de muchas enfermedades: desde padecimientos del sistema nervioso como el Alzheimer, la epilepsia y el dolor neuropático, hasta enfermedades del sistema inmunológico e inflamatorias como la esclerosis múltiple y la artritis.

¿Qué medicinas a base de cannabis existen hoy día?

La prohibición del cannabis ha traído como consecuencia un enlentecimiento en la investigación, tanto de sus propiedades terapéuticas, como en el desarrollo

14 Ständer S, Schmelz M, Merze D, Luger T, Rukwied R. (2005). Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibers and adnexal structures in human skin. *Journal of Dermatological Sciences*. 38(3):177-88.

15 Sibbaev A, Yüce B, Kemmer M, Van Nassauw L, Broedl U, Allescher HD, Göke B, Timmermans JP, Storr M. (2009). Cannabinoid-1 (CB1) receptors regulate colonic propulsion by acting at motor neurons within the ascending motor pathways in mouse colon. *American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology*. 296(1):G119-28.

16 Mechoulam R, Parker LA. (2013). The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol*. 64:21-47.

17 Pacher P, Mechoulam R. (2011). Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? *Prog Lipid Res*. 50(2):193-211.

de preparados farmacéuticos. Pero la limitación del cannabis medicinal no ha impedido que los usuarios hayan desarrollado todo un sofisticado arsenal de compuestos, así como de instrumentos para ingerirlos. Hoy día hay numerosos métodos para extraer los cannabinoides de la planta, en una forma concentrada, que se pueden ingerir en diferentes formas: fumados, vaporizados, en forma de tintura, cocinados en alimentos, en gotas sublinguales, en cremas, aceites, etc. Tampoco es ya necesario utilizar la planta fumándola, con todos los riesgos respiratorios que ello puede ocasionar, sino que hay instrumentos, llamados vaporizadores, precisamente para vaporizar los cannabinoides en lugar de quemarlos, de tal forma que se evitan todos los riesgos de la combustión. Algunos de estos vaporizadores están reconocidos por agencias reguladoras (por ej. la norteamericana FDA –Food and Drug Administration), como utensilios médicos, debido a su probada eficacia para vaporizar los cannabinoides sin producir combustión. Así que se puede decir que hay un desarrollo en paralelo entre los usuarios recreativos y medicinales de cannabis y la industria farmacéutica, que en los últimos años ha invertido muchísimo dinero en desarrollar fármacos a base de cannabis. Esto no significa que los utensilios y productos de fabricación doméstica sean lo ideal, pues no cuentan con el control de calidad necesario para los usos médicos y en general no permiten hacer una dosificación precisa.

Los primeros fármacos basados en cannabis que se comercializaron fueron moléculas parecidas al THC, llamadas nabilona y dronabinol, que se ingieren por vía oral y que están indicadas para el tratamiento de los vómitos y las náuseas en pacientes de cáncer sometidos a quimioterapia. Más recientemente, la compañía farmacéutica GW Pharmaceuticals ha comercializado un producto, llamado Sativex, que es un extracto de la planta para uso sublingual con una concentración de 1 a 1 de THC y CBD (cannabidiol, otro cannabinoide presente en la planta del cannabis y del que se seguirá hablando en sucesivos capítulos). Está comercializado para el tratamiento de la esclerosis múltiple y está pendiente de autorizar para otras indicaciones. GW Pharmaceuticals también ha desarrollado un producto en base a CBD purificado en

base oleosa, llamado Epidiolex para el tratamiento de algunas epilepsias infantiles.

Por último, hay una empresa holandesa, llamada Bedrocan, que cultiva diferentes variedades de marihuana para su venta en farmacias dentro del programa de cannabis medicinal holandés. Se trata de variedades, cada una con diferentes proporciones de THC y CBD, estandarizada, libre de contaminantes y cumpliendo normativa europea de GMP (Buenas Prácticas de Manufactura) para obtener cannabis de grado médico (MGC sus siglas en inglés, por medical grade cannabis). Bedrocan tiene actualmente sede en Canadá y República Checa y exporta a diferentes países de la Unión Europea como Italia o Alemania, donde hay programas oficiales de cannabis medicinal. Lo que hace años se consideraba una utopía, esto es, disponer de marihuana de calidad farmacéutica estandarizada, es hoy día una realidad de la que se benefician numerosos pacientes en toda Europa. Otro ejemplo de extracto de calidad farmacéutica testada es CW1A de CW Botanicals que produce un extracto de planta entera de la variedad Charlotte's Web en base a CBD para el tratamiento de la epilepsia, pero por razones legales de USA no está registrado como medicamento sino como suplemento alimentario.

En suma

- La planta *Cannabis sativa* se viene utilizando como medicina desde hace miles de años por diferentes sociedades.
- En las flores del cannabis se concentran cientos de diferentes compuestos químicos, de los cuales más de 100 son compuestos exclusivos de la planta y se llaman cannabinoides.
- Los principales cannabinoides conocidos y con propiedades terapéuticas son el THC y el CBD, pero cada día se descubren nuevas propiedades de otros cannabinoides. Los terpenos y los flavonoides que contiene la planta también están mostrando tener propiedades terapéuticas.
- Existe acuerdo en que los diferentes compuestos presentes en la planta del cannabis “colaboran” entre ellos, en la mayoría de las enfermedades para las que pueden estar indicados, para lograr un efecto terapéutico y una mejor tolerabilidad para el paciente, que los compuestos aislados.
- Los cannabinoides ejercen sus efectos terapéuticos por interacción con el sistema cannabinoide endógeno (SCE), un sistema basado en cannabinoides endógenos y receptores para dichos cannabinoides cuya principal función es mantener la homeostasis (equilibrio) general del organismo. Ante una alteración el SCE se pone en acción para tratar de corregir dicha desregulación. Cuando la acción del SCE es insuficiente para lograr tal fin, la utilización de cannabinoides exógenos puede ayudar al SCE a conseguir tal fin.
- Los principales endocannabinoides son la anandamida y el 2A-G. Y los principales receptores cannabinoides son los llamados CB1 y CB2.
- Cada día se va conociendo mejor el funcionamiento del SCE y se van descubriendo nuevos cannabinoides y receptores cannabinoides, así como su implicación en determinadas enfermedades y nuevas herramientas basadas en cannabinoides para corregirlas.
- Hoy día se dispone de diferentes medicinas basadas en cannabinoides pero sigue siendo una tarea pendiente para muchos países desarrollar cannabis herbal de calidad farmacéutica.

Farmacología y toxicidad del cannabis

Como se ha comentado en el capítulo anterior, en la planta del cannabis se han identificado más de 100 fitocannabinoides. Los fitocannabinoides que se encuentran en mayores cantidades, y por eso son los mejor estudiados hasta el momento, son el THC (delta-9-tetrahidrocannabinol) y el CBD (cannabidiol) que son también de los que mejor se conocen sus propiedades terapéuticas. Otros cannabinoides son el CBN (cannabinol), que, como el THC, también es psicoactivo pero de menor potencia y aunque se encuentra en pequeñas cantidades en la planta, con el proceso de secado parte del THC se va convirtiendo en CBN. Cada día se van caracterizando nuevas propiedades médicas potenciales de otros fitocannabinoides, como el CGB (cannabigerol), el THCV (tetrahydrocannabivarin), el CBDV (cannabidivarin), el CBL (cannabiciclol), etc.

Siendo precisos, en la planta del cannabis no se encuentran ninguno de estos cannabinoides, sino que se producen en su forma ácida (THCA, CBDA, etc.; “A”, de ácido). Es con el procesado de la planta (secado, curado, etc.) cuando los fitocannabinoides se van convirtiendo de su forma ácida en lo que se conoce como formas neutras activas a través de un proceso químico llamado descarboxilación. Así que, siendo estrictos, ninguna planta de cannabis debería ser ilegal mientras esté viva, ya que la cantidad de THC que contiene es ínfima (menos del 1%) y por tanto no contraviene los convenios internacionales, como ocurre también con las variedades de uso industrial para fibra y alimento, conocidas como cáñamo.

De todos los cannabinoides conocidos, los que se han demostrado ser psicoactivos hasta el momento, son el $\Delta 9$ -THC y $\Delta 8$ -THC y el CBN. Desde un punto de vista químico, lo que hace, por ejemplo, que el CBN tenga tan sólo un 10% de psicoactividad con

relación al THC es la presencia en su molécula de un doble enlace de carbono extra (el THC sólo tiene uno), mientras que la presencia de un doble enlace de carbono más la adición de un grupo hidroxilo en el CBD le resta a éste cualquier tipo de psicoactividad¹⁸. La psicoactividad del cannabis no depende de la cantidad de THC que contiene, sino de las relaciones entre THC, CBN y CBD (no se incluye el $\Delta 8$ -THC tal como lo indica la fórmula que utiliza UNODC para el cálculo de la psicoactividad de una variedad dada¹⁹). Así, por ejemplo, una variedad de cannabis que tenga un 15% de THC y un 5% de CBD (relación de 3:1) será menos potente que otra variedad que contenga, por ejemplo, sólo un 5% de THC y un 1% de CBD (relación 5:1).

$$X = \frac{[THC] + [CBN]}{[CBD]}$$

[THC]	Area of THC in the chromatogram
$X > 1$	Drug-type cannabis
$X < 1$	Fibre-type cannabis

Esta fórmula es la que se utiliza para determinar si una variedad es considerada droga o de uso industrial (fibra o alimento).

Esta es la razón, sumado al hecho de que el CBD contrarresta la psicoactividad del THC sin contrarrestar sus propiedades médicas, de que por ejemplo, el Sativex contenga una relación 1 a 1 de THC y CBD. Los contenidos de THC y de CBD también varían entre diferentes variedades de plantas, condiciones de cultivo, preparado de la planta (resinas o hachís y

18 Hosking RD, Zajicek JP. (2008). Therapeutic potential of cannabis in pain medicine. Br J Anaesth. 101(1):59-68.

19 https://www.unodc.org/documents/scientific/Cannabis_manual-Sp.pdf

... el CBD contrarresta la psicoactividad del THC sin contrarrestar sus propiedades médicas

aceites o extracciones de la planta), etc.²⁰ Por ejemplo, un estudio reciente encontró que las plantas cultivadas en exterior tenían mayores cantidades de THC, CBD y CBN con respecto a las cultivadas en interior, sin que se encontraran diferencias entre ambos tipos de cultivo en el perfil del resto de cannabinoides medidos²¹.

La forma más habitual de consumir cannabis es fumando las flores (marihuana) o la resina (hachís), aunque, desde un punto de vista médico, la forma de inhalar cannabis recomendada es utilizando un vaporizador, nunca fumándola²². En cuanto a los preparados farmacéuticos disponibles hoy en la farmacopea, las formas son por vía oral (comprimidos o cápsulas conteniendo THC sintético) y por vía mucosa oral (en el caso del Sativex y el Epidiolex –ver capítulo 1). Cada una de estas formas difiere en cuanto a rapidez de acción del fármaco, efectos psicológicos y duración de los mismos. La dosis de THC para obtener efectos leves por vía fumada es de 5 mg y de 10 mg por vía oral. Dosis superiores a los 20 mg por inhalación o 70 mg por vía oral pueden dar lugar a efectos muy intensos. Mientras que para el CBD las dosis por vía inhalada y oral varían entre dosis bajas de 2,5–10 mg, dosis medias 15–25 mg y dosis altas 27,5–40 mg, llegándose a utilizar hasta entre 400 y 600 mg de CBD por vía oral para el tratamiento de

los trastornos de ansiedad y de tipo epiléptico²³ y para también para disminuir los efectos adversos producidos por el THC²⁴.

La vía de administración inhalatoria (intra-pulmonar) es, tras la intravenosa, la más eficiente. Por esta vía se destruye un 30% del THC, obteniendo una biodisponibilidad (cantidad de THC que llega a los órganos sobre los que produce efecto) entre el 10 y el 35%, perdiéndose alrededor del 50% de THC en el aire o en el espacio muerto respiratorio. Los efectos se inician entre segundos y minutos tras ser inhalado, alcanza el efecto máximo a los 20 minutos y se prolongan entre 2 y 3 horas. La administración por vía oral tiene una absorción lenta y errática, lo cual quiere decir que el efecto no es siempre el mismo aún a igual dosis, pues depende de factores extra-farmacológicos como por ejemplo los alimentos ingeridos. Los efectos se dan entre 30 minutos y 2 horas tras la administración, el efecto máximo se sitúa entre las 2 y 4 horas pudiendo persistir durante 5 ó 6 horas.

La biodisponibilidad es menor en la vía oral debido al importante metabolismo hepático que sufre el THC, por lo que se necesitan dosis de hasta el triple con relación a la vía inhalada. Gran parte del THC se degrada inicialmente en el hígado antes de llegar a la circulación general, existiendo además un componente de degradación en el estómago²⁵. Las vías de administración que no sufren el fenómeno de primer paso hepático, como por ejemplo la sublingual, tiene una elevada biodisponibilidad. También se absorben por la piel y actúan a nivel local con nulos efectos sistémicos (generales), a pesar de que pasen al torrente sanguíneo, pues las concentraciones en sangre son muy bajas. A pesar de estas variaciones en la biodisponibilidad, la vía de administración debe ser evaluada para

20 Potter DJ, Clark P, Brown MB. (2008). Potency of delta 9-THC and other cannabinoids in cannabis in England in 2005: implications for psychoactivity and pharmacology. *J Forensic Sci.* 53(1):90-4.

21 Aizpurua-Olaizola O, Omar J, Navarro P, Olivares M, Etxebarria N, Usobiaga A. (2014). Identification and quantification of cannabinoids in *Cannabis sativa* L. plants by high performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 406(29):7549-60.

22 Medicinal Cannabis Information for patients. Ministerio de Salud, Bienestar y Deportes. Países Bajos. https://www.cannabisbureau.nl/en/doc/pdf/5089-A5-BMC-Pat-ENG-web_35842.pdf.

23 Jones NA, Hill AJ, Smith I, Bevan SA, Williams CM, Whalley BJ, Stephens GJ. 2010. Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 332(2): 569-77.

24 Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, et al. (2013). Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J. Psychopharm.* 27(1), 19-27.

25 Abanades S, Cabrero-Castel A, Fiz J, Farré M. (2005). Farmacología clínica del cannabis. *Dolor;* 20(4): 187-198.

cada cuadro clínico: a veces se requiere un inicio de acción rápido, otras un efecto más prolongado, otras una acción local.

Cuando se ha comparado la extracción de cannabinoides utilizando un vaporizador frente a la vía fumada, se ha encontrado no sólo que con el vaporizador se inhalan menos sub-productos (productos no deseados), sino que la cantidad de cannabinoides que se inhalan (productos deseados) son además significativamente mayores, llegando a ser el doble respecto a la marihuana fumada²⁶. Con relación a los efectos subjetivos, un estudio encontró que son similares entre ambas formas de inhalación, siendo menores los niveles de monóxido de carbono con la utilización del vaporizador y concluyendo que la vaporización es un método seguro y efectivo de inhalación de cannabinoides²⁷.

EL THC y el CBD son moléculas muy lipofílicas por lo que atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica (BHE) permitiendo su entrada en el cerebro y tienen una elevada unión a proteínas plasmáticas y a los tejidos, particularmente a la grasa corporal, lo que prolonga sus efectos y su acumulación en el organismo. También atraviesan la barrera placentaria y se pueden acumular en la leche materna durante el período de lactancia llegando, como en el caso del THC, a concentraciones 8 veces superior que las plasmáticas²⁸. Por lo tanto, no se recomienda el uso de THC en el embarazo y la lactancia aunque en algunas condiciones clínicas de riesgo como una epilepsia grave o una toxemia gravídica precoz severa podría usarse CBD (al igual que ocurre con otros medicamentos que pasan a la leche materna y atraviesan la barrera placentaria).

El THC se metaboliza rápidamente en el hígado convirtiéndose a 11-OH-THC, un metabolito que tam-

bién es psicoactivo, pero también se puede metabolizar en otros órganos como pulmón (vía inhalatoria) e intestino. La eliminación del THC y del CBD es lenta debido a su elevada unión a las grasas, su alta unión a proteínas plasmáticas, la circulación enterohepática y, sobre todo, a la lenta redifusión del THC desde los tejidos al plasma. La vida media del THC es de aproximadamente una semana, pudiendo llegar en casos extremos al mes para su completa eliminación. Ésta en su forma original es mínima ya que la mayor parte aparece en forma de metabolitos que son eliminados principalmente por heces (68%) o en orina (12%), aunque también lo hacen a través del pelo, la saliva y el sudor²⁹.

... la vaporización es un método seguro y efectivo de inhalación de cannabinoides

El THC actúa principalmente uniéndose parcialmente a los receptores CB1 y CB2; mientras que el CBD no se une a dichos receptores sino que utiliza otras vías de acción en buena parte aún desconocidas. Un posible mecanismo de acción sería el actuar inhibiendo el metabolismo de la degradación de los endocannabinoides, de tal modo que les permitiera mantenerse más tiempo en el organismo ejerciendo así sus efectos terapéuticos³⁰. El CBD también parece tener acción antagonista de los CB1 y agonista inverso de los CB2. Su agonismo inverso sobre los CB2 explicaría su efecto antiinflamatorio por inhibición de la migración celular. Los efectos psicológicos del cannabis generalmente son bifásicos, con un período inicial de estimulación (euforia, bienestar, aumento de la percepción, ansiedad), seguido de un período de sedación (relajación, somnolencia, ensoñación). Se produce agudización de las percepciones visuales, auditivas y táctiles, así como distorsión de la percepción del espacio y el tiempo, se altera la memoria reciente y existe dificultad en la concentración, se disminuye la atención y la coordinación motora. Tras el consumo agudo, el THC aumenta ligeramente la presión arterial y la frecuencia cardíaca y puede producir bajadas

26 Van der Kooy F, Pomahacova B, Verpoorte R. (2008). Cannabis smoke condensate I: the effect of different preparation methods on tetrahydrocannabinol levels. *Inhal Toxicol.* 20(9):801-4.

27 Abrams DI, Vizoso HP, Shade SB, Jay C, Kelly ME, Benowitz NL. (2007). Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther.* 82(5):572-8.

28 Abanades et al. (2005). *ibid.*

29 Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics.* 42(4): 327-60.

30 Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. (2002). Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol.* 42(11 Suppl):11S-19S.

de tensión (hipotensión ortostática), aunque con el consumo continuado se desarrolla tolerancia a estos efectos, es decir, son más leves; estos efectos cardiovasculares no se han asociado a problemas médicos coronarios, al menos en personas sanas³¹, pero en personas ancianas con problemas cardiovasculares estos efectos contraindican su consumo. El CBD, por su parte, tiene efectos antihipertensivos³².

A nivel terapéutico el THC posee una serie de efectos útiles (por ejemplo, sobre el dolor, los espasmos, las náuseas en procesos de quimioterapia, en trastornos neurodegenerativos como la esclerosis múltiple y la inflamación, entre otros). Por su parte, el CBD carece de psicoactividad, actúa como antipsicótico y antidepresivo³³, no afecta a los procesos de memoria y posee propiedades anticonvulsivantes y antiepilépticas³⁴, antieméticas y ansiolíticas y fomenta el sueño, pudiendo ser usado en trastornos del sueño³⁵. Así mismo tiene propiedades antiinflamatorias³⁶ y neuroprotectoras³⁷ y puede reducir la percepción del dolor³⁸. Quizás el efecto más interesante del CBD es que contrarresta

la psicoactividad del THC³⁹, sin contrarrestar sus propiedades médicas, lo cual hace que los preparados que contienen THC y CBD, como el Sativex o la marihuana herbal sean mejor tolerados que el THC solo aumentando su eficacia clínica⁴⁰. Por último, se ha observado también que el CBD disminuye los síntomas relacionados con la fobia social⁴¹ y los síntomas psicóticos⁴². Las propiedades médicas tanto del THC como del CBD se irán desarrollando en los capítulos que siguen.

Con relación a la preferencia de los pacientes que utilizan marihuana medicinal con variedades de ratios diferentes entre THC y CBD, el único estudio que conocemos es uno realizado en Holanda dentro del programa de cannabis medicinal holandés. Participaron 102 pacientes (53% con dolor crónico, 23% con esclerosis múltiple, 6% con náusea, 10% con cáncer y 8% con problemas psicológicos). El 86% refirió haber experimentado siempre satisfacción terapéutica cuando utiliza marihuana medicinal. No hubo en general, en todos los efectos psicológicos medidos, diferencias entre las 3 variedades de marihuana en cuanto a efectos subjetivos, a excepción de estimulación del apetito, ansiedad y sentimientos de abatimiento, que fueron mayor puntuados para las variedades con más THC⁴³. La posibilidad de disponer de diferentes variedades de marihuana permite que cada paciente pueda utilizar aquella que mejor le siente psicológicamente y que sea la más adecuada según su vulnerabilidad individual para ciertos efectos adversos del THC.

-
- 31 Jones RT1. (2012). Cardiovascular system effects of marijuana. *Clin Pharmacol*. 42(11 Suppl):58S-63S.
- 32 Ali RM, Al Kury LT, Yang KH, Qureshi A, Rajesh M, Galadari S, Shuba YM. (2015). Effects of cannabidiol on contractions and calcium signaling in rat ventricular myocytes. *Cell Calcium*. 57(4):290-9.
- 33 de Mello Schier AR, de Oliveira Ribeiro NP, Coutinho DS, Machado S, Arias-Carrión O, Crippa JA, Zuardi AW, Nardi AE, Silva AC. (2014). Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol: a chemical compound of Cannabis sativa. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 13(6):953-60.
- 34 Jones et al. (2010), *ibid*.
- 35 Chagas MHN, Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC, Machado-de-Sousa JP, Hirotsu C, et al. (2013). Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. *J. Psychopharm*. 27(3): 312-6.
- 36 Pertwee RG. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ 9-tetrahydrocannabinol. *British Journal of Pharmacology*. 153 (2): 199-215
- 37 Fernández-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR, García C, Pertwee R, Mechoulam R, Martínez-Orgado J. (2013). Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *Br J Clin Pharmacol*. 75(2):323-33.
- 38 Maione S, Piscitelli F, Gatta L, Vita D, De Petrocellis L, Palazzo E, et al. (2011). Non-psychoactive cannabinoids modulate the descending pathway of antinociception in anesthetized rats through several mechanisms of action. *British Journal of Pharmacology*. 162(3): 584-96.

-
- 39 Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, et al. (2010). Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 35(3):764-74.
- 40 Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. (2003). A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clinical Rehabilitation*, 17(1): 21-9.
- 41 Almeida V, Levin R, Peres FF, Niigaki ST, Calzavara MB, et al. (2013). Cannabidiol exhibits anxiolytic but not antipsychotic property evaluated in the social interaction test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Mar 5;41:30-5.
- 42 Iseger TA, Bossong MG. (2015). A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res*. 162(1-3):153-61.
- 43 Brunt TM, van Genugten M, Höner-Snoeken K, van de Velde MJ, Niesink RJ. (2014). Therapeutic satisfaction and subjective effects of different strains of pharmaceutical-grade cannabis. *J Clin Psychopharmacol*. 34(3):344-9.

Por último, con relación a la posible toxicidad a largo plazo del uso médico del cannabis, en los estudios realizados hasta la fecha el tratamiento con cannabinoides tanto en forma de THC puro como en extractos comercializados como medicamentos (Sativex) no se han encontrado alteraciones psicológicas, psicopatológicas o neuropsicológicas en los pacientes al terminar los tratamientos⁴⁴. Tampoco se han encontrado evidencias de tolerancia ni de síndrome de abstinencia⁴⁵. En una revisión sistemática del perfil de seguridad del cannabis medicinal se revisaron 31 estudios realizados en los últimos 40 años que valoraban su seguridad concluyendo que la mayoría de los eventos adversos (96,6%) no son graves y no hubo diferencias significativas entre la incidencia de eventos adversos graves entre los grupos de cannabis medicinal y los de control⁴⁶. En conclusión, el uso terapéutico de marihuana herbal y de cannabinoides parece razonablemente seguro cuando se produce bajo supervisión médica.

en los estudios realizados hasta la fecha el tratamiento con cannabinoides tanto en forma de THC puro como en extractos comercializados como medicamentos (Sativex) no se han encontrado alteraciones psicológicas, psicopatológicas o neuropsicológicas en los pacientes al terminar los tratamientos .

-
- 44 Aragona M, Onesti E, Tomassini V, Conte A, Gupta S, Gilio F, Pantano P, Pozzilli C, Inghilleri M. (2009). Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Clin Neuropharmacol.* 32(1):41-7.
- 45 Schoedel KA, Chen N, Hilliard A, White L, Stott C, Russo E, Wright S, Guy G, Romach MK, Sellers EM. (2011). A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the subjective abuse potential and cognitive effects of nabiximols oromucosal spray in subjects with a history of recreational cannabis use. *Hum Psychopharmacol.* 26(3):224-36.
- 46 Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. 2008. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ.* 178: 669-78.

En suma

- La psicoactividad del cannabis no viene determinada solamente por las concentraciones de THC. El CBD contrarresta los efectos psicoactivos del cannabis; luego, la psicoactividad es el resultado de los ratios entre los cannabinoides activos (THC y CBN, principalmente) y el CBD.
- El THC se acopla a los receptores CB1 y CB2 para ejercer sus efectos, mientras que el CBD permite el aumento de anandamida y actúa como antagonista de los CB1 y agonista inverso de los CB2. Tanto el THC como el CBD tienen propiedades terapéuticas diversas, y cada día se van descubriendo aplicaciones potenciales nuevas y descubriendo los mecanismos de acción a nivel molecular en salud y enfermedad.
- Las dosis terapéuticas y los efectos del cannabis, así como de los diferentes cannabinoides, dependen de la vía de administración. La vía inhalada (fumada o por medio de vaporizador) es la más efectiva, sobre todo cuando se requiere un efecto inmediato. La vía oral es más errática y da lugar a efectos psicológicos menos consistentes entre diferentes tomas. Se están desarrollando nuevas vías de administración para distintas condiciones clínicas: gotas oftálmicas y supositorios, entre otros.
- Las dosis, la vía de administración y la utilización de la forma herbal o de alguno de los preparados farmacéuticos disponibles en la práctica médica debe elegirse en función de la tolerabilidad del fármaco por parte del paciente, de la patología a tratar y del proceso específico en el que se encuentra la enfermedad.
- Además del efecto médico, es muy importante que el paciente tolere psicológicamente bien el fármaco. Las presentaciones que combinan diferentes cannabinoides (principalmente THC y CBD) son mejor toleradas que el THC puro y tienen menores efectos adversos.
- En los estudios basados en encuestas realizados hasta la fecha, los pacientes prefieren el cannabis herbal (en cualquiera de sus presentaciones: extractos, tinturas, resinas o flores) a los compuestos puros ya que, siendo al menos igual de eficaces, son de más fácil administración, mejor tolerados y menos costosos.

El cannabis y las enfermedades neurológicas

Acciones de los cannabinoides en el Sistema Nervioso (SN)

Como ya se dijera, las acciones de los cannabinoides son complejas, y para el lego no resulta fácil comprender estos mecanismos de acción o el significado que tienen traducido en acciones. Las acciones de cada uno de ellos sobre los receptores (CB1 y CB2) no son iguales, a lo que se suma que algunos actúan sobre otras vías de neurotransmisión. No obstante, sí es posible aseverar que todos estos mecanismos tienden a promover y restaurar el equilibrio, así como a preservar la salud de los elementos nobles del sistema nervioso y a controlar aquellos que puedan ser responsables de la generación de un daño potencial o en curso. A modo de resumen diremos que:

- El delta-9, el delta-8-THC y cannabinol son agonistas parciales de los receptores CB1 y 2, aunque con distinta potencia, siendo el delta-9-THC el más potente;
- Clásicamente se ha dicho que el CBD tiene baja afinidad por los receptores CB1 y 2, pero como se dijera en el capítulo 3, recientemente se ha visto que es un antagonista CB1 potente y un antagonista y agonista inverso de CB2. Es también antagonista GPR55.

La acción general de los cannabinoides es la inhibición de la transmisión entre neuronas. Para que pueda comprenderse mejor podemos decir que cuando inhiben una neurona que estimula, como ocurre cuando actúan sobre neuronas motoras, resultará en una

relajación del músculo, y cuando inhiben una neurona inhibitoria, resultará en la estimulación de la función en juego⁴⁷.

La acción general de los cannabinoides es la inhibición de la transmisión entre neuronas

En términos generales, podemos decir que varios autores acuerdan sobre los efectos beneficiosos de los cannabinoides en el sistema nervioso, particularmente el sistema nervioso central^{48 49 50} y enfermedades neurodegenerativas⁵¹. Este potencial se atribuye a su capacidad de actuar en diferentes células del SNC (neuronas, astrocitos, microglia, oligodendrocitos, células perivasculares) por lo que pueden controlar sus funciones tanto en procesos degenerativos, como protectores o de reparación⁵². Es interesante que en algunas condiciones del SNC se registra un aumento de la regulación de los receptores CB2 siendo que en condiciones de salud éstos son escasos (lo que no es de extrañar sabiendo que estos receptores aumentan

-
- 47 Para aquellos que quieran profundizar en el tema, recomendamos Handbook of Cannabis, editado por R. Pertwee y publicado por la Universidad de Oxford.
- 48 Fernández-Ruiz J, García C, Sagredo O, Gómez-Ruiz M, de Lago E. (2010). The endocannabinoid system as a target for the treatment of neuronal damage. Expert Opinion in Therapeutic Targets. 14(4):387-404.
- 49 Hampson AJ, Grimaldi M. (2001). Cannabinoid receptor activation and elevated cyclic AMP reduce glutamate neurotoxicity. European Journal of Neurochemistry. 13(8):1529-1536.
- 50 Hill AJ, Williams CM, Whalley BJ, Stephens GJ. (2012). Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. Pharmacology and Therapeutics. 133(1):79-97.
- 51 Fagan SG, Campbell VA. (2014). The influence of cannabinoids on genetic traits of neurodegeneration. British Journal of Pharmacology. 171(6):1347-60.
- 52 Galve-Roperh I, Aguado T, Palazuelos J, Guzmán M. (2008). Mechanisms of control of neuron survival by the Endocannabinoid system. Current Pharmaceutical Design. 14(23):2279-88.

su actividad en procesos inflamatorios, infecciosos, injuria oxidativa, procesos traumáticos y toxicidad celular). Esa actividad es particularmente intensa en células microgliales de los sitios de lesión.

Una ventaja de los fitocannabinoides sería que teniendo propiedades similares a los distintos agentes terapéuticos utilizados al presente, éstas pueden encontrarse en una sola molécula o en una mezcla de varias de ellas en un preparado único. Esto resulta en un beneficio adicional frente a la cantidad de medicamentos que los pacientes deben tomar para el control sintomático de su enfermedad⁵³.

Veamos las evidencias disponibles de la acción de los cannabinoides en distintas enfermedades del SN. Incluiremos los procesos neurodegenerativos, el daño agudo y la epilepsia, pero antes debemos aclarar el significado de agudo y crónico. Estas categorizaciones de las enfermedades no tienen que ver con la gravedad de las mismas como la población general tiende a pensar, sino que se refieren a la duración del proceso. Éste puede ser agudo cuando su duración es acotada en el tiempo y crónico cuando desde el momento de su instalación se perpetúa en el tiempo y desde entonces acompaña al paciente a lo largo de su vida con distintas evoluciones posibles (por empujes agudos, de manera lenta o rápidamente progresiva, en remisión, etc.). A su vez los procesos agudos y crónicos pueden ser leves, moderados o graves.

Procesos Neurodegenerativos

Esclerosis Múltiple (EM)

La EM es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso que lleva a la atrofia cerebral con pérdida de axones, particularmente en la médula espinal. La mielina es una capa lipoproteica a modo de vaina que recubre los axones de las neuronas permitiendo una adecuada transmisión de los impulsos

nerviosos. Es la mayor causa neurológica de discapacidad no generada por un trauma, afectando predominantemente a jóvenes y adultos caucásicos y más a mujeres que hombres (3:1). Tiene influencia genética y aparentemente también de factores ambientales que pueden incidir en la susceptibilidad a adquirirla. Se ve más frecuentemente en personas que han tenido infección por el virus Epstein Bar. El 80% de los casos evoluciona por empujes con recaídas luego de los cuales se van agregando nuevas discapacidades, pudiendo luego de algunos empujes evolucionar de forma crónica sin remisiones, aunque a veces desde el comienzo tiene esta evolución.

Los síntomas dependen de los nervios afectados por la desmielinización, siendo los más frecuentes: incontinencia, temblores, dolor, espasmos, fatiga y espasticidad (contractura permanente de los músculos que produce rigidez y dificultad en el movimiento). Los síntomas progresivos parecen deberse más a la pérdida de los axones (los nervios) que a la propia desmielinización.

En estos pacientes suele verse una acumulación de glutamato, que en exceso es neurotóxico. Todos los síntomas se deben a la pérdida del control homeostático (control del equilibrio) de la neurotransmisión y serían el resultado de un exceso de estimulación de los circuitos nerviosos de excitación, o de la pérdida de los de acción inhibitoria. Por ejemplo, la falta de inhibición de las neuronas motoras causa la espasticidad.

Los tratamientos dependen de la forma clínica pero básicamente son inmunomoduladores, neuroprotectores y sintomáticos (no tratan la enfermedad sino los síntomas). La espasticidad es quizás el síntoma más incapacitante de la enfermedad y que más afecta la calidad de vida. Un estudio alemán de 2013⁵⁴ ha demostrado que el 55% de los médicos estaba inconforme con los tratamientos disponibles para el tratamiento de la espasticidad, que un tercio de los pacientes buscaban alivio auto-medicándose y que hay un alto

53 Fernández-Ruiz J, de Lago E, Gómez-Ruiz, García C, Sagredo O, García-Arencibia M. (2014). Neurodegenerative disorders other than multiple sclerosis. En: Pertwee R. (ed.). Handbook of Cannabis. Oxford University Press. 1st Ed. pp 505-525.

54 Henze T, Flachenecker P, Zettl UK. (2013) Importance of treatment of spasticity in multiple sclerosis: results of the MOVE 1 study. *Nervenarzt*. 84(2):214-22.

nivel de reporte de efectos adversos (92.5%) y baja eficacia (88%). Los estudios experimentales han demostrado los efectos positivos de los cannabinoides sobre el temblor y la espasticidad por agonismo sobre CB1⁵⁵.

En cuanto a la evidencia clínica, algunos autores refieren que sus pacientes han conseguido el alivio de los síntomas usando cannabis⁵⁶. Varios estudios clínicos muestran la mejoría de la incontinencia urinaria y la espasticidad⁵⁷⁻⁵⁸, mientras otros lo hacen no de inicio sino al cabo de un año⁵⁹⁻⁶⁰. La discrepancia en los resultados entre aquellos estudios que muestran mejoría y aquellos que no, estaría relacionada con las escalas usadas para medirla, lo que se debería a la baja sensibilidad de las mismas, hecho que también se verifica para otros medicamentos. Sin embargo, los ensayos clínicos que utilizan nuevas escalas muestran tener efectos positivos⁶¹, tanto usando THC como extractos de cannabis, siendo la incontinencia, el sueño, la espasticidad y el dolor los síntomas que

mejor responden⁶²⁻⁶³. La vía de administración también parece incidir en los resultados, habiendo demostrado más eficacia las que saltan el primer paso por el hígado: spray sublingual, supositorios y productos inhalados⁶⁴⁻⁶⁵. También resulta más eficaz y con menos efectos adversos el cannabis medicinal comparado con la marihuana de la calle⁶⁶.

Los estudios más recientes no dejan dudas de la eficacia de los extractos de cannabis en la EM habiéndose encontrado que el alivio es dos veces superior al del placebo con una dosis diaria máxima de 25 mg de THC⁶⁷. El dolor también demostró un alivio significativo. En función de estos estudios que no ofrecen dudas sobre la evidencia, el Sativex ha sido aprobado en Reino Unido y otros países. Lamentablemente su elevado costo aleja a muchos pacientes de esta posibilidad. De allí la importancia de bajar los costos con la producción de extractos de cannabis estandarizados y de grado médico para poder contar con productos asequibles de calidad farmacéutica.

Con respecto al efecto neuroprotector del cannabis por la regulación de los niveles de glutamato, compuesto que se verifica aumentado en los procesos neurodegenerativos y neuroinflamatorios, si bien en los estudios en animales se ha demostrado este efec-

55 Price G, Baker D. (2007). Control of spasticity in a multiples sclerosis model is mediated by CB1, not CB2, cannabinoid receptors. *British Journal of Pharmacology*. 150(4):519-25.

56 Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. (1997). The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *European Neurology*. 38(1):44-8.

57 Brady CM, Das Gupta R, Dalton C, Wiseman OJ, Berkley KJ, Fowler CJ. (2004). An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 10(4):425-33.

58 Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR, Waterfield AE, Wright D, Zajicek J. (2006). The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 17(6):636-41.

59 Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A; UK MS Research Group. (2003). Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 362(9395):1517-1526.

60 Zajicek J, Sanders HP, Wright DE. (2005). Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 76(12):1664-9.

61 Shakespeare DT, Boggild M, Young C. (2003). Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (4):CD001332

62 Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Racliffe S. (2007). Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 14(3):290-296.

63 Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. (2006). Long-term use of cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 12(5):639-645.

64 Grotenhermen F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics*. 42(4):327-60.

65 Pertwee RG. (2002). Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacology and Therapeutics*. 95(2):165-174.

66 Aragona M, Onesti E, Tomassini V, Conte A, Gupta S, Gilio F, Pantano P, Pozzilli C, Inghilleri M. (2009). Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clinical Neuropharmacology*. 32(1):41-47.

67 Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG, MUSEC Research Group. (2012). Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 83(11):1125-1132.

to⁶⁸, sugiriendo que el agregado de cannabinoides al tratamiento de los procesos neurodegenerativos podría mejorar la evolución, los estudios clínicos aún no han logrado demostrar una mejoría significativa. El valor de estos resultados en los estudios clínicos ha sido relativizado pues fueron realizados con pacientes en estadios muy avanzados de la enfermedad, por lo que autores ya referidos en párrafos anteriores (ver las citas) han recomendado que se realicen con pacientes en estadios más tempranos y con protocolos más adecuados.

En cuanto al dolor en la EM diremos que autores como M. Ware han demostrado la eficacia del tratamiento con cannabinoides del dolor neuropático. Este autor, en su estudio de 2010 concluye que una inhalación de 25 mg de THC herbal al 9.4% tres veces por día reduce la intensidad del dolor y mejora el sueño con buena tolerancia⁶⁹.

Enfermedad de Huntington o Corea de Huntington (EH)

Es una enfermedad neurodegenerativa genética y hereditaria progresiva crónica que se caracteriza por presentar movimientos coreicos (movimientos bruscos involuntarios de los miembros), síntomas psiquiátricos y alteraciones cognitivas debido a la mutación de un gen, lo que trae como consecuencia una serie de procesos celulares que redundan en daño neuronal y episodios de inflamación localizada. Suele comenzar entre los 40 y 50 años resultando sumamente incapacitante.

Algunos autores estiman que por las acciones de los cannabinoides, éstos podrían aliviar los síntomas así como tal vez incidir en la evolución del proceso de-

generativo^{70 71}. En ésta como en otras enfermedades del SN que involucran procesos inflamatorios y de daño neuronal por excesiva acción de los neurotransmisores, el CBD ha demostrado resultados positivos como neuroprotector en modelos animales tanto en su forma pura como en extractos ricos en CBD o asociados a THC^{72 73}. Se ha estimado que la administración prolongada de agonistas de receptores cannabinoides podría ser un recurso terapéutico para mejorar los síntomas motores y estimular procesos neuroprotectores⁷⁴.

A nivel clínico, hay estudios que evidencian el alivio de los síntomas motores y psiquiátricos, tanto con extractos de cannabis como con cannabinoides sintéticos^{75 76}, aunque con estos últimos hay resultados contradictorios.⁷⁷

68 Croxford JL, Pryce G, Jackson SJ . (2008). Cannabinoid mediated neuroprotection, not immunosuppression, may be more relevant to multiples sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*. 193(1-2):120-129.

69 Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, et al. (2010). Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Canadian Medical Association Journal*. 182(14):694-701.

70 Blázquez C, Chiarlone A, Sagredo O, Aguado T, Pazos MR, Resel E, et al. (2011). Loss of striatal type 1 cannabinoid receptors is a key pathogenetic factor in Huntington disease. *Brain*. 134(Pt1):119-136.

71 Sagredo O, González S, Aroyo I, Pazos MR, Benito C, et al.. (2009). Cannabinoid CB2 receptor agonists protect the striatum against malonate toxicity: relevance for Huntington's disease. *Glia*. 57(11):1154-1167.

72 Sagredo O, Pazos MR, Satta V, Ramos JA, Pertwee RG, Fernández-Ruiz J. (2011). Neuroprotective effects of phytocannabinoid-based medicines in experimental models of Huntington's disease. *Journal of Neuroscience Research*. 89(9):1509-18.

73 Sagredo O, Pazos MR, Valdeolivas S, Fernandez-Ruiz J. (2012). Cannabinoids: novel medicines for the treatment of Huntington's disease. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*. 17(1):41-8.

74 Pietropaolo S, Bellocchio L, Ruiz-Calvo A, Cabanas M, Du Z, Guzmán M, et al. (2015). Chronic cannabinoid receptor stimulation selectively prevents motor impairments in a mouse model of Huntington's disease. *Neuropharmacology*. 89:368-74.

75 Curtis A, Rickards H.J. (2006). Nabilone could treat chorea and irritability in Huntington's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 18(4):553-4.

76 Consroe P, Laguna J, Allender J, Snider S, Stern L, Sandyk R, et al. (1991). Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 40(3):701-8.

77 Müller-Vahl KR, Schneider U, Emrich HM. (1999). Nabilone increases choreatic movements in Huntington's disease. *Movement Disorders*. 14(6):1038-40.

Enfermedad de Parkinson (EP)

Es una enfermedad neurodegenerativa progresiva crónica determinada por la muerte progresiva de las neuronas de la *sustancia nigra pars compacta*. Se presenta alrededor de los 40 años y clínicamente se caracteriza por la lentitud del movimiento con dificultad para comenzar, alteraciones en la postura, rigidez, dificultades del habla (habla escandida) y temblor de reposo, que a veces se acompaña de depresión y que en la evolución a largo plazo puede aparecer cierto grado de deterioro cognitivo.

Según algunos investigadores los cannabinoides que podrían ser los más indicados en esta enfermedad son el CBD y el Δ^9 -THCV por sus efectos antiinflamatorio y antioxidante⁷⁸. Sin embargo el Δ^9 -THC parecería estar contraindicado pues puede agravar la dificultad de movimiento.

A nivel clínico, en un reciente estudio de caso se observó una mejoría rápida en 4 pacientes con alteración del sueño (*REM-sleep behavior disorder*) que acompaña a esta enfermedad⁷⁹. En otro estudio abierto con pacientes portadores de psicosis asociada a la enfermedad, los autores comunican que la medición por escalas específicas para estos síntomas mostró una mejoría significativa, al tiempo que no se observaron efectos adversos, ni el empeoramiento del trastorno motor; tampoco descendieron los índices de la escala de evaluación de la enfermedad, por lo que sugieren que podría ser un tratamiento seguro y bien tolerado para este síntoma⁸⁰. En República Checa, se envió una encuesta anónima a pacientes del Prague Movement Disorder Centre la que mostró que el 25% de los 339

pacientes que la respondieron había usado cannabis y de ellos el 45.9% informaron alguna forma de beneficio⁸¹.

El tratamiento de EP con levo-dopa no está carente de efectos adversos. Típicamente produce un trastorno denominado disquinesia. Un grupo de investigadores realizaron un estudio piloto aleatorizado, controlado con placebo *crossover* con 7 pacientes. Los que recibieron el principio activo (nabilona) tuvieron una mejoría significativa de la disquinesia inducida por levo-dopa⁸².

A pesar de la falta de ensayos clínicos, investigadores como K. Müller-Vahl⁸³, en función de la evidencia existente destacan el valor terapéutico de los cannabinoides y sugieren su utilidad en el tratamiento de esta enfermedad y otras que cursan con alteraciones del movimiento. Estimamos que también en esta enfermedad se deberá avanzar en la investigación pues aún se cuenta con pocos estudios.

Enfermedad de Alzheimer (EA)

Es una enfermedad degenerativa que afecta a un número significativo de la población mundial y que ha ido creciendo su prevalencia e incidencia. En el año 2013 La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha presentado un informe sobre la demencia⁸⁴ en el que la presenta como una prioridad de salud pública por ser “una enfermedad costosa a nivel social, económico y de salud” y estima que en 2010 35.6 millones de personas vivían con demencia en el mundo. Pronostica que esa cifra si irá duplicando cada 20 años. El Alzheimer es la forma más frecuente de demencia representando entre el 60 y 70% de los casos.

78 Gómez-Gálvez Y, Palomo-Garo C, Fernández-Ruiz J, García C. (2015). Potential of the cannabinoid CB2 receptor as a pharmacological target against inflammation in Parkinson's disease. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. pii:S0278-5846(15)00066-4.

79 Chagas MH, Eckeli AL, Zuardi AW, Pena-Pereira MA, Sobreira-Neto MAJ, Sobreira ET, et al. (2014). Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 39(5):564-6.

80 Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, Chagas MH, Rodrigues GG, et al. (2009). Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of Psychopharmacology*. 23(8):979-83.

81 Venderová K, R zicka E, Voríšek V, Visnovský P. (2004). Survey on cannabis use in Parkinson's disease: subjective improvement of motor symptoms. *Official Journal of Movement Disorders*. 19(9):1102-6.

82 Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JP, Crossman AR, Brotchie JM. (2001) Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology*. 57(11):2108-11.

83 Müller-Vahl KR, Kolbe H, Schneider U, Emrich HM. (1999). Cannabis in movement disorders. *Forsch Komplementarmed. Suppl* 3:23-7.

84 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/98377/1/9789275318256_spa.pdf?ua=1

Se trata de una enfermedad progresiva, altamente incapacitante cuyos elementos clínicos más característicos son el deterioro progresivo de la cognición, la memoria y la habilidad para llevar a cabo las tareas cotidianas, mismos que se acompañan de una afectación del control de las emociones y del comportamiento social. En las etapas tardías se presenta con dificultad para el reconocimiento de personas y lugares, desorientación, cuadros de agitación y comportamiento agresivo y necesidad permanente de cuidados externos.

Los elementos patológicos característicos son depósitos de placas de amiloide formadas por una β -proteína, ovillos de neurofibrillas y la degeneración selectiva de sinapsis con pérdida neuronal fundamentalmente en áreas corticales y subcorticales del cerebro.

No hay al presente tratamientos eficaces, por lo que la acción clínica se limita a tratar los síntomas y a recomendar medidas socio-familiares y cuidados personalizados. Los cannabinoides están siendo estudiados para esta enfermedad por las propiedades que ya se enunciaran, a lo que se agregaría el hecho de que algunos cannabinoides, el THC y el CBD podrían tener acciones a sobre la producción, acumulación y eliminación de la β -proteína del amiloide⁸⁵ y en la respuesta inflamatoria inducida por esa proteína⁸⁶.

En este sentido, a nivel experimental animal hay varios estudios que muestran la acción de los cannabinoides afectando los mecanismos que producen el daño. Por ejemplo, un estudio reciente ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con CBD previene el déficit de reconocimiento en ratones con Alzheimer, aunque los autores dicen que este efecto no se acompañó cam-

bios en las placas de amiloide y del daño oxidativo⁸⁷. Otro estudio demuestra que el CBD interfiere en la producción del amiloide por un complejo mecanismo y promueve la sobrevivencia de las neuronas modificando el ratio de muerte programada (apoptosis)⁸⁸.

A nivel clínico en un estudio retrospectivo de 2014, los autores estudiaron los registros de 40 pacientes diagnosticados con demencia hospitalizados en el McLean Hospital Geriatric Neuropsychiatry que fueron tratados con dronabinol durante siete días por trastornos de conducta y alimentación. Psiquiatras de geriatría utilizaron escalas para medir la agitación, aspectos clínicos y de funcionamiento, porcentaje de las ingestas en cada comida, sueño y eventos adversos. Los autores refieren una mejoría de todos los parámetros estudiados con 26 eventos adversos que no requirieron interrumpir la medicación⁸⁹.

Dadas las acciones del THC a nivel cognitivo y su psicoactividad, estimamos que se requieren estudios que puedan demostrar la seguridad y eficacia en esta enfermedad para evitar agregar potenciales efectos adversos a una población que ya tiene reducido su capital cognitivo. No obstante, el CBD por carecer de esas acciones, y compuestos en los que el THC demuestre estar neutralizado en cuanto a sus efectos adversos, son líneas de investigación prometedoras para esta enfermedad.

85 Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher AE, Koob GF, Olson AJ, Dickerson TJ, et al. (2006). A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. *Molecular Pharmaceutics*. 3(6):773-7.

86 Esposito G, Scuderi C, Valenza M. (2011). Cannabidiol reduces A β -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR γ involvement. *PLOS One*. 6(12):e28668.

87 Cheng D, Spiro AS, Jenner AM, Garner B, Karl T. (2014). Long-term cannabidiol treatment prevents the development of social recognition memory deficits in Alzheimer's disease transgenic mice. *Journal of Alzheimers Disease*. 42(4):1383-96.

88 Scuderi C, Steardo L, Esposito G. (2014). Cannabidiol promotes amyloid precursor protein ubiquitination and reduction of beta amyloid expression in SHSY5YAPP+ cells through PPAR γ involvement. *Phytotherapy Research*. 28(7):1007-13.

89 Woodward MR, Harper DG, Stolyar A, Forester BP, Ellison JM. (2014) Dronabinol for the treatment of agitation and aggressive behavior in acutely hospitalized severely demented patients with noncognitive behavioral symptoms. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 22(4):415-9.

Enfermedad de Lou Gehrig: Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)

Es una enfermedad rápidamente evolutiva caracterizada por la degeneración y muerte progresiva de las neuronas motoras de la corteza motora, el tallo encefálico y la médula espinal, responsables del movimiento de los músculos de las extremidades, el tronco y la cara. Esto determina fasciculaciones, calambres, debilidad progresiva y atrofia muscular con la consecuente pérdida del control de los músculos voluntarios. Los síntomas dependen de las motoneuronas superiores (cerebro) e inferiores (médula espinal) afectadas: dificultad hasta la imposibilidad de movimiento de las extremidades, de la deglución, el habla y la respiración, en general sin afectación las funciones cognitivas. El promedio de supervivencia es de 3 a 5 años.

Si bien poco se conoce de la causa, habría determinantes genéticos (mutación de genes) y ambientales. En cuanto a su tratamiento específico prácticamente no existe medicación para esta enfermedad. En 1995 la FDA aprobó el uso de riluzole, que parecería reducir el daño por glutamato aunque con efectos muy limitados: el daño no se detiene y en algunos pacientes prolonga la supervivencia apenas unos meses. Suele hacerse tratamiento sintomático, también de baja eficacia.

En este estado, se hace necesario encontrar medicación que pueda incidir en el daño neuronal progresivo. La investigación tanto a nivel experimental como clínico muestra resultados contradictorios entre diferentes grupos, desde aquellos que dicen que aunque bien tolerado, el Sativex no demuestra incidir significativamente en los síntomas⁹⁰, hasta aquellos que por resultados en animales ven en los cannabinoides naturales y sintéticos una promesa para incidir en la evolución de la enfermedad mejorando los síntomas, retrasando la disfunción motora y hasta au-

mentando la supervivencia⁹¹. A pesar de los hallazgos contradictorios, y dados los mecanismos de acción de los cannabinoides, algunos autores consideran que constituyen una línea de investigación a desarrollar, ya sea por los hallazgos preclínicos⁹² como por el efecto paliativo sobre algunos síntomas (relajación muscular, disminución de la saliva, mejoría del sueño, analgesia, mejoría del apetito)⁹³. Al presente, la investigación en general es muy escasa y los estudios clínicos cuentan con un número reducido de pacientes para sacar conclusiones. Dada la rápida evolución de la enfermedad poder actuar en etapas precoces no resulta sencillo aunque por la joven edad de los pacientes es imperativo avanzar.

Procesos neurodegenerativos agudos del SN

Bajo este título se reúnen cuatro formas de daño frecuente en la clínica: los traumatismos, las lesiones de la médula espinal, el daño isquémico (déficit de circulación) y la hipoxia neonatal (déficit de oxigenación). Son todas condiciones clínicas que, en la mayoría de los casos, se presentan en una población joven (menor de 45 años) y que se asocian a una alta morbimortalidad y discapacidad. Todas estas formas de injuria del SN se caracterizan porque luego del daño inicial se instala un proceso de daño secundario vinculado a distintos mecanismos que incluyen la inflamación, la toxicidad celular por glutamato y la vasoconstricción, entre otros.

Los tratamientos disponibles son de resultados muy limitados e incluyen distintos medicamentos orientados a los distintos mecanismos que se ponen en marcha. Por todo lo dicho sobre las acciones de los cannabinoides a nivel de CB1 y CB2, pero también

90 Weber M, Goldman B, Truniger S. (2010). Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Oct;81(10):1135-40. doi: 10.1136/jnnp.2009.200642. Epub 2010 May 24.

91 Raman C, McAllister Sd, Rizivi G, Patel SG, Moore DH, Abood ME. (2004). Amyotrophic lateral sclerosis: delayed disease progression in mice by treatment with a cannabinoid. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*. 5(1):33-9.

92 de Lago E1, Fernández-Ruiz J. (2007). Cannabinoids and neuroprotection in motor-related disorders. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*. 6(6):377-87.

93 Carter GT, Abood ME, Aggarwal SK, Weiss MD. (2010). Cannabis and amyotrophic lateral sclerosis: hypothetical and practical applications, and call for clinical trials. *American Journal of Hospice and Palliative Care*. 27(5):347-56.

por su acción múltiple, están siendo objeto de investigación experimental en animales y en general los autores acuerdan en que son candidatas potenciales para el tratamiento del daño agudo del SN.^{94 95} a pesar de haber algún investigador con resultados contrarios⁹⁶. Si bien las evidencias preclínicas son prometedoras, se requieren más estudios clínicos.

Epilepsia

La epilepsia es una enfermedad neurológica que se presenta entre el 1 y el 2% de la población, provocada por alteraciones en la actividad eléctrica cerebral debidas a distintos trastornos neurológicos que tienen en común provocar descargas de frecuencia e intensidad variable. Estas descargas se traducen en distintos tipos de crisis parciales o generalizadas, con o sin alteración de la conciencia, y clínicamente se presentan como convulsiones, ausencias, mioclonías, espasmos, entre otras. Son recurrentes en el tiempo y por lo tanto, generan distintas consecuencias neurológicas, cognitivas, psicológicas y sociales dependiendo de la gravedad.

Es una condición clínica multicausal. En algunos casos es secundaria a un traumatismo, tumores o infecciones. En otros, son de causa metabólica y en muchos otros no hay una lesión previa o condición que la explique; son de causa desconocida y responden a una predisposición del sujeto. Dentro de estas últimas, las más conocidas son: el Síndrome de Dravet, el Síndrome de West, el Síndrome de Doose y el Síndrome de Lennox-Gastaut.

Dos tercios de la población con epilepsia responden a tratamiento convencional. El tratamiento consiste en

fármacos antiepilépticos (FAE). Sin embargo, un tercio es resistente a la medicación y es lo que se conoce como epilepsia resistente o refractaria (ER). En estos casos es una afección grave que incide negativamente en la calidad de vida, aumenta el riesgo de muerte y de muerte súbita (1 cada 150 pacientes con ER)⁹⁷. Además las consecuencias fatales, estos pacientes son más vulnerables a los traumatismos y accidentes. No obstante, aún en ausencia de estas consecuencias agudas, el impacto sobre la calidad de vida del paciente y su familia, el desarrollo cognitivo, la inserción escolar y laboral y la socialización suele ser devastador.

En estos pacientes se intentan múltiples combinaciones de varios FAE, la estimulación vagal, la dieta cetogénica (que en algunos pacientes resulta) y hasta la cirugía cerebral. En suma, para muchos de ellos no hay opciones terapéuticas.

El uso de cannabinoides en la epilepsia se remonta a la antigüedad aunque los primeros registros disponibles datan de 1840 cuando W. O'Shaughnessy trató a un niño con tintura de cannabis. En un estudio experimental de 2004 se demostró que frente a un exceso de actividad neuronal el organismo produce endocannabinoides que se unen a los receptores CB1⁹⁸ y se encontró que las neuronas excitatorias glutamatérgicas facilitan la actividad anticonvulsivante de los endocannabinoides. Como ya se ha visto, el THC activa receptores CB1, pero dado que estos receptores se encuentran tanto en neuronas inhibitorias como excitatorias⁹⁹ es posible el efecto anticonvulsivante pero también pro-convulsivante. El CBD en cambio, en dosis adecuadas se demuestra con actividad antiepiléptica.

Desde hace varias décadas, distintos estudios pre-clínicos (con animales) han demostrado las propiedades anti-convulsivantes en distintos modelos: electro-

94 Fernández-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR, García C, Pertwee R, Mechoulam R, et al. (2013). Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *British Journal of Clinical Pharmacology*. 75(2):323-33.

95 Capettini LS, Savergnini SQ, da Silva RF, Stergiopoulos N, Santos RA, Mach F, et al. (2012). Update on the role of cannabinoid receptors after ischemic stroke. *Mediators of Inflammation*. 2012:824093.

96 Nagayama T, Sinor AD, Simon RP. (1999). Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures. *Journal of Neuroscience*. 15;19(8):2987-95.

97 Hirsch L, Donner E, So E, Jacobs M, Nashef L, Noebels JL et al. (2013). Abbreviated report of the NIH/NINDS workshop on SUDEP. *Neurology*. 76(22):1932-38.

98 Lutz, B. (2004). On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures. *Biochemical Pharmacology*. 68(9): 1691-1698.

99 Mechoulam R, Parker L. (2012). The endocannabinoid system and the brain. *Annual Review of Psychology*. 64:21-47

shock¹⁰⁰, crisis audiogénicas¹⁰¹, pentilentetrazol y pilocarpina¹⁰². También se estudió si se desarrollaba tolerancia como a otros FAE como el fenobarbital y se demostró que con dosis repetidas no había desarrollo de tolerancia a largo plazo¹⁰³, lo que significa que la misma dosis sigue siendo eficaz. En cuanto a la evaluación del efecto del CBD en los fenómenos de post-descarga y propagación, Turkanis y sus colaboradores concluyen que “el CBD fue la más eficaz de las drogas estudiadas para contrarrestar las post-descargas y convulsiones de origen límbico.”¹⁰⁴

A nivel clínico, es posible encontrar múltiples relatos anecdóticos e inclusive documentales e informes audiovisuales dando cuenta del efecto anti-epiléptico. Sin embargo, en cuanto a estudios se refiere, si bien varios de ellos cuentan con un número reducido de pacientes éstos demuestran la seguridad y eficacia del CBD en el tratamiento de la ER. Así, el estudio aleatorizado controlado con placebo de Mechoulam et al.¹⁰⁵ en un grupo de 9 pacientes adultos con epilepsia temporal refractaria, 4 de los cuales recibieron 200 mg por día de CBD y 5 placebo, reportó que 2 de los 4 pacientes tratados con CBD en 3 meses de tratamiento quedaron libres de crisis y 1 reportó una mejoría parcial mientras que ningún paciente con placebo mostró mejoría alguna. No se reportaron efectos adversos.

Otro estudio aleatorizado controlado con placebo de

1980¹⁰⁶ con 15 pacientes adultos con ER que presentaban al menos 1 crisis convulsiva generalizada por semana durante un mínimo de 1 año, en el que durante 18 semanas 7 pacientes recibían CBD entre 200-300 mg por día y 8 de ellos placebo, todos manteniendo el tratamiento con FAE, demostró del grupo placebo sólo 1 tuvo reducción de las crisis, mientras que 4 de los 8 que recibían CBD pasaron a estar prácticamente libres de crisis y 3 tuvieron una reducción parcial; ningún paciente refirió efectos psicotrópicos y el efecto adverso más frecuente fue la somnolencia.

En la Universidad de Stanford¹⁰⁷, se realizó un estudio observacional sobre una población de 19 niños entre 2 y 16 años con ER (13 Síndrome de Dravet, 3 Síndrome de Doose, 1 Epilepsia mioclónico-estática, 1 Síndrome de Lennox-Gastaut, 1 Epilepsia Idiopática) que habían sido tratados con un promedio de 12 FAE antes de que sus padres comenzaran a hacerles tratamiento con cannabis rico en CBD, con dosis que iban de 0,5mg/kg/día a 28,6mg/kg/día. La frecuencia de crisis previa al inicio del CBD era de entre 2 por semana y 250 al día. Los extractos que utilizaban habían sido analizados y contenían, entre 0 y 0,8mg/kg/día. La dosificación era llevada a cabo por los padres a partir de la información que recibían en el laboratorio de testeo. La encuesta fue validada aplicando una idéntica a los padres de un grupo similar. Los resultados de la encuesta muestran que 16 de 19 padres (84%) informaron una reducción de la frecuencia de crisis. De esos 16, 2 quedaron libres de crisis luego de más de 4 meses de recibir el extracto rico en CBD. De los 14 padres restantes, 8 reportaron una reducción mayor al 80% en la frecuencia de crisis, 3 reportaron una reducción mayor al 50% y otros 3 una reducción del 25%. 3 padres informaron que no hubo reducción de la frecuencia de crisis. 12 padres lograron retirar uno de los FAE luego del inicio de la administración del extracto de cannabis. Otros efectos referidos fueron: mejoría del humor (79%), aumento del estado de

100 Izquierdo I, Tannhauser M. (1973). The effect of Cannabidiol on maximal electroshock seizures in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 25(11):916-7.

101 Consroe A, Wolkstein P. (1977). Cannabidiol-antiepileptic drug comparisons and interactions in experimentally induced seizures in rats. *Journal of Pharmacy and Experimental Therapeutics*. 201:26-32.

102 Jones N, Glyn S, Akiyama S, Hill T, Hill A. (2012). Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe. *Seizure*. 21(5): 344-52.

103 Karler R, Turkanis S. (1980). Subacute cannabinoid treatment: anticonvulsant activity and withdrawal excitability in mice. *British Journal of Pharmacology*. 68(3):479-84.

104 Turkanis S, Smiley K, Borys H, Olsen D, Karler R. (1979). An electrophysiological analysis of the anticonvulsant action of Cannabidiol on limbic seizures in conscious rats. *Epilepsia*. 20(4):351-63.

105 Mechoulam R, Carlini EA. (1978). Toward drugs derived from cannabis. *Naturwissenschaften*. 65(4):174-9.

106 Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, Sanvito WL, Lander N, Mechoulam R. (1980). Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*. 21(3):175-85.

107 Porter BE, Jacobson C. (2013). Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behavior*. 29(3):574-7.

alerta (74%), mejoría del sueño (68%) y una disminución de la auto-estimulación (32%). Los únicos efectos adversos referidos fueron somnolencia (37%) y fatiga (16%).

Otra encuesta¹⁰⁸ realizada a 117 padres de niños con ER (Lennox-Gastaut y Espasmos Infantiles) reporta datos similares en un tiempo promedio de tratamiento de 6,8 meses y dosis promedio de 4,3mg/kg/día de CBD. Un estudio retrospectivo de 2015¹⁰⁹ presenta porcentajes de respuesta positiva al tratamiento con CBD de 23% en Síndrome de Dravet, 0% en Síndrome de Doose y 88% en Síndrome de Lennox-Gastaut con mejoría de la conducta y alerta del 33%. En cuanto a efectos adversos, este estudio informa un aumento de las crisis (13%), somnolencia (12%) y entre los eventos adversos infrecuentes, movimientos anormales y estado de mal epiléptico.

En el estado de Colorado, una organización llamada Realm of Caring, además de brindar atención médica, controla y monitorea la administración de un extracto de Cannabis sativa de planta entera rico en CBD, conocido como CW1A de CW Botanicals, mismo que es prescrito a pacientes a partir de los 6 meses de edad. 2 investigadores hicieron una revisión retrospectiva de las fichas de los pacientes en tratamiento¹¹⁰, en vistas a preparar una guía de seguridad y eficacia del producto. Se identificaron 11 pacientes con ER con edades entre 6 meses y 21 años. Todos los pacientes tuvieron una reducción de crisis significativa luego de 3 meses con un rango de 55 a 100% y un promedio de 90%; 10 pacientes tuvieron una reducción del 89% o más y 5 quedaron libres de crisis luego de 3 meses de tratamiento. Las dosis oscilaron entre 4 y 16mg/kg/día con un promedio de 10mg/kg/día. No se reportaron efectos adversos del extracto rico en CBD

y bajo THC, pero sí de la medicación anti-epiléptica concomitante que incluyeron irritabilidad y aumento de las crisis, los que desaparecieron al reducir los FAE sin modificar el CBD.

A partir de la evidencia disponible, recientemente se ha señalado la necesidad de realizar ensayos clínicos para disponer de más datos sobre seguridad y eficacia¹¹¹. Los autores de este trabajo junto al Profesor de Neuropediatría y al Director del Departamento de Epilepsia de la Facultad de Medicina de Uruguay han preparado y presentado ante el comité de ética un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo, con extracto de planta entera de la variedad Charlotte's Web, con alto CBD y bajo THC con un ratio de 30:1, registrado como CW1A, en una muestra poblacional de niños y adultos con ER que tendrá una duración total de 24 semanas (4 de línea base y 20 de tratamiento).

En la experiencia clínica de los autores, los resultados en el tratamiento de la ER con CBD haciendo una dosificación precisa y monitorizando estrechamente los potenciales efectos adversos y las dosis de los FAE que están recibiendo al iniciar el tratamiento, son muy satisfactorios. Además de reducir la frecuencia de crisis, mejora el sueño, las ingestas y la alerta y en consecuencia el desarrollo de los niños y la calidad de vida de los pacientes y su familia. El rango de dosis a las que responden la mayoría de los pacientes está entre 4-6mg/kg/día. En todos los casos se ha ido reduciendo los FAE y algunos pacientes al presente sólo reciben CBD y otros han quedado con un solo medicamento adicional con dosis menores de las del inicio del tratamiento. Los efectos adversos en general de intensidad leve se han debido a los FAE y respondieron al descenso de las dosis de FAE y CBD. En ningún caso se ha debido interrumpir la medicación. Sin embargo, también nos han consultado por niños que recibiendo aceites mejoraron el primer mes y luego aumentan las crisis. Esos casos estaban recibiendo aceites no testados en los que no se sabía

108 Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behavior*. (Article in press) <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.009>

109 Press CA, Knupp KG, Chapman KE. (2015). Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behavior*. 45:49-52.

110 Gedde M, Maa E. (2013). Whole Cannabis Extract of High Concentration Cannabidiol May Calm Seizures in Highly Refractory Pediatric Epilepsies. In Press, American Epilepsy Society, 67th Annual Meeting, December 6-10, 2013.

111 Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. (2014). Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 55(6):791-

la composición y concentración de los cannabinoides y por lo tanto la dosificación de cannabinoides. Esto revela la necesidad de regular a la brevedad este uso medicinal, pues como lo muestra a realidad, la población buscará igual esta opción, pero será difícil que en un contexto de ilegalidad obtengan el producto con la calidad y composición requeridas.

Síndrome de Gilles de la Tourette
En la experiencia clínica de los autores, los resultados en el tratamiento de la ER con CBD haciendo una dosificación precisa y monitorizando estrechamente los potenciales efectos adversos y las dosis de los FAE que están recibiendo al iniciar el tratamiento, son muy satisfactorios

(Síndrome de Tourette - ST)

Es un trastorno neuro-psiquiátrico que afecta más a varones que mujeres, generalmente de comienzo en la infancia (entre 7 y 11 años), que clínicamente se caracteriza por la presencia constante de tics motores y vocales de distinto tipo. Son movimientos repetitivos, estereotipados e involuntarios de complejidad variable que afectan a distintos grupos musculares, particularmente la cara, cabeza y hombros y que incluyen la voz. La afectación de la emisión de la voz puede ir desde carraspeos hasta la coprolalia (decir palabras obscenas) o la ecolalia (repetición de palabras de otros). Con relativa frecuencia se asocia a trastornos compulsivos de la conducta. La severidad del trastorno es variable pudiendo tener oscilaciones dependiendo del stress, la ansiedad y la edad, tendiendo a atenuarse con los años aunque persiste durante toda la vida. Las formas más severas pueden ser socialmente incapacitantes.

Su causa última aún no ha sido determinada pero están involucrados circuitos del sistema nervioso central que incluyen el lóbulo frontal, la corteza cerebral y los ganglios basales y los neurotransmisores dopamina, serotonina y norepinefrina.

El tratamiento es de eficacia variable y no exento de

efectos adversos, siendo los neurolépticos los fármacos de primera línea. Algunos pacientes son particularmente refractarios a la medicación convencional.

La investigación clínica de este síndrome arroja datos interesantes y prometedores. La profesora de Psiquiatría de la Escuela Médica de Hannover, Dra. K Müller-Vahl, que desde el año 1995 es la directora de la *Tourette Clinic* de Alemania, y presidente de la Sociedad Europea para el Estudio del Síndrome de Tourette, ha realizado varios estudios sobre esta patología y tiene varias publicaciones al respecto. De hecho, sus trabajos son citas bibliográficas de la mayoría de los trabajos encontrados sobre el tema. Por lo tanto, y siendo una autoridad en la materia, haremos referencia a ellos. Según esta autora, hay bastantes reportes anecdóticos que muestran que el cannabis podría tener un efecto beneficioso en la supresión de los tics, pero también en el tratamiento de los problema de conducta que se asocian a este síndrome, como lo muestran algunos reportes de caso¹¹².

En su publicación de 2013, esta autora refiere que a la fecha de la publicación sólo existían dos ensayos clínicos controlados con placebo que mostraban una significativa reducción de los tics y sin efectos adversos relevantes. También señala que, a pesar de una reciente revisión Cochrane sobre la eficacia de los cannabinoides en ST muchos expertos recomiendan THC para esta patología en pacientes adultos cuando han fallado los medicamentos de primera línea¹¹³ y que esta posibilidad debe ser tenida en cuenta cuando hay resistencia al tratamiento convencional¹¹⁴.

Müller-Vahl y colaboradores¹¹⁵, publicaron en 2002 los resultados de su ensayo clínico aleatorizado doble-ciego controlado con placebo crossover (en la se-

-
- 112 Brunnauer A, Segmiller FM, Volkamer T, Laux G, Müller N, Dehning S. (2011). Cannabinoids improve driving ability in a Tourette's patient. *Psychiatry Research*. 190(2-3):382.
- 113 Müller-Vahl KR. (2013). Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behavioural Neurology*. 27(1):119-24.
- 114 Müller-Vahl KR. (2009). Tourette's syndrome. *Current Topics in Behavioural Neuroscience*. 1:397-410.
- 115 Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, Jöbges M, Kolbe H, Daldrup T, Emrich HM. (2002). Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry*. 35(2):57-61.

gunda mitad del estudio, los pacientes que recibían placebo, reciben principio activo y viceversa) a dosis única. En él se administraron 5.0, 7.5 o 10.0 mg de THC a 12 pacientes y se evaluaron los tics con distintas escalas así como los trastornos de conducta. Los resultados fueron estadísticamente significativos con respecto al grupo placebo pues la mejoría fue correlacionada con los niveles plasmáticos de THC y sus metabolitos y coincidía con los picos de las concentraciones plasmáticas del cannabinoide, particularmente del 11-OH-THC. 5 pacientes tuvieron efectos secundarios de grado leve.

En 2003 el mismo grupo de investigadores publicó el ensayo clínico aleatorizado doble-ciego controlado con placebo que llevaron a cabo para estudiar la seguridad y eficacia del $\Delta 9$ -THC en pacientes con ST¹¹⁶. Se reclutaron 24 pacientes que reunían los criterios diagnósticos de ST según el DSM-III-R (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales). En este estudio de 6 semanas de duración, el grupo que recibía principio activo, recibió hasta 10mg/día de THC y se realizaron registros previos al inicio del estudio, durante y al finalizar con escalas específicas para medir los tics en esta enfermedad. 7 pacientes debieron abandonar el estudio o fueron excluidos, pero sólo 1 por efectos adversos. Los hallazgos fueron positivos con diferencias significativas con respecto al grupo control y la medicación fue bien tolerada. A partir de este estudio, formularon la hipótesis de que el sistema receptor endocannabinoide del sistema nervioso central probablemente juegue un papel en la enfermedad.

Dadas las preocupaciones en torno a los potenciales trastornos cognitivos que el THC pueda generar, esta autora y sus colaboradores publicaron un trabajo en el que reportan que en los pacientes que participaron del ensayo clínico antes referido, tanto durante el tratamiento como al finalizar el mismo no se registró detrimento sobre los distintos aspectos evaluados: curvas de lectura, interferencia, reconocimiento y memo-

rización de listas de palabras, capacidad de memoria visual inmediata y atención. En lo que respecta a la capacidad de memorización verbal inmediata, no sólo no hubo detrimento, sino que registraron una mejoría significativa durante y después del tratamiento¹¹⁷. La ausencia de afectación de las funciones cognitivas ya había sido reportada por esta autora en su publicación de 2001¹¹⁸.

A modo de anécdota, a mediados de los años 90 llega al programa de tratamiento del uso problemático de drogas que uno de nosotros (R.P.) dirigía, una madre con su hijo de 17 años, que consultaba muy preocupada por el supuesto uso problemático de marihuana de su hijo. El joven, era portador de un ST muy intenso, de los más floridos, con todos los signos y síntomas de un síndrome completo, incluyendo la coprolalia. La madre relataba que además tenía trastornos de conducta que le generaban severos problemas en la institución donde estudiaba. Se les propuso un proceso de evaluación diagnóstica que entre otros datos arrojó que ningún tratamiento para el ST había resultado y que lo afectaba emocionalmente pues, además de los problemas de conducta, era el hazmerreír de sus compañeros. En algunas de las entrevistas, en las que el joven se desempeñaba muy bien, no tenía casi evidencias de su enfermedad y en otras se lo veía como en la primera consulta. Cuando fue interrogado si en esos momentos estaba bajo efectos de la marihuana, el joven respondió que efectivamente así era. Por lo demás, el supuesto uso problemático de cannabis no era tal y en realidad lo que él estaba haciendo era automedicarse, pues como él mismo refería, mejoraba su conducta, socialmente se sentía más adecuado por la ausencia de tics y no incidía en su desempeño académico. No fue fácil hacer entender esto a su madre y lamentablemente por aquel entonces no disponíamos de cannabis de grado médico, pero

116 Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T, et al. (2003). Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *Journal of Clinical Psychiatry*. 64(4):459-465.

117 Müller-Vahl KR, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Emrich HM, Schneider U. (2003). Treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC): no influence on neuropsychological performance. *Neuropsychopharmacology*. 28(2):384-8.

118 Müller-Vahl KR, Koblenz A, Jöbges M, Kolbe H, Emrich HM, Schneider U. (2001). Influence of treatment of Tourette syndrome with delta9-tetrahydrocannabinol (delta9-THC) on neuropsychological performance. *Pharmacopsychiatry*. 34(1):19-24.

el tratamiento consistió en ayudarlo a racionalizar las dosis de modo que lo que consumiera fuera lo menos posible. Tampoco se contaba con vaporizadores para evitar que la fumara.

La automedicación es un recurso al que las personas apelan cuando no encuentran respuesta a su sufrimiento y conlleva sus riesgos, riesgos que se pueden evitar ejerciendo una praxis médica que atienda a las necesidades de las personas y que a su vez pueda contar con las disposiciones legales y recursos que ello implica.

La automedicación es un recurso al que las personas apelan cuando no encuentran respuesta a su sufrimiento y conlleva sus riesgos, riesgos que se pueden evitar ejerciendo una praxis médica que atienda a las necesidades de las personas

En suma

- El sistema cannabinoide endógeno es un sistema de regulación del equilibrio neuronal, lo cual abre numerosas posibilidades de intervención farmacológica por medio de cannabinoides en el tratamiento de enfermedades neuronales.
- Quizás donde más evidencia hay del papel beneficioso de los cannabinoides en una enfermedad de origen neuronal es la Esclerosis Múltiple, reduciendo los temblores y la rigidez muscular.
- También en enfermedades neurológicas que tienen como consecuencia alteraciones en el movimiento, como la Corea de Huntington, o la enfermedad de Párkinson, cannabinoides como el CBD y el Δ^9 -THCV podrían ser los fármacos más indicados por sus acciones anti-inflamatorias y antioxidantes.
- La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad que se considera prioritaria desde un punto de vista de salud pública. No existen tratamientos hoy día y los cannabinoides se han mostrado útiles. Algunos como el THC y el CBD podrían tener acciones a sobre la producción, acumulación y eliminación de la β -proteína del amiloide y en la respuesta inflamatoria inducida por esa proteína, la cual se considera una causa principal de la enfermedad.
- Los cannabinoides, debido a su efecto neuroprotector y antioxidante, pueden ser de utilidad en otras enfermedades neurológicas que cursan con neurodegeneración, como la Esclerosis Lateral Amiotrófica (Enfermedad de Lou Gehrig).
- Una de las condiciones médicas en las que el CBD está teniendo más aceptación entre los padres de los pacientes y entre muchos clínicos, es en el tratamiento de las epilepsias infantiles por la mejoría clínica que induce y el perfil bajo de efectos secundarios que muestra. También es aplicable en adultos.
- Por último, existen evidencias de que los cannabinoides pueden ser de utilidad en el síndrome de Gilles de la Tourette sin que el tratamiento de estos pacientes con THC haya tenido consecuencias sobre sus capacidades cognitivas.

Enfermedades y síntomas del aparato digestivo y del estado nutricional

Enfermedades del Aparato Digestivo

A pesar de la larga historia del uso empírico del cannabis en afecciones del aparato digestivo para tratar múltiples síntomas como la diarrea, los vómitos y las náuseas, entre otros, y siendo el aparato digestivo un blanco de tantas y tan frecuentes afecciones de todos los niveles de gravedad, no hay al presente demasiados estudios con cannabinoides. Aun así, en algunas jurisdicciones como Israel, las enfermedades intestinales inflamatorias crónicas como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn integran el listado de afecciones del programa de cannabis medicinal del Ministerio de Salud. También estas enfermedades están dentro de la guía de la Asociación Internacional por el Cannabis como Medicamento¹¹⁹ como susceptibles de ser tratadas con cannabinoides debido a su etiología autoinmunitaria, condición para la que los cannabinoides han mostrado una eficacia prometedora.

¿Cuáles son las bases científicas que justificarían su uso en enfermedades inflamatorias y con alteraciones de la motilidad?

En páginas anteriores se señaló que el aparato digestivo es rico en receptores CB1, los que según la investigación actúan tanto en condiciones de salud^{120 121}

como de enfermedad¹²². En cambio la activación de los receptores CB2 no parece tener efecto en condiciones normales, pero sí en procesos intestinales inflamatorios operando hacia su normalización¹²³. Pero una vez más, la complejidad de los mecanismos de acción de los endocannabinoides no se restringe a la activación de receptores cannabinoides, sino que hay otros.

Para explicar y organizar las acciones farmacológicas de los cannabinoides en el aparato digestivo de acuerdo a la evidencia disponible, seguiremos a M. Duncan y A. Izzo¹²⁴ tal como se propone en el *Handbook of Cannabis* intentando simplificar para su mejor comprensión. Las acciones de los cannabinoides en el aparato digestivo incluyen:

a) Reducción de la secreción gástrica.

Por esta acción en algunos estudios con extracto de *Cannabis sativa* conteniendo THC se propone su acción protectora, pues disminuye la formación de úlcera gástrica en animales¹²⁵.

119 <http://cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=21&lng=es&sid=bd0318d77fb8ac1dcd17836314bb5c8d>.

120 Izzo AA, Couffts AA. (2005). Cannabinoids and the digestive tract. En: Pertwee RG (ed). *Cannabinoids. Handbook of Experimental Pharmacology*. 168, 573-598.

121 Duncan M, Davison JS, Sharkey KA. (2005). Review article: endocannabinoids and their receptors in the enteric nervous system. *Alimentary Pharmacol and Therapeutics*. 22(8):667-83.

122 Kimball ES, Schneider CR, Wallace NH, D'Andrea MR, Hornby PJ. (2010). Small intestinal cannabinoid receptor changes following a single colonic insult with oild of mustard in mice. *Frontiers of Pharmacology*. 1, 132.

123 Duncan M, Mouihate A, Mackie K, Keenan CM, Buckley NE, et al. (2008). Cannabinoid CB2 receptors in the enteric nervous system modulate gastrointestinal contractility in lipopolysaccharide-treated rats. *American Journal of Physiology*. 295(1):G78-G87.

124 Duncan M, Izzo AA. (2014). Phytocannabinoids and the Gastrointestinal System. En: *Handbook of Cannabis*. Pertwee RG (ed.). Oxford University Press. 1st Ed. Pp 227-244.

125 Sofía RD, Diamantis W, Edelson J. (1978). Effect of delta9-tetrahydrocannabinol on the gastrointestinal tract of the rat. *Pharmacology*. 17(2):79-82.

b) Regulación del esfínter esofágico inferior inhibiendo su relajación y por lo tanto el reflujo como ha sido demostrado en animales¹²⁶. En humanos voluntarios sanos los ensayos clínicos muestran resultados contradictorios^{127 128}.

c) Reducción de la motilidad del aparato digestivo a todos los niveles (gástrico, intestinal y colónico)¹²⁹, por acción agonista CB1 como es el caso del THC. Por el contrario, los antagonistas aumentan la motilidad¹³⁰. El CBD no demuestra actuar en condiciones normales pero frente a un proceso inflamatorio actúa normalizando la motilidad¹³¹.

d) Reducción de la secreción intestinal, por activación CB1¹³², lo que redundaría en un efecto antidiarreico.

e) Control de la sensación visceral. En roedores esta acción ha sido relacionada con la activación de CB1 y CB2 por la que hay in-

hibición de la sensibilidad y el dolor¹³³. Se ha visto con THC y CBN, no así con CBD¹³⁴.

f) Acción en la inflamación intestinal. A partir de la investigación en animales, Alhouayek¹³⁵ entre otros investigadores ha demostrado que los cannabinoides, sea por activación CB1 o CB2 o bien aumentando los endocannabinoides, atenúan la inflamación intestinal. Otros han demostrado lo contrario pues vale decir que los antagonistas de estos receptores, la exacerban¹³⁶.

Los cannabinoides THC, CBD, CBC y CBG usados en experimentación mostraron ser beneficiosos en procesos inflamatorios intestinales¹³⁷. El CBD sólo demostró actuar en la inflamación¹³⁸ y desórdenes funcionales¹³⁹.

g) Acción en la disfunción de la motilidad intestinal. Según Duncan y colaboradores, así como otros autores, en los procesos inflamatorios intestinales se dan cambios en el sistema endocannabinoide que podrían estar incidiendo en

126 Partosoedarso ER, Abrahams TP, Scullion RT, Moerschbaecher JM, Hrnby PJ. (2003). Cannabinoid 1 receptor in the dorsal vagal complex modulates lower oesophageal sphincter relaxation in ferrets. *Journal of Physiology*. 550(Pt1):149-158.

127 Beaumont H, Jensen J, Carlsson A, Ruth M, Lehmann A, Boeckstaens G. (2009). Efecto of delta9-tetrahydrocannabinol, a cannabinoid receptor agonist, on the triggering of transient low oesophageal sphincter relaxations in dogs and humans. *British Journal of Pharmacology*. 156(1):153-162.

128 Scarpellini E, Blondeau K, Boeckstaens V. (2011). Effect of rimonabant on oesophageal motor function in man. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 33(6):730-737

129 Pinto L, Capasso R, Di Carlo G, Izzo AA. (2002a). Endocannabinoids and the gut. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 66(2-3):333-341.

130 Di Marzo V, Capasso R, Matias I, Aviello G, Petrosino S, Borrelli F, et al. The role of endocannabinoids in the regulation of gastric emptying: alterations in mice fed a high-fat diet. *British Journal of Pharmacology*. 153(6):1272-1280.

131 Izzo AA, Capasso R, Aviello G, Borrelli F, Romano B, Piscitelli F, et al. (2012). Inhibitory effect of cannabichromene, a major non-psychoactive cannabinoid extracted from *Cannabis sativa*, on inflammation-induced hypermotility in mice. *British Journal of Pharmacology*. 166(4):1444-1460.

132 Izzo AA, Capasso R, Costagliola A, Bisogno T, Marsicano G, Ligresti A, et al. (2003). An endogenous cannabinoid tone attenuates cholera toxin-induced fluid accumulation in mice. *Gastroenterology*. 125(3):765-774.

133 Izzo AA, Sharkey KA. (2010). Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. *Pharmacology and Therapeutics*. 126(1):21-38.

134 Sofía RD, Vassar HB, Knobloch LC. (1975). Comparative analgesic activity of various naturally occurring cannabinoids in mice and rats. *Psychopharmacology*. 40(4):285-295.

135 Alhouyack M, Muccioli. (2011). The Endocannabinoid system in inflammatory bowel diseases: from pathophysiology to therapeutic opportunity. *Trends in Molecular Medicine*. 18(10):615-625.

136 Engel MA, Kellermann CA, Burnat G, Hahn EG, Rau T, Konturek PC. (2010). Mice lacking cannabinoid CB1-, CB2-receptors or both receptors show increased susceptibility to trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 61(1):89-97-

137 Jamontt JM, Molleman A, Pertwee RG, Parsons ME. (2010). The effect of Delta-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone or in combination on damage, inflammation and in vitro motility disturbances in rat colitis. *British Journal of Pharmacology*. 160(3):712-723.

138 Borrelli F, Aviello G, Romano B, Orlando P, Capasso R, Maiello F, et al. (2009). Cannabidiol, a safe and non-psychoactive ingredient of the marijuana plant *Cannabis sativa*, is protective in a murine model of colitis. *Journal of Molecular Medicine*. 87(11):1111-1121.

139 Jamontt JM, Molleman A, Pertwee RG, Parsons ME. (2010). The effects of Delta-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination on damage, inflammation and in vitro motility disturbances in rat colitis. *British Journal of Pharmacology*. 160(3):712-723.

los cambios de la motilidad en estos pacientes¹⁴⁰. En estos procesos, la activación de CB1 y CB2 reduciría la motilidad exacerbada que presentan estos casos. Además del THC, según los estudios en animales los otros cannabinoides que también muestran beneficios son CBN, CBC y CBD. Un aspecto interesante del CBC y CBD es que disminuyen la hipermotilidad sin disminuir el tránsito intestinal, por lo que no provocan constipación como los antidiarreicos.

Recientemente se ha presentado un estudio realizado en roedores¹⁴¹, en el que dados los mecanismos de acción de los receptores CB1 y CB2 sobre la motilidad gastrointestinal, los autores sugieren que habría una aplicación potencial de los compuestos que actúan por estas vías en trastornos inflamatorios y funcionales del aparato digestivo.

Los estudios clínicos que hemos podido encontrar en la literatura son pocos en lo que respecta a la enfermedad inflamatoria del intestino. En un ensayo controlado con placebo se administró 5 mg de THC a pacientes con síndrome de colon irritable (caracterizado por la hipersensibilidad a la distensión y alteración de la motilidad que determina una aceleración del tránsito y/o constipación). En todos los pacientes se demostró una reducción del índice de motilidad del colon descendente (colon izquierdo) comparado con el placebo¹⁴².

Lahat y colaboradores en 2012¹⁴³ realizaron estudio con 13 pacientes portadores de enfermedad intestinal inflamatoria crónica con uso de cannabis inhalado. Se

aplicaron cuestionarios de calidad de vida y de índices de actividad de la enfermedad antes de comenzar el estudio de 3 meses de duración. Los resultados que refieren son: mejoría en la percepción de la salud general, desempeño social y laboral, dolor físico y depresión. También reportan ganancia del peso, aumento del índice de masa corporal y reducción significativa del índice de actividad de la enfermedad.

Por su parte, en 2014 Storr et al.¹⁴⁴ presentaron un estudio observacional con 313 pacientes con Enfermedad de Crohn que fueron vistos en la Universidad de Calgary entre julio de 2008 y marzo de 2009, a los que se les aplicó un cuestionario anónimo sobre el uso auto-medicado de cannabis. Se comparó a los pacientes que sí lo habían usado con aquellos que no. Sus resultados mostraron que el 17,6% lo había usado para aliviar síntomas de su enfermedad y que el 96,4% lo hacía por vía inhalatoria. La mejoría reportada fue: 83,9% tuvo alivio del dolor abdominal, 76,8% de los calambres abdominales, 48,2% del dolor de las articulaciones y 28,6% de la diarrea, a pesar de frecuentes efectos secundarios. Los autores comunican que el uso de cannabis por más de 6 meses en estos pacientes fue predictor de requerir cirugía y concluyen que si bien los pacientes encuentran mejoría subjetiva, el uso de cannabis se asociaba a mayor riesgo de cirugía, por lo que estos pacientes deberían ser advertidos de este riesgo hasta que los ensayos clínicos demuestren su seguridad y eficacia. Sin embargo, entre los factores de confusión que los autores incluyeron en el estudio, no se encuentra el nivel de gravedad evolutiva de la enfermedad en estos pacientes, pues podría ser que aquellos con más sufrimiento en función de una mayor gravedad, son los pacientes que llegan a usarlo.

Naftali y colaboradores¹⁴⁵ realizaron un estudio aleatorizado controlado con placebo en 21 pacientes

140 Duncan M, Mouihate A, Mackie K, Keenan CM, Buckley NE, Davison JS, et al. (2008). Cannabinoid CB2 receptors in the enteric nervous system modulate gastrointestinal contractility in lipopolysaccharide-treated rats. *American Journal of Physiology*. 295(1):G78-G87.

141 Lin X, Wang H, Li Y, Chen C, Feng Y, Fichna J. (2015). Cannabinoids Regulate Intestinal Motor Function and Electrophysiological Activity of Myocytes in Rodents. *Archives of Medical Research*. pii: S0188-4409(15)00206-4.

142 Wong BS, Camilleri M, Busciglio I, Carlson P, Szarka LA, Burton D, et al. (2011). Pharmacogenetic trial of a cannabinoid agonist shows reduced fasting colonic motility in patients with nonconstipated irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 141(5):1638-1647.

143 Lahat A, Lang A, Ben-Horin S. (2012). Impact of cannabinoid treatment on the quality of life, weight and clinical disease activity in inflammatory bowel disease patients: a pilot prospective study. *Digestion*. 85(1):1-8.

144 Storr M, Devlin S, Kaplan GG, Panaccione R, Andrews CN. (2014). Cannabis use provides symptom relief in patients with inflammatory bowel disease but is associated with worse disease prognosis in patients with Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Disease*. 20(3):472-80.

145 Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Dotan I, Lansky EP, Sklerovsky Benjaminov F, Konikoff FM. (2013). Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11(10):1276-1280.

portadores de Enfermedad de Crohn con índices de actividad de la enfermedad altos que no respondieron a las terapias con corticoides, inmunomoduladores, o agentes antitumorales. Los que fueron tratados con el principio activo recibieron 115 mg de THC (en cigarrillos de cannabis), mientras al grupo que recibió placebo se les dieron flores de cannabis sin THC. Se realizaron estudios durante las 8 semanas de tratamiento y 2 semanas posteriores al estudio. Los resultados reportados son: el 45% de los pacientes que recibieron cannabis entraron en remisión completa, mientras que en el grupo placebo solo 1 de 10 (10%); una disminución de la actividad de la enfermedad en el 90% del grupo que recibió cannabis y en el 40% del grupo control; 3 de los pacientes del grupo de cannabis fueron retirados del tratamiento con corticoides. Quienes recibieron cannabis refirieron además una mejoría del apetito y el sueño. No se registraron efectos adversos significativos. Los autores recomiendan hacer estudios con un número mayor de pacientes y con una forma de administración no fumada.

Náuseas y vómitos

Las náuseas y vómitos son síntomas inespecíficos que se presentan en un enorme número de enfermedades (infecciones, cuadros neurológicos, vasculares, traumatismos, condiciones metabólicas, intoxicaciones, etc.) y por lo tanto muy frecuentes. En general, puede decirse que, más allá de los tratamientos sintomáticos y dietéticos que se puedan instituir para su control (suelen ser eficaces), su mejoría acompaña al tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, en los vómitos que se presentan como efecto adversos de la quimioterapia del cáncer, no es la misma realidad.

El tratamiento con cannabinoides de las náuseas y vómitos es quizás uno de sus usos más conocidos a nivel general, sobre todo cuando se lo usa para tratar los síntomas en el curso de la quimioterapia vinculada al cáncer. De los efectos adversos que se asocian a la quimioterapia, las náuseas y vómitos son los síntomas peor tolerados. De hecho, ha sido estimado que el 20% de los pacientes en tratamiento quimioterápico

discontinúan el tratamiento por este motivo¹⁴⁶ y que las náuseas son aún más angustiantes que los vómitos.¹⁴⁷

La medicación existente (antagonistas de los receptores 5HT₃ más dexametasona) ha demostrado ser bastante eficaz para los vómitos que ocurren dentro de las 18-24 horas de realizada la quimioterapia¹⁴⁸, pero no así los vómitos y náuseas tardíos (luego de las 24 horas) y condicionados¹⁴⁹. Las náuseas son el síntoma más rebelde a tratamiento.

Múltiples estudios en animales con cannabinoides endógenos han estudiado su acción de en la regulación de las náuseas y los vómitos^{150 151}. Los estudios en humanos demuestran que efectivamente anandamida y 2-AG (endocannabinoides) regulan las náuseas y los vómitos, habiendo correspondencia entre los niveles plasmáticos de estas sustancias y el estado nauseoso y la emesis¹⁵².

El THC fue el primero de los fitocannabinoides de los que se comprobó su efecto anti-nauseoso y an-

-
- 146 Jordan K, Grothey A, Kegel T, Fibich C, Schöbert C. (2005). Antiemetic efficacy of an oral suspension of granisetron plus dexametasona and influence of queality of life on risk for nausea and vomiting. *Onkologie*. 28(2):88-92.
- 147 Fober J, Vaessen G. (2005). Nausea: the neglected symptom? *European Journal of Oncology Nursing*. 9(1):21-32.
- 148 Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, King DK, Atkins JN, Fitch TR. (2003). Nausea and emesis remain significant problems of chemotherapy despite prophylaxis with 5-hydroxytryptamine-3 antiemetics: a University of Rochester James P. Wilmot Cancer Center Community Clinical Oncology Program Study of 360 cancer patients treated in the community. *Cancer*. 97(11):2880-6.
- 149 Ballatori E, Roila F. (2003). Impact of nausea and vomiting on quality of life in cáncer patients during chemotherapy. *Health and Quality of Life Outcomes*. 1:46.
- 150 Devane WH, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 258(5090):1946-9.
- 151 Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*. 50(1):83-90.
- 152 Choukèr A, Kaufmann I, Kreth S, Hauer D, Feurecker M, Thieme D, et al. (2010). Motion sickness, stress and the Endocannabinoid system. *PLoS One*. 5(5):e10752.

ti-emético¹⁵³, y de hecho la nabilona (THC sintético), cuyo nombre comercial es el Cesamet, tiene licencia para uso en el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia desde 1985. Sin embargo, si bien su eficacia comparada con la metoclopramida, es superior en quimioterapias moderadas¹⁵⁴, es inferior en casos de quimioterapia con agentes agresivos como el cisplatinum¹⁵⁵.

El CBD por su parte, en distintos modelos animales a bajas dosis de 5 a 10 mg/kg, ha demostrado ser eficaz en las náuseas y vómitos, aún en los anticipados y tardíos, pero si se usan dosis altas puede no tener efecto o tener efecto contrario¹⁵⁶.

Un ensayo clínico para evaluar el Sativex (THC+CBD 1:1) administrado conjuntamente con la medicación convencional, al compararlo con el placebo mostró que además de bien tolerado, reducía las náuseas tardías en el 57% de los pacientes que recibieron Sativex, mientras que el placebo en un 22%¹⁵⁷ y en el 71% los vómitos tardíos contra un 22% en el grupo placebo.

Otros fitocannabinoides no psicoactivos como el CBDA, THCA, THCV, CBDV y CBG están siendo investigados a estos fines y podrían ser prometedores pues en el caso de demostrarse su seguridad y eficacia, al igual que el CBD, carecen de los efectos psicoactivos del THC.

En la experiencia clínica de los autores, la administración de extracto de cannabis conteniendo CBD en dosis de 5mg/kg reduce dramáticamente las náuseas y los vómitos causados por quimioterapia agresiva en pacientes con cáncer de mama. No hemos registrado efectos adversos en las 9 pacientes que recibieron el extracto, quienes además reportaron una diferencia significativa en el bienestar general luego de recibir las series en comparación a lo que ocurría previamente sin CBD y 3 de ellas manifestaron que fue su posibilidad de continuar con el tratamiento quimioterápico.

Trastornos severos de la nutrición: anorexia y caquexia

Anorexia -pérdida del apetito-, y caquexia -estado de desnutrición grave-, son condiciones clínicas que suelen acompañar a enfermedades graves, y que agravan su pronóstico. Con frecuencia, el tratamiento no es muy eficaz, sea por sí mismas o por la enfermedad de base que las determina. La anorexia puede presentarse además como un cuadro clínico per se: la anorexia nerviosa.

El efecto de aumento del apetito del cannabis es bien conocido, siendo parte del acervo anecdótico de los efectos de la planta, tanto del uso recreativo como medicinal, y se debe fundamentalmente al contenido de $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol. Este efecto ha sido constatado por estudios en humanos desde los tempranos años 70 por autores como Hollister¹⁵⁸ y Foltin et al.¹⁵⁹. Varios investigadores se abocaron a identificar el mecanismo de acción, habiéndose encontrado que este efecto implica la activación de receptores CB1, pues es bloqueado por antagonistas selectivos como el rimonabant (un fármaco antagonista de los receptores cannabinoides) y otros¹⁶⁰. Dada la característica del tipo de ingestas que promueve –sabrosas y con

-
- 153 Cotter J. (2009). Efficacy of crude marijuana and synthetic delta9-tetrahydrocannabinol as treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic literature review. *Oncology Nursing Forum*. 36(3):345-352.
- 154 Pomeroy M, Fennelly JJ, Towers M. (1986). Prospective randomized double-blind trial of nabilone versus domperidone in the treatment of cytotoxic-induced emesis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 17(3):285-8.
- 155 Crawford SM, Buckman R. (1986). Nabilone and metoclopramide in the treatment of nausea and vomiting due to cisplatin: a double blind study. *Medical Oncology and Tumor Pharmacotherapy*. 3(1):39-42.
- 156 Rock EM, Goodwin JM, Limebeer CL, Breuer A, Pertwee RG, Mechoulam R, et al. (2011). Interaction between non-psychoactive cannabinoids in marijuana: effect of cannabigerol (CBG) on the anti-nausea and emetic effects of cannabidiol (CBD) in rats and shrews. *Psychopharmacology*. 215(3): 505-512.
- 157 Duran M, Pérez E, Abanades S, Vidal X, Saura C, Majem M, et al. (2010). Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 70(5): 656-663.

-
- 158 Hollister LE. (1971). Actions of various marijuana derivatives in man. *Pharmacological Reviews*. 23(4):349-357.
- 159 Foltin RW, Fischman MW, Byrne MF. (1988). Effects of smoking marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory. *Appetite*. 11(1):1-14.
- 160 Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ, Preston KL, Nelson RA, Moolchan ET, et al. (2001). Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Archives of General Psychiatry*. 58(4):322-328.

alto contenido graso—, se han postulado distintas vías de acción: inhibición de la saciedad, incremento del valor de recompensa de la comida¹⁶¹, aumentando el goce y atractivo por la comida en función de sus efectos psicológicos¹⁶². Esta última posibilidad puede ser importante, sobre todo en situaciones clínicas que se acompañan de pérdida del interés, cambios en la percepción del gusto producidos por la quimioterapia, o rechazo por ciertos alimentos como en el cáncer.

No obstante, es posible encontrar autores con resultados contradictorios con los hallazgos de Hollister y Foltin¹⁶³. En 2010 Bellocchio y colaboradores a partir de sus estudios sugieren que el efecto del Δ^9 -THC y del sistema endocannabinoide depende de si su acción es sobre los receptores CB1 en terminales excitatorias o inhibitorias, causando hiperfagia (aumento de la ingesta) o anorexia respectivamente¹⁶⁴. Esto tal vez, permitiría comprender las diferencias de resultados.

Siendo estos síntomas-signos tan frecuentes en la clínica, comparativamente, los estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo no lo son tanto y muestran resultados contradictorios, o bien no encuentran diferencias significativas en el uso de cannabinoides. Sin embargo, este es uno de los usos aprobados por algunas agencias reguladoras como la FDA para el dronabinol (Marinol); y estos tratamientos llevan ya varios años desde 2004 año de su aprobación.

Los estudios con cannabinoides naturales y sintéticos sobre anorexia y caquexia, en su mayoría son vinculados al cáncer, VIH-SIDA y anorexia nerviosa.

Por ejemplo, la anorexia nerviosa ha sido estudiada en modelos animales¹⁶⁵. Así, Verty y colaboradores investigaron un modelo de roedores la posibilidad de revertir la pérdida de peso y reportan que a dosis de 0.5 o 2 mg/kg/día el THC se registra una estimulación transitoria de la ingesta y que a dosis 2.0 mg/kg/día, reduce significativamente la pérdida de peso, la lipólisis y el gasto energético, lo que es interpretado como la evidencia de la eficacia del sistema endocannabinoide en atenuar la pérdida de peso reduciendo el gasto energético.

Entre 2008 y 2011 Andries y colaboradores¹⁶⁶ realizaron con dronabinol un ensayo clínico aleatorizado doble-ciego controlado con placebo y *crossover* en mujeres con anorexia nerviosa severa y de por lo menos 5 años de evolución, en un centro especializado en trastornos de la alimentación. Se incluyeron 25 mujeres mayores de 18 años las que fueron aleatorizadas en un grupo con dronabinol-placebo y un grupo placebo-dronabinol. Se estandarizó un régimen terapéutico línea base al que se agregaron 2,5 mg dos veces por día durante 4 semanas que después fueron cruzadas al grupo placebo luego de 4 semanas de *wash out* (lavado de fármacos). Veinticuatro pacientes completaron el estudio. Se midieron cambios en el peso corporal y cambios en el Inventario de Trastornos de la Alimentación (EDI-2) y se reportó que hubo una ganancia de peso de 0.73 kg por encima de la ganancia con placebo. No se registraron efectos psicotrópicos adversos significativos. Los autores concluyen que el aumento registrado en las pacientes durante las 4 semanas de tratamiento con dronabinol, aunque pequeño fue significativo.

161 Simiand J, Keane M, Keane PE, Soubrié P. (1998). SR 141716, a CB1 cannabinoid receptor antagonist, selectively reduces sweet food intake in marmoset. *Behavioural Pharmacology*. 9(2):179-81.

162 Cristino L, Di Marzo V. (2014). Established and Emerging Concepts of Cannabinoid Action on Food Intake and their Potential Application to the Treatment of Anorexia and Cachexia. In: Pertwee R. (ed). *Handbook of Cannabis*. Oxford University Press. 1st Ed. Chapter 24. 455-472.

163 Timpone J, Wright D, Li N, Egorin MJ, Enama ME, et al. (1999). The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 13(4):305-15.

164 Bellocchio L, Lafenetre P, Cannich A, Cota D, Puente N, Grandes P, et al. (2010). Bimodal control of stimulated food intake by the Endocannabinoid system. *Nature Neuroscience*. 13(3):281-3.

165 Verty AN, Evetts MJ, Crouch GJ, McGregor IS, Stefanidis A, Oldfield BJ. (2011). The cannabinoid receptor agonist THC attenuates weight loss in a rodent model of activity-based anorexia. *Neuropsychopharmacology*. 36(7):1349-58.

166 Andries A, Frystyk J, Flyvbjerg A, Støving RK. (2014). Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *International Journal of Eat Disorders*. 47(1):18-23.

En 1997 Beal y colaboradores¹⁶⁷ realizaron un estudio de 12 meses de duración con 94 pacientes en etapa terminal de SIDA que previamente habían participado de un estudio de 6 semanas con dronabinol controlado con placebo. La dosis oral utilizada fue de 2.5 mg dos veces al día en el 90% y una vez por día en el 10%. Los que habían recibido dronabinol en el estudio previo continuaron mejorando las mediciones por escala (VASH), y los que habían recibido placebo mostraron una mejoría significativa durante los 4 primeros meses. En términos generales la medición en VASH se duplicó con respecto al valor basal. Hubo una tendencia a mantener el peso por al menos 7 meses. Los efectos adversos fueron los conocidos efectos del THC en el sistema nervioso central. Según los autores, esta evidencia apoya el uso de dronabinol a largo plazo para el tratamiento de la anorexia asociada pérdida de peso en pacientes con SIDA.

En 2010 Bedi y colaboradores, luego de su estudio doble-ciego controlado con placebo con dronabinol en pacientes con SIDA en tratamiento anti-retroviral con fumadores de cannabis, dada la constatación de la eficacia inicial acompañada del desarrollo de tolerancia al efecto orexígeno (aumento del apetito) y por lo tanto la pérdida de eficacia a las dosis estudiadas, señalan la necesidad de hacer estudios con dosis mayores en personas que son consumidores de cannabis¹⁶⁸. En este sentido, estimamos que nuevos estudios deberían considerar no sólo la cuestión de las dosis de dronabinol, pues a partir de nuestra experiencia clínica con usuarios de cannabis, es infrecuente que se desarrolle tolerancia a este efecto, el que se presenta casi sistemáticamente luego del consumo aún en usuarios de larga data.

En un estudio piloto aleatorizado doble-ciego con pacientes de SIDA con dolor neuropático, cuando se

compararon los resultados con el grupo placebo, en el grupo que recibía cannabis se encontró un aumento significativo de los niveles plasmáticos de las hormonas orexígenas ghrelin y leptin, y disminución del péptido anorexígeno YY¹⁶⁹.

En cuanto a la anorexia asociada a cáncer en 1994 fue realizado un estudio clínico con delta9-THC fase II con 19 pacientes portadores de distintos tipos de cáncer con una expectativa de vida mayor a 4 semanas y presentando anorexia. Se administraron 2,5 mg vía oral una hora después de las comidas durante 4 semanas. Pudieron evaluarse 18 pacientes: 13 reportaron aumento del apetito, 10 completaron los 28 días del estudio; 3 pacientes abandonaron por su voluntad, 4 tuvieron toxicidad leve. Los autores concluyen sobre la eficacia del THC como estimulante del apetito y que es bien tolerado a bajas dosis, pero que es necesario realizar estudios que permitan precisar las dosis apropiadas para esta población¹⁷⁰.

Otra situación que se acompaña de anorexia y caquexia es el envejecimiento. En un estudio observacional retrospectivo sobre el uso de dronabinol en personas de edad avanzada con anorexia y pérdida de peso significativa vinculada al envejecimiento que se encontraban en cinco centros de cuidados a largo plazo, se administró dronabinol por 12 semanas a 28 pacientes (22 mujeres y 6 hombres) con una media de edad de 79.5±19.8 años que no tuvieron resultados a los tratamientos convencionales. Los autores reportan que 15 pacientes (53,6%) tuvieron ganancia de peso, de los que 10 (67%) aumentaron más de 2,680 kg y 6 (40%) más de 5 kg; 5 (33%) aumentaron menos de 2,680 Kg; 11 (39,38%) pacientes continuaron perdiendo peso. De los pacientes que continuaron perdiendo peso fallecieron 7 (64%), mientras que

167 Beal JE, Olson R, Lefkowitz L, Laubenstein L, Bellman P, Yangco B, et al. (1997). Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *Journal of Pain Symptom Management*. 14(1):7-14.

168 Bedi G, Foltin RW, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Comer SD, et al. (2010). Efficacy and tolerability of high-dose dronabinol maintenance in HIV-positive marijuana smokers: a controlled laboratory study. *Psychopharmacology (Berl)*. 212(4):675-86.

169 Riggs PK, Vaida F, Rossi SS, Sorkin LS, Gouaux B, Grant I, et al. (2012). A pilot study of the effects of cannabis on appetite hormones in HIV-infected adult men. *Brain Research*. 1431:46-52.

170 Nelson K, Walsh D, Deeter P, Sheehan F. (1994). A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *Journal of Palliative Care*. 10(1):14-8.

en el grupo que ganó peso 4. El dronabinol fue bien tolerado¹⁷¹.

Costiniuk y colaboradores realizaron un estudio con pacientes en tratamiento por Hepatitis C crónica con interferón y ribavirin en The Ottawa Hospital Viral Hepatitis Clinic entre agosto de 2003 y enero de 2007, para evaluar el efecto de cannabinoides orales sobre los efectos adversos de esta medicación (náuseas, anorexia y pérdida de peso). Los pacientes que recibían cannabinoides orales mostraron una mejoría subjetiva de los síntomas, la pérdida de peso se estabilizó en rangos más bajos y la mayoría pudieron completar el tratamiento¹⁷².

Algunos autores han realizado revisiones de los estudios existentes. En el caso de Lutge y colaboradores, realizaron una revisión sobre el uso de cannabis en pacientes con HIV/SIDA. Incluyeron 7 estudios aleatorizados controlados, considerando cualquier tipo de intervención con cannabis, distintas formas de administración y de cannabis. No se realizó un meta-análisis. Concluyen que los estudios eran de corta duración (entre 21 y 84 días) y focalizados en efectos a corto plazo, por lo que no se encontró una evidencia sustancial de un cambio significativo en la morbi-mortalidad de los pacientes. Recomiendan estudios a largo plazo para evaluar la eficacia de los cannabinoides sobre la morbi-mortalidad, así como su seguridad en pacientes con VIH/SIDA¹⁷³. Como los mismos autores de esta revisión señalan los estudios tenían como objetivo evaluar los efectos sobre la pérdida de peso y anorexia, no para evaluar la eficacia en la reducción de la mortalidad.

No todos los autores acuerdan en la eficacia de los cannabinoides para la anorexia y caquexia. Por ejemplo, Whiting y colaboradores realizaron una revisión y meta-análisis para evaluar la seguridad y eficacia sobre diferentes síntomas en distintas enfermedades entre los que se incluyó la pérdida de peso asociada a infección por VIH. Los autores concluyen que estos tratamientos tienen riesgo de efectos adversos y que la calidad de la evidencia en cuanto la ganancia de peso en pacientes infectados con VIH no es alta¹⁷⁴.

Este señalamiento de Whiting y colaboradores con respecto a los riesgos en pacientes con infección por VIH, no condice con los hallazgos de Abrams et al. en dos de sus ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizado en el Hospital de San Francisco, en los que se concluye que el tratamiento con cannabinoides no es inseguro en cuanto al impacto en los niveles inmunitarios y en la carga viral¹⁷⁵ y es bien tolerado¹⁷⁶.

Cannabis-In-Cachexia-Study-Grup realizó un ensayo clínico multicéntrico fase III aleatorizado doble-ciego controlado con placebo comparando los resultados en el apetito y calidad de vida de la administración de extracto de cannabis, delta9-THC y placebo en pacientes con anorexia y caquexia vinculada a cáncer avanzado. Durante 6 semanas un grupo recibió 2,5 mg THC y 1 mg de CBD, otro grupo 2,5 mg THC y otro placebo por vía oral. Diariamente se evaluó apetito, náuseas y estado de ánimo y los efectos tóxicos del cannabis cada dos semanas. De los 243 pacientes aleatorizados 164 completaron el estudio, pero un comité revisor recomendó interrumpir el estudio por no haber diferencias significativas entre los grupos. Los autores concluyen que a las dosis investigadas no se encontraron diferencias significativas entre los grupos

171 Wilson MM1, Philpot C, Morley JE. (2007). Anorexia of aging in long term care: is dronabinol an effective appetite stimulant?—a pilot study. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*. 11(2):195-8.

172 Costiniuk CT, Mills E, Cooper CL. (2008). Evaluation of oral cannabinoid-containing medications for the management of interferon and ribavirin-induced anorexia nausea and weight loss in patients treated for chronic hepatitis C virus. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 22(4):376-80.

173 Lutge EE, Gray A, Siegfried N. (2013). The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 30;4:CD005175.

174 Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. (2015). Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 313(24):2456-73.

175 Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, Shade SB, Elbeik TA, Aweeka FT, et al. (2003). Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Annals of Internal Medicine*. 139(4):258-66.

176 Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S. (2007). Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. 68(7):515-21.

en el apetito y calidad de vida¹⁷⁷. Estimamos que las dosis eran bajas tratándose de pacientes con cáncer. Otros estudios reportan el doble de estas dosis para el tratamiento de la anorexia en pacientes con cáncer¹⁷⁸ y aún en anorexia nerviosa¹⁷⁹. En nuestra experiencia clínica, en la medida que el paciente se va adecuando progresiva y lentamente al tratamiento, y mientras no presente efectos adversos, llegamos a utilizar dosis algo mayores cuando se trata de pacientes con cáncer.

...Aquellos pacientes cursando patologías que afectan la ingesta de alimentos y el peso que se beneficien del efecto estimulante del apetito deberían tener la posibilidad de acceder a un cannabis de calidad y composición conocidas

Otros cannabinoides como THCV, CBN y CBD están siendo estudiados por sus efectos sobre la ingesta sea incrementándola o disminuyéndola. Un conocimiento más acabado de las acciones de los cannabinoides exógenos en la ingesta y regulación de la pérdida de peso permitirá avanzar para encontrar las composiciones y dosificaciones adecuadas para las distintas situaciones clínicas. Por el momento, consideramos que aquellos pacientes cursando patologías que afectan la ingesta de alimentos y el peso que se beneficien del efecto estimulante del apetito deberían tener la posibilidad de acceder a un cannabis de calidad y composición conocidas.

-
- 177 Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, et al. (2006). 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. *Journal of Clinical Oncology*. 24(21):3394-400.
- 178 Beal JE, Olson R, Lefkowitz L, Laubenstein L, Bellman P, Yangco B, et al. (1997). Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *Journal of Pain Symptom Management*. 14(1):7-14.
- 179 Andries A, Frystyk J, Flyvbjerg A, Støving RK. (2014). Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *International Journal of Eat Disorders*. 47(1):18-23.

En suma

- Algunas enfermedades del aparato digestivo, como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn se encuentran dentro de las enfermedades que se reconocen como ser susceptibles de ser tratadas con cannabis en algunos de los países en los que el cannabis medicinal está regulado.
- Los receptores CB2 parecen estar implicados en los procesos de inflamación, luego los fármacos que activan esos receptores son beneficiosos para las numerosas enfermedades en las que se producen procesos inflamatorios.
- Las acciones de los cannabinoides en el aparato digestivo incluyen: a) Reducción de la secreción gástrica b) regulación del esfínter esofágico inferior inhibiendo su relajación y por lo tanto el reflujo c) reducción de la motilidad del aparato digestivo d) reducción de la secreción intestinal e) control de la sensación visceral f) acción en la inflamación intestinal g) acción en la disfunción de la motilidad intestinal.
- Otra condición médica que acompaña numerosas enfermedades son las náuseas y vómitos inespecíficos. El tratamiento con cannabinoides de las náuseas y vómitos es quizás uno de sus usos más conocidos a nivel general y sobre todo cuando se lo usa para tratar los síntomas en el curso de la quimioterapia vinculada al cáncer y en anorexia y caquexia asociada a enfermedades como el SIDA.
- El CBD también se ha mostrado útil en la reducción de las náuseas y los vómitos pero dentro de determinadas dosis. Dosis altas de CBD pueden ejercer el efecto contrario.

Dolor

El dolor es un trastorno universal que supone uno de los mayores retos para la salud pública, tanto en términos clínicos como económicos y que no sólo afecta a la persona que lo padece, sino que tiene una inmensa repercusión en su entorno. No hay nada más desesperante para un paciente y sus allegados que el padecimiento por parte del primero de un dolor crónico, que cuando no es tratado adecuadamente puede llegar a afectar a la dignidad de la persona. Numerosas patologías médicas cursan con dolor: artritis, migrañas, lesiones neuronales, cáncer y un largo etcétera. Actualmente se dispone de una gran cantidad de fármacos para el tratamiento del dolor con un grado de eficacia variable, según cada paciente y cada patología. Cada día hay más investigación en la que se demuestra que el cannabis puede ser tanto un coadyuvante de los fármacos convencionales existentes para tratar el dolor, como una medicina sustitutiva de dichos fármacos. De hecho, de entre todos los pacientes que hacen uso de cannabis medicinal, una de las principales patologías por las que la usan es para tratar el dolor crónico.

Por ejemplo, de las personas registradas en los programas de cannabis medicinal de los Estados Unidos, el 92,2% de los pacientes lo usan para el tratamiento del dolor grave y crónico¹⁸⁰. Con respecto a una muestra de 628 usuarios de marihuana medicinal en Canadá, el dolor estaba entre los tres principales síntomas. El 72% de los pacientes refirieron que la marihuana fue siempre útil y el 24% que lo era frecuentemente. Aunque algo más de la mitad de la muestra total manifestó usar otras medicaciones; de ellos, casi el 80% refirió que la marihuana tenía menos efectos secundarios que el resto de fármacos¹⁸¹. Con relación a una

Cada día hay más investigación en la que se demuestra que el cannabis puede ser tanto un coadyuvante de los fármacos convencionales existentes para tratar el dolor, como una medicina sustitutiva de dichos fármacos

muestra internacional que incluía pacientes de diferentes países europeos y norteamericanos, la condición médica principal por la que los pacientes utilizaban marihuana medicinal era también el dolor crónico (29,2%)¹⁸². En una encuesta realizada en el Reino Unido entre pacientes que se auto-medocaban con cannabis, el 40% refirió hacerlo para el tratamiento del dolor y, en España, una encuesta realizada sobre 2250 pacientes sobre uso de cannabis medicinal para tratar sus patologías médicas, de los cuales respondió el 5,8%, el 44,6% refirió que lo utilizaba para el tratamiento de los síntomas del dolor¹⁸³. Con relación al alivio de los síntomas, en una encuesta norteamericana compuesta en el 97% por pacientes con dolor crónico, se preguntó por el grado de alivio que experimentaban al utilizar cannabis: en una escala de 0 a 10 de intensidad del dolor, la disminución media fue de 5 puntos (7,8 a 2,8) entre antes y después de consumir cannabis, lo cual implica una disminución relativa promedio del 64%. La mitad de los encuestados informó también experimentar alivio del estrés y la ansiedad secundarios a la enfermedad y casi la mitad (45%) refirió alivio del insomnio. La mayoría de los pacientes (71%) no refirieron experimentar efectos adversos¹⁸⁴.

180 Bowles DW. (2012). Persons registered for medical marijuana in the United States. *J Palliat Med.* 15(1):9-11.

181 Walsh Z, Callaway R, Belle-Isle L, Capler R, Kay R, Lucas P, Holtzman S. (2013). Cannabis for therapeutic purposes: patient characteristics, access, and reasons for use. *Int J Drug Policy.* 24(6):511-6.

182 Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. (2013). The medicinal use of cannabis and cannabinoids—an international cross-sectional survey on administration forms. *J Psychoactive Drugs.* 45(3):199-210.

183 Borrás R, Modamio P, Lastra CF, Marino EL. (2011). Medicinal Use of Cannabis in Spain. *Altern Ther Health Med.* 17(5):52-54.

184 Webb CW, Webb SM. (2014). Therapeutic benefits of cannabis: a patient survey. *Hawaii J Med Public Health.* 73(4):109-11.

El cannabis se ha utilizado durante miles de años para el tratamiento del dolor, pero ha sido en las últimas décadas cuando se ha empezado a acumular evidencia científica sobre su eficacia, así como de la implicación del sistema cannabinoide endógeno en los mecanismos de la analgesia, el cual ejerce modulación en todas las fases del procesamiento del dolor. Ya vimos en el capítulo 1 cómo el sistema endocannabinoide funciona de manera retrógrada, esto es, inhibiendo la activación de señales en respuesta a una actividad neuronal excesiva. Esta inhibición del disparo neuronal se manifiesta en las vías del dolor en forma de analgesia y reducción de la sensibilidad del dolor. Hay gran abundancia de receptores CB1 tanto en las áreas cerebrales encargadas de procesar el dolor, como en los nervios periféricos que transmiten las sensaciones dolorosas al cerebro, así como en las áreas cerebrales relacionadas con la valoración afectiva del dolor (áreas frontolímbicas). Por su parte, los receptores CB2 juegan un importante papel en la reducción de los procesos inflamatorios y, sobre todo, en la señalización del dolor y pueden ser de particular relevancia en los estados de dolor crónico. Además, tanto la anandamida como el 2-AG han demostrado poseer propiedades analgésicas en numerosos estudios de modelos animales¹⁸⁵. El conocimiento de la implicación del sistema cannabinoide endógeno, junto con el cúmulo de evidencias provenientes de investigación animal, indica que la modulación farmacológica por medio de cannabinoides es una estrategia sumamente interesante para el tratamiento de los estados de dolores refractarios y crónicos.

Hasta el momento, se han realizado ensayos clínicos tanto con marihuana como con diferentes cannabinoides naturales y sintéticos en los que han participado más de 1000 pacientes, mostrando eficacia en diferentes tipos de dolor crónico, siendo la mayoría de los estudios con pacientes de dolor neuropático¹⁸⁶ (un tipo de dolor resultante de una lesión en el sistema nervioso central y/o periférico) que se presenta

en enfermedades propias del sistema nervioso como la esclerosis múltiple, pero también en otro tipo de enfermedades como la diabetes. Tanto el THC, como sus análogos sintéticos (nabilona y dronabinol) como el Sativex se han mostrado útiles en los ensayos clínicos realizados hasta el momento. Por su parte, el CBD, además de también poseer propiedades analgésicas¹⁸⁷, su capacidad para reducir los efectos psicológicos adversos del THC, así como su potencial como ansiolítico, hace que su combinación con el THC, o su presencia en la marihuana herbal, coadyuven con el THC para facilitar su propiedad analgésica.

Pero no sólo el THC y el CBD, los principales fitocannabinoides de la planta del cannabis, tienen propiedades analgésicas. Otros fitocannabinoides no psicoactivos como el tetrahidrocannabinol (THCV), cannabigerol (CBG) y el cannabidiol (CBD) también están arrojando evidencias al respecto. Y lo que es más interesante: parece que los terpenos presentes en la planta del cannabis también interactúan con los fitocannabinoides para potenciar sinérgicamente con ellos el efecto analgésico¹⁸⁸. Los terpenos son moléculas que aportan olor y aroma a muchos productos alimentarios y están designados por diferentes agencias reguladoras, entre ellas la FDA (Food and Drug Administration), como “generalmente reconocidos como seguros”. Este fenómeno hace que la utilización de la planta del cannabis, con su rica composición en diferentes cannabinoides y terpenos, se considere una estrategia más interesante que la administración de compuestos aislados¹⁸⁹, y que incluso ya haya evidencias de estudios en modelos animales que apuntan en esa dirección¹⁹⁰.

185 Woodhams SG, Sagar DR, Burston JJ, Chapman V. (2015). The role of the endocannabinoid system in pain. *Handb Exp Pharmacol.* 227:119-43.

186 Fine PG, Rosenfeld MJ (2013). The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam Maimonides Med J.* 4(4):e0022.

187 Maione S, Piscitelli F, Gatta L, Vita D, De Petrocellis L, Palazzo E, de Novellis V, Di Marzo V. (2011). Non-psychoactive cannabinoids modulate the descending pathway of antinociception in anaesthetized rats through several mechanisms of action. *Br J Pharmacol.* 162(3):584-96.

188 Ver notas a pie 7 y 8.

189 Gertsch J, Pertwee RG, Di Marzo V. (2010). Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant - do they exist? *Br J Pharmacol.* 160(3):523-9.

190 Comelli F, Giagnoni G, Bettoni I, Colleoni M, Costa B. (2008). Antihyperalgesic effect of a Cannabis sativa extract in a rat model of neuropathic pain: mechanisms involved. *Phytother Res.* 22(8):1017-24.

Por último, existen cada vez más estudios clínicos¹⁹¹, investigaciones basadas en encuestas¹⁹² y casos anecdóticos¹⁹³, que muestran cómo en pacientes con dolor crónico en tratamiento con opiáceos, el uso de marihuana les permite reducir las cantidades de opiáceos que toman. Algo, por otra parte, que está en consonancia con la investigación animal y farmacológica, en la que existen abundantes estudios en los que se ha encontrado que la combinación de cannabinoides con opiáceos actúa sinérgicamente¹⁹⁴ de tal modo que se necesitan dosis más bajas de opiáceos para conseguir el efecto analgésico, lo cual reduce considerablemente el riesgo de sobredosis, que, a diferencia del cannabis, en el caso de los opiáceos puede ser mortal. De hecho, un estudio publicado recientemente ha encontrado que en los estados norteamericanos en los que el uso de marihuana medicinal está legalizado, la cantidad de muertes por sobredosis producidas por los fármacos analgésicos, principalmente opiáceos, es un 24,8% más baja que en el resto de estados¹⁹⁵.

-
- 191 Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. (2001). Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther.* 90(6):844-51.
- 192 Degenhardt L, Lintzeris N, Campbell G, Bruno R, Cohen M, Farrell M, Hall WD. (2015). Experience of adjunctive cannabis use for chronic non-cancer pain: findings from the Pain and Opioids IN Treatment (POINT) study. *Drug Alcohol Depend.* 147:144-50.
- 193 Krawitz M. (2015). Veterans Health Administration Policy on Cannabis as an Adjunct to Pain Treatment with Opiates. *AMA J Ethics.* 17(6):558-61.
- 194 Cichewicz DL. (2004). Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sci.* 74:1317-1324.
- 195 Bachhuber MA, Saloner B, Cunningham CO, Barry CL. (2014). Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA Intern Med.* 174(10):1668-73.

En suma

- El dolor crónico es la principal patología por la que los enfermos hacen uso del cannabis medicinal, tanto en los programas de cannabis medicinal autorizados como de forma automedicada.
- Hasta el momento se han realizados estudios clínicos controlados utilizando THC y/o análogos y Sativex, en los que han participado más de 1000 pacientes con dolor crónico, la mayoría de ellos con dolor de origen neuropático, con resultados positivos. Los preparados que contienen CBD (Sativex) han mostrado una mejor tolerabilidad.
- La acción analgésica del THC se debe a su acción sobre los receptores CB1, que se encuentran ampliamente distribuidos en las áreas cerebrales encargadas de procesar las señales de dolor. El CBD, por su parte, aparte de propiedades analgésicas, también posee propiedades antiinflamatorias, por lo que, desde un punto de vista clínico, es más recomendable su utilización conjunta.
- El cannabis actúa de manera sinérgica con los opiáceos (como la morfina) por lo que utilizados en combinación permite reducir las dosis de opiáceos y así evitar los efectos adversos de éstos, principalmente la sobredosis.

Adicciones y problemas de salud mental

Adicciones

Las adicciones suponen un complejo problema psicosocial que hasta el momento se sigue resistiendo al abordaje farmacológico. Si las adicciones, como así se afirma desde instituciones como el estadounidense NIDA (National Institute on Drug Abuse), son estrictamente “una enfermedad crónica del cerebro”¹⁹⁶, ¿cómo es posible que, después de tantos miles de millones de dólares invertidos en buscar tratamientos eficaces para curarlas, ningún estudio controlado, al presente haya encontrado aún un solo fármaco que se muestre más eficaz que el placebo? Este hecho es insólito en la historia de la Medicina.

El modelo biomédico basa la comprensión de un problema mirando los datos que aporta la investigación basada en modelos animales. En este tipo de estudios aplicados al campo de las drogodependencias, se encierra a mamíferos (ratones, ratas y monos, principalmente) en jaulas, pautadas lumínicamente en ciclos fijos y estables de luz/oscuridad, y aislados de sus congéneres. Las ratas, por ejemplo, son animales altamente sociales, tanto, que aislar a un individuo de su grupo le supone una carga de estrés patológico considerable. En estas condiciones, se les ofrece la posibilidad de consumir drogas, y los animales aprenden a preferir esta conducta a cualquier otra. Una explicación alternativa, sería que aprenden a renunciar a la interacción social y entonces hacen un uso conspicuo de las drogas como afrontamiento al aislamiento social. Cuando a ratas aisladas en jaulas individuales adictas a la morfina se las sacó de allí y se las trasladó a una jaula más grande, con sus congéneres, cuyo ecosistema era estimulante para ellas (con riachuelos, escondites, puentes, norias a las que poder subir

y bajar a voluntad, etc.), y a la vez se les ofreció libre dispensación de morfina, las ratas adictas poco a poco fueron reduciendo sus dosis de morfina hasta quedar limpias. En paralelo, las ratas que se mantuvieron en las jaulas individuales y que hacían de controles de sus afortunados congéneres, seguían tan adictas como antes después de pasado el mismo tiempo¹⁹⁷.

Un estudio realizado con personas adictas a un tipo de cocaína fumable (*crack*) encontró que, en un contexto de laboratorio, los sujetos preferían cantidades económicas bastante ridículas (5 dólares, por ejemplo, para alguien que gasta entre 300 y 500 dólares semanales en cocaína¹⁹⁸), antes que una dosis de cocaína¹⁹⁹. Si hay recompensas secundarias que pueden resultar más atractivas para los adictos al crack que la droga misma, una droga considerada altamente adictiva, quizás es que la sustancia no es la única causa determinante de una posible adicción y entonces deben existir factores psicosociales circundantes que puedan estar influyendo en dicha conducta. En este sentido, por ejemplo, la mayoría de soldados que se hicieron adictos a la heroína durante la guerra de Vietnam, cuando volvieron a su país no volvieron a consumir heroína²⁰⁰. Adictos canadienses que emigraron en los años 70 al Reino Unido cuando allí se instauró el primer programa de dispensación de heroína del mundo, volvieron a su país decepcionados por la insatisfacción que les producía la heroína administrada

196 <http://www.drugabuse.gov/es/temas-relacionados/el-abuso-de-drogas-y-la-drogadiccion>

197 <http://www.brucekalexander.com/articles-speeches/rat-park/148-addiction-the-view-from-rat-park>

198 Hart C. (2013): *High Price: A Neuroscientist's Journey of Self-Discovery That Challenges Everything You Know about Drugs and Society*. New York: HarperCollins.

199 Hart CL, Haney M, Foltin RW, Fischman MW. (2000). Alternative reinforcers differentially modify cocaine self-administration by humans. *Behav Pharmacol.* 11(1):87-91.

200 Robins LE. (1993). Vietnam veterans' rapid recovery from heroin addiction: a fluke or normal expectation? *Addiction.* 88(8): 1041-1054.

en un contexto médico²⁰¹, lo cual indica que, en los patrones de abuso de sustancias, de nuevo, los factores extra-farmacológicos pueden estar explicando una parte importante del fenómeno tanto para la entrada en la dependencia como en la salida.

El factor contextual permitiría comprender que en lo que al uso médico de una droga de abuso se refiere, está establecido que el porcentaje de pacientes que se hace adicto tras el tratamiento es muy pequeño. Por ejemplo, en el tratamiento del dolor crónico no maligno con morfina, se ha estimado en un 0,19% para los enfermos sin historia de consumo problemático de drogas previo²⁰². En nuestra experiencia clínica hemos conocido casos de personas con cáncer cuyos oncólogos les han recomendado “off the record” consumir marihuana para contrarrestar los efectos secundarios de los tratamientos con quimioterapia, que cuando los terminaron no volvieron a consumir nunca más porque consideraban al cannabis como una herramienta más para ayudarse a superar su enfermedad, y una vez sanas manifestaban no sólo no necesitarlo, sino tampoco tener ganas de volverlo a probar porque lo asociaban con su enfermedad. El experto en cannabis medicinal, con una amplia experiencia en la clínica de los cannabinoides, Dr. Franjo Grotenhermen, escribe en este sentido: “Si se emplea cannabis como medicamento, el peligro de que se desarrolle una dependencia psíquica es mínimo. La alteración temporal del estado de ánimo, el distanciamiento frente al dolor y al sufrimiento o el logro artificial de una sensación de felicidad tienen sentido cuando se trata de enfermedades graves, pues le da a los enfermos fuerza y su vida cobra valor por sí misma”²⁰³.

Abordar los riesgos potenciales de la adicción y el abuso del cannabis está, sin embargo, fuera del objetivo de este informe, entre otras cosas porque es un debate que, como se ha tratado ya de explicar, se escapa del terreno biomédico. Los ejemplos mostrados bastan para comprender que, de todos los riesgos potenciales que puede producir la marihuana, quizás el que menos deba preocupar cuando se trata de su uso médico es el de la posible adicción y/o abuso porque, como ilustran los mencionados ejemplos, la adicción no es exclusivamente un problema biomédico, cobrando gran importancia los factores psicosociales. Y en este informe nos estamos centrando en los aspectos biomédicos del cannabis medicinal.

A pesar de ello, haremos una reseña, en la medida que el cannabis es la droga declarada ilícita más consumida en el mundo y de que un argumento frecuente en contra de la legalización de sus usos médicos consiste en decir que se estaría abriendo la puerta para la normalización del uso en adolescentes e incrementaría el uso recreativo, a pesar de que estudios sobre la evaluación de la implementación de políticas regulatorias del cannabis no indican lo mismo^{204 205}.

Se acepta que el potencial adictivo de las drogas de abuso se deriva de su habilidad de activación del centro del placer y el circuito de recompensa del cerebro²⁰⁶ y se vincula a su capacidad de actuar activando vías dopaminérgicas, GABA-érgicas y de péptidos opiáceos endógenos en regiones específicas identificadas en el cerebro mesolímbico. Al comienzo del proceso adictivo, la búsqueda y uso de la sustancia se vincula al deseo de sentir placer, pero en los ca-

201 Solomon R. (1977) The evolution of non medical opiate use in Canada. *Il.*: 1930-1970. *Drug Forum* 6:1-25.

202 Fishbain DA, Cole B, Lewis J, Rosomoff HL, Rosomoff RS. (2008). What percentage of chronic nonmalignant pain patients exposed to chronic opioid analgesic therapy develop abuse/addiction and/or aberrant drug-related behaviors? A structured evidence-based review. *Pain Med.* 9(4):444-59.

203 Grotenhermen F. (2008). Cannabis como medicamento. Barcelona, Cádiz Ediciones, pg. 111.

204 Choo EK, Benz M, Zaller N, Warren O, Rising KL, McConnell KJ. (2014). The impact of state medical marijuana legislation on adolescent marijuana use. *J Adolesc Health.* 55(2):160-6

205 Lynne-Landsman SD1, Livingston MD, Wagenaar AC. (2013) Effects of state medical marijuana laws on adolescent marijuana use. *Am J Public Health.* 103(8):1500-6.

206 Gardner EL. (2011). Addiction and brain reward and anti-reward pathways. *Adv Psychosom Med.* 30:22-60.

sos, en los que por distintos factores se desarrolla la dependencia, a medida que el proceso evoluciona y se consolida como tal, la persona consume para evitar el displacer y malestar del síndrome de abstinencia, a lo que se agrega el hábito que se ha generado²⁰⁷ y la ilusión de volver a tener el placer inicial²⁰⁸.

El potencial adictivo del cannabis es bajo comparado con otras sustancias de abuso y aún con algunos medicamentos²⁰⁹, situándose en el orden del 8-10%^{210 211} (entre un 8-10% de los mayores de 18 años que usan cannabis cumple criterios de dependencia).

Las personas dependientes tienden a elegir variedades de cannabis con alta potencia, la que se relaciona con el tenor de THC²¹², lo que apunta en el sentido de que es dosis-dependiente (de la dosis de THC). Basándonos en esta evidencia científica y pensando en términos de salud poblacional, se refuerza la necesidad de regular el cannabis estableciendo la accesibilidad a variedades con perfiles de cannabinoides de menor impacto sobre la salud (y no solo su mercado como ocurre en algunas jurisdicciones que lo han legalizado), pues productores y traficantes del mercado clandestino, pero también de mercados lícitos en los que estos aspectos no han sido regulados, por sus intereses lucrativos, juegan con este hecho creando variedades de alta potencia, mayor capacidad adictiva y carentes del CBD que neutralizaría los efectos adversos del

THC. Según algunos investigadores, por su mecanismo de acción antagonista de los receptores CB1 y agonista CB2, el CBD tendría un efecto anti-adictivo pues disminuye la conducta de apetencia y deseo del cannabis (y también de otras drogas como cocaína, anfetaminas y opiáceos)²¹³. Aparentemente también el $\Delta 8$ y $\Delta 9$ -THCV tendrían este potencial efecto anti-adictivo^{214 215}, pero se requieren más estudios.

Frente a la cesación del consumo las personas dependientes de cannabis presentan un síndrome de abstinencia que se presenta a partir de las 24 horas, de intensidad leve a moderada caracterizado por ansiedad, irritabilidad, disminución del apetito e insomnio y a veces dolores musculares, estomacales o de cabeza ^{216 217}.

A pesar de todo lo anterior, la amplia mayoría de las personas que usan cannabis lo hacen con baja frecuencia y no presentan afectación de su salud y desempeño, y restringen su uso a ciertos momentos buscando relajación, el efecto euforizante e hilaridad, el aumento de la percepción sensorial, la socialización y la creatividad.

Volviendo a la cuestión del uso medicinal de cannabis y la posibilidad de desarrollarse a partir de él un uso problemático, podemos ver un ejemplo de cómo los aspectos psicosociales, y más concretamente legislativos, afectan a los patrones de consumo de cannabis medicinal. Es el caso de Holanda, donde existe un mercado regulado de cannabis medicinal. Mientras

207 Robins TW and Everitt BJ. (2002). Limbic-striatal memory systems and drug addiction. *Neurobiology of Learning and Memory*. 78(3):625-36.

208 O'Brien CP. (2001). Drug addiction and drug abuse. In: J.G. Hardman L.E. and A.G. Gilman (Eds.). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York: Mc Graw-Hill. 621-642.

209 van Amsterdam J, Nutt D, Phillips L, van den Brink W. (2015). European rating of drug harms. *J Psychopharmacol*. 29(6):655-60.

210 Wagner FA, Anthony JC. (2002). From first drug use to drug dependence; developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine and alcohol. *Neuropsychopharmacology*. 26(4):479-88.

211 Crean RD, Crane NA, Mason BJ. (2011). An evidence-based review of acute and long-term effects of cannabis use on non-executive cognitive functions. *Journal of Addiction Medicine*. 5(1):1-8.

212 Kelly TH, Foltin RW, Emurian CS, Fischman MW. (1997). Are choice and self-administration of marijuana related to $\Delta 9$ -THC content? *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 5(1):74-82.

213 Morgan CJ, Freeman TP, Schafer GL, Curran HV. (2010). Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology*. 35(9):1879-85.

214 Xi ZX, Sipeller K, Pak AC (2008). Cannabinoid CB1 receptor antagonists attenuate cocaine's rewarding effects: experiments with self-administration and brain-stimulation reward in rats. *Neuropsychopharmacology*. 33(7):1735-45.

215 Xi ZX, Peng XQ, Li X, Song R, Zhang HY, Liu QR, Yang HJ, Bi GH, Li J, Gardner EL. (2011). Brain cannabinoid CB2 receptors modulate cocaine's actions in mice. *Nature Neuroscience*. 14(9):1160-6.

216 Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Nasser J, Bennett A, Zubarán C, Foltin RW. (2004). Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology*. 29(1):158-70.

217 Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. (1999). Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology*. 141(4):395-404.

que allí la media de consumo diario por paciente es de 0,68 gramos²¹⁸, la cifra sube a una media de 3,2 gramos para el contexto internacional²¹⁹, donde el mercado medicinal no está mayormente regulado y el uso que hacen los pacientes del cannabis es principalmente como automedicación. Esta diversidad de cifras entre diferentes contextos legales supone un interesante indicador que parece mostrar cómo el uso de marihuana medicinal por parte de los pacientes es más racional en un mercado regulado y supervisado médicamente.

Lo cierto es que existe toda una línea de investigación que intenta entender si el sistema cannabinoide endógeno puede tener alguna implicación en la reducción de la adicción a las drogas²²⁰. Ya hemos explicado que el SCE funciona como regulador general de la homeostasis del organismo. Luego, cuando hay una sobre-estimulación nerviosa, reacciona para contrarrestarla. Las drogas en general, salvo excepciones, como lo son probablemente el caso de los opiáceos²²¹ y el cannabis²²², actúan en el ser humano promoviendo la liberación cerebral de una sustancia llamada dopamina. La dopamina está relacionada con la motivación y la emoción humanas; luego al activar estas sensaciones liberando dopamina por medio del uso de drogas, el modelo biomédico nos dice que la persona queda “secuestrada” por este bucle de dopamina-emoción-acción, cuya única consecuencia posible es la perseverancia del sujeto en el consumo para así obtener las mismas sensaciones una y otra vez. Precisa-

mente, ante un exceso de dopamina cerebral, se activa “a demanda” (como ya se ha explicado en el capítulo 1), el mecanismo cannabinoide endógeno para frenar dicha actividad. De ahí que la investigación de agentes farmacológicos cannabinoideos, al actuar sobre la regulación homeostática del organismo pudiendo ayudar a restaurar la actividad alterada por el consumo de drogas, sea una de las líneas actuales de investigación más interesantes en la medicina de los cannabinoideos. Así parecen indicarlo numerosos estudios realizados en investigación animal²²³.

De hecho, existe una gran cantidad de estudios basados en encuestas, de metodología cualitativa y/o de tipo etnográfico que muestran cómo el cannabis puede ayudar a reducir e incluso eliminar el consumo problemático de drogas como la heroína, la cocaína o el alcohol y aún el tabaco. Con respecto a la heroína, existen evidencias provenientes de la investigación animal que muestran que los cannabinoideos pueden reducir el síndrome de abstinencia en animales tratados con morfina²²⁴. Un estudio reciente sobre una muestra de 653 sujetos que se inyectaban heroína encontró una asociación estadística que mostraba que aquellos sujetos que utilizaban marihuana se inyectaban menos frecuentemente que los que no la usaban²²⁵. Si bien no hay evidencias de que el cannabis pueda ser de utilidad en la reducción del síndrome de abstinencia a la metadona²²⁶ (una droga que puede llegar a tardar meses en desaparecer completamente del organismo), existen algunos estudios basados en metodologías cualitativas que muestran que la marihuana ayuda a contrarrestar los síntomas de abstinencia en

218 Hazekamp A, Heerdink ER. (2013). The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol*. 69(8):1575-80.

219 Hazekamp A1, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. (2013). The medicinal use of cannabis and cannabinoids -an international cross-sectional survey on administration forms. *J Psychoactive Drugs*. 45(3):199-210.

220 Covey DP, Wenzel JM, Cheer JF. (2014). Cannabinoid modulation of drug reward and the implications of marijuana legalization. *Brain Res*. pii: S0006 8993(14)01618-7.; Moreira FA, Jupp B, Belin D, Dalley JW. (2015). Endocannabinoids and striatal function: implications for addiction-related behaviours. *Behav Pharmacol*. 26(1-2):59-72.

221 Nutt DJ, Lingford-Hughes A, Erritzoe D, Stokes PR. (2015). The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat Rev Neurosci*. 16(5):305-12.

222 Sami MB, Rabiner EA, Bhattacharyya S. (2015). Does cannabis affect dopaminergic signaling in the human brain? A systematic review of evidence to date. *Eur Neuropsychopharmacol*. 25(8):1201-24.

223 Olière S, Joliette-Riopel A, Potvin S, Jutras-Aswad D. (2013). Modulation of the endocannabinoid system: vulnerability factor and new treatment target for stimulant addiction. *Front Psychiatry*. 23;4:109.

224 Cichewicz DL, Welch SP. (2013). Modulation of oral morphine antinociceptive tolerance and naloxone-precipitated withdrawal signs by oral Delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther*. 305(3):812-7.

225 Kral AH, Wenger L, Novak SP, Chu D, Corsi KF, Coffa D, et al. (2015). Is cannabis use associated with less opioid use among people who inject drugs? *Drug Alcohol Depend*. 153:236-41.

226 Epstein DH, Preston KL. (2015). No evidence for reduction of opioid-withdrawal symptoms by cannabis smoking during a methadone dose taper. *Am J Addict*. 24(4):323-8.

heroinómanos callejeros²²⁷, así como a reducir las dosis de opiáceos en enfermos con dolor crónico sin que éstos experimenten síntomas de abstinencia²²⁸. Algo parecido se ha observado con relación a la reducción del deseo de consumo, disminución del consumo²²⁹ y mejora en la calidad de vida de adictos a las cocaínas fumables²³⁰. Y, por último, estudios realizados sobre enfermos que acuden a dispensarios de marihuana medicinal también muestran cómo el cannabis les ayuda a sustituir el consumo de alcohol²³¹ y/o de otras drogas²³² por el de cannabis.

Los resultados de estos estudios a algunos les puede llevar a pensar que, después de todo, lo que estos usuarios de drogas están haciendo es simplemente cambiar una adicción por otra, y que en el fondo no hay mucho efecto terapéutico con el que se pueda contar. Sin embargo, no es muy distinto de lo que ocurre con la prescripción a esta población de fármacos con potencial adictivo para atenuar los síntomas de la desintoxicación, con la diferencia de que, de acuerdo a nuestra experiencia clínica, la aceptan mejor que a los psicofármacos por resultarles mejor conocida y culturalmente próxima. No obstante, aunque fuera cambiar una dependencia por otra, desde un punto de vista clínico, los autores de este informe pensamos que para el sujeto y para su entorno es mucho menos dañino consumir cannabis que consumir cocaína, heroína o alcohol, drogas de significativa mayor peligrosidad que el cannabis, tanto por su impacto individual como social. Es lo que se ha dado en llamar

tratamientos de reducción de daños. En cualquier caso, el vademécum psiquiátrico está plagado de fármacos psicoactivos cuya utilización no se considera una práctica de adicción iatrogénica, es decir, causada por el médico (la sustitución, por ejemplo, de metadona por heroína, o de derivados anfetamínicos por drogas estimulantes, un medicamento psicoestimulante, por cocaína). Igualmente, ocurre con las benzodiacepinas para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio en la población general, y a pesar de la neurotoxicidad de algunas de ellas y de su potencial adictivo con síndromes de abstinencia de riesgo. Quizás cuando se empiece a considerar médicamente al cannabis más como un medicamento que como una droga de abuso, se empezará a comprender el papel potencial que puede jugar, al menos para algunas personas, en la ayuda de los tratamientos para dejar la adicción a las drogas.

Actualmente, los firmantes de este informe, junto con nuestro equipo de colaboradores, estamos a la espera de recibir las autorizaciones pertinentes del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina y del Ministerio de Salud de Uruguay para la realización de un ensayo clínico ya aprobado por el Comité de Ética, en el que, precisamente pretendemos estudiar si el uso médicamente controlado de la marihuana tiene alguna incidencia en la reducción del consumo de cocaínas fumables en personas adictas. En este estudio, en el que se utilizarán diferentes variedades de marihuana con ratios de THC/CBD diferentes y estará el tratamiento activo controlado con placebo, se realizarán también sesiones de psicoterapia con los pacientes, tal y como exigen los protocolos de investigación de este tipo. Sólo futuros estudios podrán demostrar si el uso de marihuana permite a los adictos disminuir sus consumos. Pero, dado que la adicción a las drogas, tal y como defendemos nosotros, es una problemática social compleja que se presenta como una situación de enfermedad que se construye de manera variable dependiendo de las diferentes culturas y épocas sobre la base de factores individuales (biológicos y psicológicos), familiares, sociales y políticos, y que expresaría básicamente el malestar de un sujeto y su contexto, los resultados de este estudio y de estudios similares deberán ser comparados con los resultados provenientes

-
- 227 Wenger LD, Lopez AM, Comfort M, Kral AH. (2014). The phenomenon of low-frequency heroin injection among street-based urban poor: drug user strategies and contexts of use. *Int. J. Drug Policy*, 25:471-479.
- 228 Peters DC. (2013). Patients and caregivers report using medical marijuana to decrease prescription narcotics use. *Humboldt J. Soc. Relat.* 35:24-40.
- 229 Labigalini E Jr, Rodrigues LR, Da Silveira DX. (1999). J Psychoactive Drugs. 31(4):451-5. Therapeutic use of cannabis by crack addicts in Brazil.
- 230 Dreher M. (2002). Crack heads and roots daughters: the Therapeutic use of cannabis in Jamaica. *Journal of Cannabis Therapeutics*. 2(3-4):121-133.
- 231 Reiman A. (2009). Cannabis as a substitute for alcohol and other drugs. *Harm Reduct J.* 6:35.
- 232 Lucas P, Reiman A, Earleywine M, McGowan SK, Oleson M, Coward MP, et al. (2013). Cannabis as a substitute for alcohol and other drugs: A dispensary-based survey of substitution effect in Canadian medical cannabis patients. *Addiction Research & Theory*. 21(5):435-442.

de los estudios basados en encuestas poblacionales, cualitativos y etnográficos, para que la información fría proveniente del entorno controlado del laboratorio pueda ser contextualizada en los ecosistemas en los que viven las personas. Mientras, en un estudio piloto (y por tanto preliminar) en una clínica estadounidense para personas con dependencia química en la que se permite a los pacientes consumir marihuana, se ha encontrado que la retención del tratamiento es mayor entre aquellos pacientes que consumen cannabis mientras están siendo tratados por su adicción a otras sustancias²³³.

Para concluir, igual que la adicción a las drogas está en buena parte modulada por el ecosistema circundante, la eficacia de los programas de tratamiento sólo puede tener eficacia si se trabaja en el contexto psicosocial. En la medida en la que el estatus legal de la marihuana medicinal pase de estar perseguido a ser autorizado, entonces es posible que el uso de cannabis como coadyuvante de los tratamientos de las drogodependencias empezará a mostrar su utilidad, al menos para un número determinado de personas. Aunque la marihuana medicinal en el tratamiento de las drogodependencias, como ocurre en cualquier otro tipo de problemática médica o psicológica, no sirva para todo el mundo, las evidencias mostradas en este capítulo indican que ciertos pacientes podrán beneficiarse de ella, en cuyo caso se debería de dejar de hablar de “droga de entrada” para empezar a hablar de “droga de salida”. Y la medicina debe buscar siempre el bien del paciente ofreciéndole la mayor variedad de posibilidades que se puedan utilizar de cara a lograr un mejor tratamiento de su enfermedad.

Otros problemas de Salud Mental

El cannabis no ha demostrado tener propiedades terapéuticas sólo en el tratamiento de enfermedades físicas, sino también en el de algunos trastornos psicológicos. En este sentido, aunque el uso recreativo puede estar asociado con la aparición, desarrollo y mantenimiento de trastornos mentales, su uso médico no sólo se reconoce como bastante seguro desde un

punto de vista psicológico, al menos cuando hay un seguimiento médico de los enfermos, sino que incluso se está mostrando de utilidad para el tratamiento de algunos trastornos psiquiátricos como son la psicosis, la fobia social, el trastorno de estrés postraumático, la depresión y el insomnio.

Psicosis

La psicosis es una enfermedad mental compleja, de etiología diversa y con un componente genético. Aunque su incidencia es relativamente baja (10–22 por cada 100.000 personas), su prevalencia es relativamente alta (0,3–0,7%) debido a la naturaleza crónica de la enfermedad²³⁴. Su clínica es compleja y variable entre sujetos, incluyendo sintomatología que afecta al contenido del pensamiento, a la emoción y estado de ánimo, induce alteraciones perceptivas y afecta a la capacidad del individuo de interactuar con su entorno de manera adaptativa. Se encuentra entre las diez principales causas mundiales de discapacidad relacionada con una enfermedad.

Dejar de hablar de “droga de entrada” para empezar a hablar de “droga de salida”

Una de las principales preocupaciones que existen en torno al consumo de cannabis es su posible relación con la aparición de trastornos psicóticos. A día de hoy, se descarta una relación causal. En 2012, la Sociedad Española de Patología Dual (SEPD) publicó un libro llamado “Patología Dual y Psicosis. Un desafío en la clínica diaria”²³⁵ en el que se realizó una encuesta abierta entre los médicos españoles donde éstos podían formular 3 preguntas sobre Patología Dual y Psicosis dirigidas a un Comité de Expertos seleccionados por la SEPD. El primer capítulo del libro está dedicado a “Cannabis y Psicosis”. De los 5 miembros del Comité de Expertos ninguno señaló que el cannabis sea una “causa necesaria, ni suficiente” para causar un tras-

233 Swartz R. (2010). Medical marijuana users in substance abuse treatment. *Harm Reduct J.* 7:3.

234 McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol. Rev.* 30: 67–76.

235 Szerman N. (Dir.): Patología dual y psicosis: un desafío en la clínica diaria, Madrid: Enfoque Editorial, 2012.

torno psicótico crónico. Todos apuntaron a que hay una relación significativa entre el consumo durante la adolescencia y mayor riesgo de desarrollar psicosis (que se ha visto que es “dosis-dependiente”, luego hay un mayor riesgo de desarrollar psicosis en sujetos con consumos más habituales). Un dato significativo que aporta el libro es que “la utilidad para la salud pública de la reducción del consumo de cannabis como prevención primaria de la esquizofrenia no resulta una propuesta eficaz” (p.11). Si se lograra eliminar por completo el consumo de cannabis en la sociedad, asumiendo que el consumo tuviera una relación causal, esto conllevaría una reducción en la incidencia de la esquizofrenia de sólo aproximadamente el 8%.

...Se necesitaría que dejaran de consumir marihuana entre 3.000 y 5.000 usuarios 'heavies' y entre 10.000 y 2.000 hombres y mujeres jóvenes con cualquier tipo de uso para prevenir la aparición de 1 sólo caso de esquizofrenia

Como refieren los expertos españoles en patología dual, aún se necesita más evidencia antes de aceptar que el cannabis juega un papel determinante en el desarrollo de la esquizofrenia. Pero aunque la relación entre cannabis y esquizofrenia fuera directamente causal, se necesitaría que dejaran de consumir marihuana entre 3.000 y 5.000 usuarios 'heavies' y entre 10.000 y 2.000 hombres y mujeres jóvenes con cualquier tipo de uso para prevenir la aparición de 1 sólo caso de esquizofrenia. Por otra parte, las intervenciones actuales para reducir la dependencia al cannabis son de eficacia limitada, por lo que, para una intervención que tuviera el 20% de efectividad, el número necesario de personas para tratar estaría en las decenas de miles. En términos de mensajes de salud pública, no hay duda de que el potencial daño del consumo de cannabis no debe destacarse, pero incluso una campaña a gran escala para reducir el consumo de cannabis necesaria-

mente tendría un efecto muy limitado en la reducción de las tasas de esquizofrenia²³⁶.

Las relaciones causales entre consumir cannabis y desarrollar un trastorno psicótico, o cualquier otra enfermedad mental son muy difíciles de establecer. Por ejemplo, la esquizofrenia es una enfermedad que aparece en la juventud, edad en la que hay más consumos de cannabis, y la co-ocurrencia de un fenómeno no implica causalidad. Por otra parte, tampoco se ha reconocido por el momento una clínica específica de la psicosis derivada de un consumo crónico de cannabis que la diferencie de la clínica de la psicosis como tal²³⁷. Factores de confusión ocurren igualmente cuando se relacionan otros trastornos psicológicos, como la ansiedad o la depresión, con el consumo de cannabis.

No es objeto de este informe resolver el debate científico sobre las relaciones entre consumo de cannabis y aparición de trastornos mentales, debate, por otra parte, que está aún muy lejos de quedar resuelto con la evidencia científica disponible²³⁸. Lo que sí parece claro es que un sistema punitivo tiende a estigmatizar al usuario y si este es además un enfermo mental, el estigma es doble. Una evidencia de ello la encontramos en un estudio en el que se analizaron los ingresos hospitalarios de psicosis producida por cannabis cuando en el Reino Unido aquél se reclasificó, durante los años 2004-2009, a una lista menos punitiva. Desde 1999 hasta 2004 se venía observando un aumento significativo en los ingresos por psicosis relacionada con el consumo de cannabis. Sin embargo, a raíz de la reclasificación del cannabis, hubo un cambio significativo en la tendencia de tal manera que los ingresos por psicosis relacionadas con el consumo de cannabis disminuyeron hasta 2009. Tras la segunda reclasificación del cannabis en el año 2009, se dio de nuevo un cambio significativo en el aumento de

236 Gage SH, Zammit S, Hickman M. 2013. Stronger evidence is needed before accepting that cannabis plays an important role in the aetiology of schizophrenia in the population. *F1000 Medicine Reports* 2013, 5:2.

237 Baldacchino A, Hughes Z, Kehoe M, Blair H, Teh Y, Windeatt S, Crome IB. (2012). Cannabis psychosis: examining the evidence for a distinctive psychopathology in a systematic and narrative review. *Am J Addict. Suppl* 1:S88-98.

238 Castle DJ, (2013). Cannabis and psychosis: what causes what? *F1000 Med Rep.*; 5: 1.

los ingresos. Los autores del estudio apuntaron que, pese al hallazgo de la asociación estadística entre la reclasificación del cannabis y la psicosis, las razones de esta asociación no están claras. Es poco probable que fuera debido a los cambios en las prevalencias de consumo de cannabis durante los períodos estudiados. Para los investigadores, otras posibles explicaciones tendrían que ver con cambios en la actuación policial y cambios en los sistemas de trabajo de los servicios de salud mental²³⁹.

En definitiva, si algún colectivo concreto se beneficiaría de la regulación del cannabis, ese sería precisamente el de los usuarios con enfermedades mentales, donde la línea entre el uso lúdico y la automedicación es más difusa. Ya hemos visto que la situación, tal y como está, incluso implementando campañas de información a nivel masivo, tendría poca o nula incidencia en la prevención de aparición de trastornos mentales asociados al consumo de cannabis. Una regulación en la que existieran equipos especializados en reducción de riesgos y en atención y asesoramiento especializada en salud mental permitiría un mejor seguimiento médico de estos enfermos y ayudaría a combatir el doble estigma social de ser a la vez un enfermo mental y un usuario clandestino de cannabis. En cualquier caso, en lo que al cannabis medicinal se refiere, ensayos clínicos controlados explorando aspectos psiquiátricos en pacientes que toman Sativex no han encontrado efectos psicopatológicos ni cognitivos adversos²⁴⁰.

En la última década se ha ido poniendo en evidencia además cómo hay un fitocannabinoide, el CBD, que tiene potenciales propiedades antipsicóticas²⁴¹. Ya se ha explicado que el CBD es un agonista inverso de los receptores CB1 y que un posible mecanismo de ac-

ción es aumentar los niveles de anandamida cerebral. Esta podría ser la explicación neurobiológica de sus propiedades antipsicóticas, ya que se han encontrado correlaciones inversas entre sintomatología psicótica y niveles de anandamida en enfermos con esquizofrenia²⁴². Estudios observacionales han encontrado que los usuarios de cannabis con ratios de CBD/THC elevados tienen menos sintomatología psicopatológica y menos problemas de memoria que los que consumen cannabis con ratios altos de THC/CBD^{243 244 245}. También empiezan a acumularse evidencias clínicas provenientes de pacientes tratados con CBD con resultados prometedores^{246 247 248}. Asimismo, en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en el que se comparó el tratamiento con CBD (20 sujetos) con el antipsicótico amisulprida (19 sujetos), se encontró similar respuesta terapéutica entre ambos fármacos con la diferencia de que el CBD presentó un perfil de efectos secundarios más bajo que la amisulprida y la mejoría se relacionaba con niveles más altos de anandamida medida en suero²⁴⁹. El principal problema que tienen los fármacos

239 Hamilton I, Lloyd C, Hewitt C, Godfrey C. (2013). Effect of reclassification of cannabis on hospital admissions for cannabis psychosis: a time series analysis. *Int J Drug Policy*. 25(1):151-6.

240 Aragona M, Onesti E, Tomassini V, Conte A, Gupta S, Gilio F, et al. (2009). Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Clin Neuropharmacol.*; 32(1):41-7.

241 Iseger TA, Bossong MG. (2015). A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res.*; 162(1-3):153-61.

242 Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J et al. (2004). Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology*; 29: 2108-2114.

243 Morgan CJ, Curran HV. (2008). Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br. J. Psychiatry*. 192:306-307.

244 Morgan CJ, Schafer G, Freeman TP, Curran HV. (2010). Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study. *Br. J. Psychiatry*; 197: 285-290.

245 Morgan CJ, Gardener C, Schafer G, Swan S, Demarchi C, Freeman TP, et al. (2012). Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychol. Med.*; 42: 391-400.

246 Zuardi AW, Morais SL, Guimarães FS, Mechoulam R. (1995). Antipsychotic effect of cannabidiol. *J. Clin. Psychiatry* 56: 485-486.

247 Zuardi AW, Hallak JEC, Dursun SM, Morais SL, Sanches RF, Musty RE, et al. (2006). Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* 20: 683-686.

248 Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, Pinto JP, Chagas MHN, Rodrigues GGR, et al. (2009). Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J. Psychopharmacol.* 23: 979-983.

249 Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2:e94.

antipsicóticos es que su perfil de efectos secundarios hace que muchos pacientes no sigan los tratamientos, por lo que disponer de fármacos, como podría ser el caso del CBD, que tuvieran similar eficacia evitando los efectos secundarios implicaría un logro en términos de salud pública de incalculable valor. Los estudios que están actualmente en marcha siguiendo esta línea de investigación mostrarán si estas evidencias preliminares de que se dispone por el momento podrán confirmarse.

Ansiedad y fobia social

La ansiedad es probablemente el trastorno psicológico más prevalente²⁵⁰. Si las asociaciones entre consumo de cannabis y esquizofrenia no están del todo establecidas, aún lo están menos para el caso de las relaciones entre consumo de cannabis y desarrollo de ansiedad, existiendo actualmente diferentes teorías para las que cada una de ellas cuenta con un particular cúmulo de evidencias²⁵¹. Lo que sí cuenta con más evidencias es que un incremento en la actividad del sistema endocannabinoide está asociado con una reducción de la ansiedad y de la respuesta al estrés, y que una alteración de dicho sistema se asocia con situaciones de estrés, ansiedad y depresión²⁵². Es posible también que diferentes expresiones genéticas de los receptores CB1 estén implicadas en los estados de ansiedad. Respecto a los efectos agudos del cannabis sobre la ansiedad, al igual que ocurre con otros efectos psicológicos, el cannabis puede actuar de manera “bifásica”, esto es, puede producir efectos opuestos (por ejemplo, relajación o ansiedad) dependiendo de la dosis, del ratio THC/CBD o de factores más complejos, como la personalidad, el contexto en el que se consume, etc.²⁵³ Lo que sí se ha mostrado consistentemente en inves-

tigación animal es el efecto ansiolítico del CBD²⁵⁴ y al menos un ensayo clínico, utilizando además técnicas de neuroimagen, ha demostrado el efecto ansiolítico del CBD en personas con trastorno de ansiedad generalizada²⁵⁵.

Por último, otra utilización prometedora del CBD es en el tratamiento de la fobia social, que es un miedo intenso en situaciones sociales que causa una considerable angustia y deterioro en la capacidad de funcionamiento en distintas áreas de la vida diaria. Una expresión prototípica en la que se manifiesta la fobia social es el miedo a hablar en público. Un ensayo clínico a doble ciego y controlado con placebo ha encontrado resultados de reducción de las medidas de ansiedad en pacientes con fobia social²⁵⁶. Si los resultados de las investigaciones que se están realizando en la actualidad sobre el potencial ansiolítico del CBD siguen apuntando en esta misma dirección, se podrá disponer de un fármaco barato y seguro que carece de los efectos secundarios y del potencial de abuso que poseen los fármacos que se utilizan actualmente para el tratamiento de las diferentes manifestaciones de los trastornos de ansiedad (como son las benzodiazepinas).

Trastorno de Estrés Postraumático

El Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) es un tipo concreto de trastorno de ansiedad que puede aparecer cuando una persona ha sido víctima o testigo de una situación violenta en la que su integridad física ha estado en peligro. Los principales síntomas incluyen evitación de lugares y personas que recuerdan el evento traumático, memorias intrusivas que se

250 Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Chatterji S, Lee S, Ormel J, et al. (2009). The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) Study. *Epidemiol Psychiatr Soc*; 18(1):23-33.

251 Temple EC, Driver M, Brown RF. (2014). Cannabis use and anxiety: is stress the missing piece of the puzzle? *Front Psychiatry*;:5:168.

252 Hill MN, Patel S. (2013). Translational evidence for the involvement of the endocannabinoid system in stress-related psychiatric illness. *Biol Mood Anxiety Disord*; 3:19.

253 Mechoulam R, Parker LA. (2013). The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol*; 64:21-47.

254 de Mello Schier AR, de Oliveira Ribeiro NP, Coutinho DS, Machado S, Arias-Carrión O, Crippa JA, et al. (2014). Anti-depressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol: a chemical compound of Cannabis sativa. *CNS Neurol Disord Drug Targets*; 13(6):953-60.

255 Crippa JA, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FL, Martin-Santos R, et al. (2011). Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol*; 25(1):121-30.

256 Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, de Oliveira DC, De Martinis BS, Kapczinski F, et al. (2011). Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*; 36(6):1219-26.

le presentan a la persona sin que ella pueda ejercer ningún control sobre ellas y un estado de hiperactivación emocional caracterizado por un estado de alta ansiedad. El TEPT tiene además una alta comorbilidad con otros síntomas psicológicos y las personas que lo padecen tienden a aislarse de su entorno, lo cual produce un embotamiento afectivo y una merma en las capacidades cognitivas. El TEPT si no se trata a tiempo tiende a la cronicidad. Se estima que entre el 1.3% y 22.0%²⁵⁷ de las personas que sufren una situación violenta puede llegar a desarrollar TEPT (los porcentajes varían en función de diferentes factores, como, por ejemplo, el tipo de suceso). Actualmente no existe un fármaco específico para tratar el TEPT, por lo que se suelen utilizar diferentes fármacos que incluyen antidepresivos, ansiolíticos, fármacos antihipertensivos, etc. El TEPT es una respuesta normal a una situación anormal y su núcleo central es una sensación permanente de miedo.

La investigación animal ha demostrado que el sistema endocannabinoide está implicado en la modulación emocional de la respuesta de miedo. Un test clásico en investigación animal de la respuesta de miedo es inducir un miedo condicionado: por ejemplo, una rata metida en una jaula de experimentación cada vez que se enciende una luz roja recibe una descarga eléctrica. Tras una serie de ensayos, cada vez que se enciende la luz roja, la rata muestra conductas de miedo porque sabe que recibirá la descarga. Solo cuando tras otros ensayos la luz roja ya no se acompaña de la descarga eléctrica es cuando la rata aprende que ya no recibirá la descarga, y progresivamente la respuesta de miedo va desapareciendo, lo que se conoce técnicamente como “extinción de la conducta de miedo”. Una de las razones por la que se necesitan varios ensayos antes de adquirir la respuesta de miedo es que, ante la vivencia de un evento aversivo, se liberan endocannabinoides. Esta liberación de endocannabinoides facilita el olvido del estímulo aversivo, pues sino no podríamos funcionar normalmente en nuestra vida cotidiana ya que nos quedaríamos atrapados en la respuesta de miedo permanente, cosa que es lo que ocurre en los animales

cuando el estímulo aversivo se repite periódicamente o cuando, en las personas, la situación de potencial daño es tan extrema que hace imposible olvidarlas.

De hecho, se ha visto que ratas tratadas con cannabinoides agonistas de los receptores CB1 son menos susceptibles al miedo condicionado que sus congéneres tratadas con placebo²⁵⁸. También, por ejemplo, ratones modificados genéticamente para que nazcan sin receptores CB1, tardan más que sus congéneres con dichos receptores en extinguir la respuesta de miedo condicionado²⁵⁹. La investigación animal ha demostrado pues que los receptores CB1 están implicados en la respuesta del miedo condicionado y que su modulación farmacológica con cannabinoides puede contrarrestar dicho condicionamiento²⁶⁰.

El TEPT sería la manifestación humana del miedo condicionado en animales de investigación. Un 0,7% de los pacientes inscritos en los programas de cannabis medicinal de los Estados Unidos lo utiliza para tal fin²⁶¹. Un estudio retrospectivo, en el que se evaluó la eficacia de nabilona (THC sintético) en el tratamiento del TEPT en pacientes ingresados en unidades psiquiátricas debido a algún tipo de enfermedad mental, encontró una mejora significativa, aparte de en la sintomatología del TEPT, en síntomas asociados como insomnio, pesadillas, en el funcionamiento general y alivio del dolor crónico, sin que aparecieran signos de abuso²⁶². En otro estudio retrospectivo realizado con 80 pacientes con TEPT inscritos en el programa de cannabis medicinal de Nuevo México, encontró

257 Wilson LC. (2015). A systematic review of probable posttraumatic stress disorder in first responders following man-made mass violence. *Psychiatry Res.* pii: S0165-1781(15)00363-7.

258 Pamplona FA, Takahashi RN. (2006). WIN 55212-2 impairs contextual fear conditioning through the activation of CB1 cannabinoid receptors. *Neurosci Lett.*; 397(1-2):88-92.

259 Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, et al. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*; 418(6897):530-4.

260 Lafenêtre P, Chaouloff F, Marsicano G. (2007). The endocannabinoid system in the processing of anxiety and fear and how CB1 receptors may modulate fear extinction. *Pharmacol* ; 56(5):367-81.

261 Bowles DW. (2012). Persons registered for medical marijuana in the United States. *J Palliat Med.*; 15(1):9-11.

262 Cameron C, Watson D, Robinson J. (2014). Use of a synthetic cannabinoid in a correctional population for posttraumatic stress disorder-related insomnia and nightmares, chronic pain, harm reduction, and other indications: a retrospective evaluation. *J Clin Psychopharmacol.*; 34(5):559-64.

una reducción de la sintomatología postraumática del 75%²⁶³. Actualmente se encuentra en preparación un estudio clínico, controlado con placebo, para explorar la eficacia del cannabis medicinal con diferentes ratios de THC/CBD en el tratamiento del PTSD sobre 76 veteranos de guerra estadounidenses²⁶⁴.

263 Greer GR, Grob CS, Halberstadt AL. (2014). PTSD symptom reports of patients evaluated for the New Mexico Medical Cannabis Program. *J Psychoactive Drugs.*; 46(1):73-7.

264 <http://www.maps.org/marijuana-us>

En suma

- Las drogodependencias suponen un problema de salud complejo, ya que se trata de una condición en la que los factores psicosociales juegan un papel al menos tan importante como los biológicos en su génesis, mantenimiento y curación. Quizás por ello actualmente no existe ningún fármaco que haya mostrado una eficacia consistente en el tratamiento de las drogodependencias.
- A pesar de que en la investigación animal la administración de THC estimula el sistema de recompensa, aún no existen evidencias sólidas que indiquen que la estimulación con THC del sistema de recompensa en humanos sea una condición suficiente para desarrollar la dependencia. De ahí que el potencial adictivo del cannabis sea muy inferior al del resto de las llamadas “drogas de abuso”. Su baja potencia adictiva y la influencia en el desarrollo de dependencia se verifica en el uso médico.
- Existen numerosas evidencias provenientes de la investigación animal que indican que el cannabis puede ser de utilidad en el tratamiento de la adicción a otras drogas, sobre todo a psicoestimulantes.
- Numerosos estudios observacionales han puesto de manifiesto que el cannabis puede mejorar la calidad de vida y los efectos secundarios negativos de diferentes drogas, principalmente en adictos a psicoestimulantes, opiáceos y alcohol. Algunos de estos estudios muestran cómo muchos pacientes hacen una sustitución de estas drogas más peligrosas por cannabis, con su consiguiente mejora sobre el impacto en su salud.
- Respecto a las relaciones entre consumo de cannabis y psicosis crónica, los expertos y clínicos están bastante de acuerdo en que no son causales, sino que la psicosis es una enfermedad de etiología diversa cuya aparición depende de factores multi-causales
- En estudios de casos y en al menos un ensayo clínico controlado el CBD ha mostrado propiedades antipsicóticas sin presentar el perfil de efectos adversos propios de los fármacos antipsicóticos.
- El CBD también ha mostrado propiedades ansiolíticas en numerosos estudios y al menos en un ensayo clínico controlado se ha mostrado eficaz en personas con fobia social cuando se les ha expuesto a estímulos ansiogénicos.
- El cannabis está siendo utilizado con fines de automedicación por personas con Trastorno de Estrés Posttraumático (TEPT). En estudios con animales se ha demostrado que el Sistema Cannabinoide Endógeno está implicado en las respuestas de aprendizaje y extinción del miedo ante estresores inducidos en el laboratorio. En al menos un estudio observacional se ha visto que reduce la sintomatología posttraumática. Actualmente hay un estudio en preparación para tratar a excombatientes con TEPT con cannabis medicinal.

El cannabis en el cáncer y los cuidados paliativos

Según la Organización Mundial de la Salud²⁶⁵, el cáncer es una de las principales causas de morbilidad y la principal causa de mortalidad a escala mundial. En 2012, hubo 14 millones de nuevos casos y 8,2 millones de muertes relacionadas con él. Los principales tipos de cáncer son el pulmonar, hepático, gástrico, colorrectal, mamario y el cáncer de esófago. Se prevé que el número de nuevos casos aumente en aproximadamente un 70% en los próximos 20 años, por lo que disponer de fármacos cada vez más nuevos, eficaces y con el menor perfil posible de efectos secundarios supone hoy día un auténtico reto de salud pública.

Los primeros usos terapéuticos del cannabis y los fármacos basados en cannabinoides que se autorizaron fueron precisamente como tratamiento de las náuseas y los vómitos derivados de los tratamientos quimioterápicos en pacientes con cáncer. De hecho, hoy día esta es la principal indicación para la que los fármacos basados en cannabinoides están autorizados. Tanto el dronabinol, (THC sintético) como su análogo, la nabilona, están autorizados desde los años 80 para tal indicación. Como los cannabinoides son analgésicos, en algunos países se ha autorizado el Sativex para el tratamiento del dolor de origen canceroso y actualmente se está llevando un estudio a gran escala de Fase III precisamente para evaluar la eficacia del Sativex en este tipo concreto de patología.

Los beneficios potenciales del uso de cannabis en pacientes con cáncer no se limitan a la reducción de las náuseas y de los vómitos asociados a la quimioterapia.

Otra propiedad paliativa del cannabis y de los cannabinoides es su efecto sobre la estimulación del apetito y sobre el síndrome de *wasting*, o pérdida de peso involuntaria en enfermos en fases avanzadas. Para enfermos de SIDA con anorexia y síndrome de *wasting* (síndrome consuntivo) está autorizado el marinol, pero su utilidad es extrapolable a estas mismas condiciones médicas en enfermos en fases avanzadas de cáncer²⁶⁶. Recientemente se han publicado dos artículos en la prestigiosa revista *JAMA*, uno consistente en una revisión clínica y otro en un estudio de meta-análisis, sobre las evidencias que existen a día de hoy disponibles acerca de la eficacia de los cannabinoides en medicina. El artículo de revisión clínica muestra cómo el cannabis está autorizado para el tratamiento de los síntomas asociados al cáncer y/o a los efectos secundarios de los fármacos anticancerosos en todos los estados estadounidenses en los que está regulado el cannabis medicinal. En ese artículo, además, se realizan una serie de consideraciones prácticas que sirven de consejo clínico para considerar a un paciente susceptible de ser tratado con cannabis medicinal, la primera de las cuales establece: “Una condición médica debilitante en la que los datos de los ensayos clínicos aleatorizados sugieren que responde a la farmacoterapia con marihuana medicinal, como náuseas y vómitos asociados con quimioterapia contra el cáncer, anorexia por síndrome consuntivo en enfermedades como SIDA, dolor crónico, dolor neuropático o espasticidad asociada con la esclerosis múltiple”²⁶⁷. Con relación al meta-análisis, se evaluaron 28 estudios clínicos controlados, bien con otros fármacos antieméticos, bien con placebo (con 1772 participantes), en los

265 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>

266 Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. (2015). Cancer. En: In: Pertwee RG (Ed). *Cannabinoids. Handbook of Experimental Pharmacology*. Pp: 626-643.

267 Hill KP. (2015). Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. *JAMA*. 313(24):2474-83.

que se utilizaron cannabinoides para el tratamiento de la náusea y el vómito en quimioterapia. Catorce estudios fueron con dronabinol, 1 con Sativex, 4 con levonantradol (un cannabinoide sintético similar al THC) y 6 con THC. Todos los estudios sugirieron un mayor beneficio de los cannabinoides con relación tanto con los fármacos de comparación, como con los placebos, aunque no en todos los estudios el beneficio de los cannabinoides fue mayor que el de los fármacos de comparación. Sin embargo, la media del número de pacientes que mostró una respuesta completa a las náuseas y los vómitos fue mayor con los cannabinoides que con placebo²⁶⁸.

Los beneficios potenciales del uso de cannabis en pacientes con cáncer no se limitan a la reducción de las náuseas y de los vómitos asociados a la quimioterapia. Una revisión reciente ha analizado todos los estudios en los que se han utilizado cannabinoides en otros problemas médicos asociados al cáncer, habiéndose encontrado resultados positivos también en cuanto a la estimulación del apetito, aumento de la analgesia en las condiciones cancerosas que cursan con dolor, en neuropatías asociadas a determinados tipos de cáncer, en la ansiedad, la depresión y problemas de sueño, y en la respuesta de la eficacia clínica cuando se combinan cannabinoides con fármacos opiáceos para el tratamiento del dolor²⁶⁹. De hecho, uno de los usos hoy día de los cannabinoides en cuidados paliativos de enfermos de cáncer es precisamente su combinación con fármacos opiáceos, sobre todo en situaciones en las que los cuidados paliativos se realizan fuera de un contexto hospitalario. Los cannabinoides son considerados fármacos considerablemente más seguros que los opiáceos y la combinación entre ambos fármacos permite reducir las dosis de opiáceos y así reducir notablemente la mortalidad asociada a sobredosis de opiáceos en situaciones de cuidados paliativos. Se estima que esta estrategia terapéutica podría evitar miles de muertes asociadas a la toxicidad

aguda de los opiáceos²⁷⁰, sobre todo cuando los cuidados paliativos se realizan en la casa de los pacientes, donde el control médico es menos exhaustivo que en los hospitales. Además, las dosis de cannabinoides utilizadas en cuidados paliativos no necesitan llegar al nivel de la psicoactividad para ser efectivas cuando se combinan con opiáceos, por lo que el perfil de efectos secundarios también se limitaría mucho al utilizar en combinación cannabinoides y opiáceos²⁷¹.

Muchos autores atribuyen la limitación en la eficacia clínica de algunos estudios con cannabinoides en el tratamiento de condiciones médicas asociadas al cáncer, precisamente a que en la mayoría de los ensayos lo que se han utilizado han sido cannabinoides aislados, principalmente THC y análogos y no cannabis herbal. La mayoría de los pacientes encuentran al THC y sus análogos demasiado sedantes y consideran que les producen muchos efectos psicológicos indeseables, por lo que estos autores consideran que las formas puras de THC y análogos no son apropiados como sustitutos del cannabis herbal, que contiene otros cannabinoides que no sólo modulan los efectos negativos del THC, sino que además potencian la eficacia del mismo (ver notas 5 y 6). De hecho, en los estudios de encuestas que se han hecho, preguntando a los pacientes sobre la tolerabilidad de los diferentes preparados basados en cannabis, aquéllos prefieren las formas herbales por encima de los cannabinoides aislados y esto es general para la mayoría de las patologías, incluyendo a los enfermos de cáncer²⁷².

Pero sin duda las utilidades más prometedoras del cannabis y de los cannabinoides son las que viene ofreciendo desde hace décadas la investigación preclínica (células de cultivo en laboratorio e investigación animal), que viene acumulando evidencias, cada vez más sólidas, acerca del potencial papel anticancerígeno de

268 Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. (2015). Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 313(24):2456-73.

269 Abrams DI, Guzman M. (2015). Cannabis in cancer care. *Clin Pharmacol Ther*. 97(6):575-86.

270 Carter GT, Flanagan AM, Earleywine M, Abrams DI, Aggarwal SK, Grinspoon L. (2011). Cannabis in palliative medicine: improving care and reducing opioid-related morbidity. *Am J Hosp Palliat Care*. 28(5):297-303.

271 Íbid.

272 Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. (2013). The medicinal use of cannabis and cannabinoids—an international cross-sectional survey on administration forms. *J Psychoactive Drugs*. 45(3):199-210.

los cannabinoides^{273 274 275}. Se conoce que los receptores CB1 y CB2 se encuentran expresados en muchos tipos de células cancerosas (tumores), y se ha observado en investigación preclínica que los cannabinoides ejercen acciones de apoptosis (muerte celular programada) sobre dichas células, así como previenen la proliferación de células cancerosas y bloquean el desarrollo de metástasis (proliferación de células cancerosas a otros órganos previamente no afectados). Los procesos antitumorales precisos de los cannabinoides no se conocen en profundidad (de la misma forma que no se conocen en profundidad y detalle los procesos de generación tumoral), ya que cada tipo de tumor tiene su propia dinámica bioquímica interna, así como la tiene cada paciente. Sin embargo cada vez se van conociendo más y mejor estos procesos.

Por ejemplo, se sabe que la acción antitumoral de los cannabinoides se debe a diferentes procesos, como por ejemplo, que promueve la estimulación de ceramida (una sustancia proapoptótica), la autofagia (la autodestrucción celular), o la inhibición de la proliferación tumoral (mediante la expresión de proteínas concretas, como la p8). Sin embargo, también existen algunas evidencias que apuntan hacia una acción protumoral de los cannabinoides en determinadas condiciones. Como se ha dicho, cada tumor responde a su propia dinámica bioquímica, por lo que en la actualidad se está investigando para qué dinámicas concretas podría estar contraindicado el uso de cannabinoides. Los investigadores sí están de acuerdo en que la acción antitumoral es superior cuando se combinan diferentes cannabinoides en comparación con cannabinoides aislados. En cualquier caso, ya se ha dado el salto en medicina oncológica de la investigación preclínica a la humana. En 2006 se publicó un estudio en el que se observó en humanos una acción antitumoral en pacientes con glioblastoma (un tipo de cáncer cerebral especialmente agresivo), y en la actual-

idad existen al menos dos ensayos clínicos en marcha en los que se está investigando la acción antitumoral del cannabis en diferentes tipos de cáncer, entre ellos el glioblastoma.

-
- 273 Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. (2012). Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer*. 12(6):436-44.
- 274 Chakravarti B, Ravi J, Ganju RK. (2014). Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. *Oncotarget*. 5(15):5852-72.
- 275 Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. (2015). Cancer. En: In: Pertwee RG (Ed). *Cannabinoids. Handbook of Experimental Pharmacology*. Pp: 626-643.

En suma

- El cáncer una de las principales causas de morbilidad y la principal causa de mortalidad a nivel internacional.
- El cannabis y los cannabinoides se han mostrado eficaces en el tratamiento de algunos síntomas relacionados con el tratamiento de la enfermedad, principalmente sobre las náuseas y los vómitos originados por los tratamientos quimioterápicos.
- El cannabis, al actuar sobre diferentes grupos de síntomas, también permite mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer, aumentando su apetito, reduciendo su ansiedad y depresión y permitiéndoles dormir mejor.
- La combinación de cannabis y opiáceos es de especial importancia en los cuidados paliativos extrahospitalarios en pacientes en los que el cáncer cursa con dolor, ya que permite reducir las dosis de opiáceos y así reducir la eventual mortalidad por sobredosis.
- La investigación preclínica viene arrojando resultados positivos sobre los cannabinoides como agentes antitumorales promoviendo la apoptosis y la autofagia reduciendo la proliferación tumoral, así como actuando en sus mecanismos de propagación.
- Al menos ya hay en preparación dos ensayos clínicos controlados para estudiar las eventuales propiedades antitumorales del cannabis en humanos.

Miscelánea de condiciones clínicas con uso potencial de cannabinoides

Enfermedades de la Piel

Las enfermedades de la piel son muy frecuentes y algunas de ellas revisten gravedad. Sin embargo, a pesar de la importancia de este órgano por las múltiples funciones que cumple, tanto en salud como en enfermedad, no se le suele dar la relevancia que tiene. La piel cumple funciones fundamentales: protección del resto del cuerpo del medio exterior a modo de barrera con permeabilidad selectiva, regulación de la temperatura e hidratación corporales, producción de vitaminas y registro sensorial, entre otras. Pero también se hace presente en la socialización e interacción con los demás.

Es posible encontrar receptores cannabinoides CB1 y CB2 en casi todas las células de la piel y sus anexos (glándulas sebáceas y sudoríparas, folículos pilosos), en sus capas superficiales (epidermis) y profundas (dermis), en los vasos y fibras nerviosas²⁷⁶. Ibrahim et al. en 2005 reportaron que la activación de cada uno de los receptores cannabinoides cumple roles diferentes y complementarios²⁷⁷. La amplia expresión de los receptores cannabinoides en la piel ha sido vinculada a un efecto regulador local en múltiples

funciones fisiológicas que mantienen su homeostasis, a lo que se suma la evidencia de su actividad en condiciones dermatológicas²⁷⁸.

Según la investigación experimental, en condiciones de injuria y estrés, se registra un aumento de los endocannabinoides (anandamida y 2AG) en la piel²⁷⁹, los que, en estas condiciones, cumplirían la función de aliviar el dolor y controlar la inflamación²⁸⁰. Aunque por mecanismos diferentes, los receptores cannabinoides tienen un papel relevante por acción local en el alivio del dolor por inflamación y neuropático: los CB1 de las neuronas sensitivas de la piel por acción directa²⁸¹ y los CB2 liberando β -endorfinas de células de la piel que actúan en los receptores μ -opiáceos (ver nota 2).

Cabe señalar que, al igual que ocurre en otros órganos, sistemas y enfermedades, los endocannabinoides tienen en la piel un efecto bifásico: a bajas concentraciones tienen un efecto y a altas el efecto contrario y esto es aplicable a los exo- y endocannabinoides. Así,

276 Casanova ML, Blázquez C, Martínez-Palacio J, Villanueva C, Fernández-Aceñero MJ, Huffman JW, et al. (2003). Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *The Journal of Clinical Investigation*. 111(1):43-50.

277 Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, Albrecht PJ, Rice FL, Khodorova A, et al. (2005). CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 102(8):3093-3098.

278 Biro T, Toth BL, Haskó G, Paus R, Pacher P. (2009). The Endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. *Trends in Pharmacological Sciences*. 30(8):411-420.

279 Costa B, Bettini I, Petrosino S, Comelli F, Giagnoni G, Di Marzo V. (2010) The dual fatty acid amide hydrolase/TRPV1 blocker, N-arachidonoyl-serotonin, relieves carrageenan-induced inflammation and hyperalgesia in mice. *Pharmacological Research*. 61(6):537-546.

280 Di Marzo V, et al. (2008). Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nature Reviews. Drug Discovery*. 7(5):438-455.

281 Agarwal N, Pacher P, Tegeder I, Amaya F, Constantin CE, Brenner GJ, et al. (2007). Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nature Neuroscience*. 10(7):870-879.

Pucci et al.²⁸² reportan que a bajas dosis los endocannabinoides aumentan la producción de melanocitos (células con pigmento) y la multiplicación de las células, pero a altas dosis tienen un efecto pro-apoptótico, es decir, que acorta su vida programada. Esta respuesta dosis-dependiente puede tener potenciales implicancias terapéuticas, pero también riesgos frente al desconocimiento de esta característica de su acción, pues si no se conocen las dosis que se están usando, se puede estar generando la respuesta opuesta a la deseada.

¿Cuál es la evidencia disponible de los efectos de los cannabinoides en las enfermedades de la piel? Existen estudios preclínicos tanto de enfermedades inflamatorias como tumorales con resultados muy interesantes y prometedores que justifican la realización de ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo. Lamentablemente, la investigación animal y clínica son muy pobres para patologías de la piel con cannabinoides, lo que sumado a la ilegalidad de la planta, una vez más trae como consecuencia que las personas utilicen productos sin control de calidad y desconociendo las concentraciones, con el riesgo ya señalado de estar usando concentraciones de cannabinoides que exacerben su enfermedad.

Dermatitis y prurito

A pesar del efecto inmuno-modulador, antialérgico y anti-inflamatorio de los cannabinoides, las investigaciones son escasas y los resultados de las investigaciones son contradictorios, incluyendo la posibilidad de que los fitocannabinoides puedan causar o exacerbar reacciones alérgicas de la piel²⁸³. En la experiencia clínica de los autores, hemos sido consultados en alguna ocasión por un *rash* cutáneo luego de una aplicación tópica con cremas conteniendo cannabinoides. En ambos casos se trataba de cremas sin una composición identificada y para el alivio de contractura

en un caso y de una tendinitis en el otro. En otros casos de los que hemos tenido noticias de los pacientes que han comprado cremas para tratar dermatitis, nos han referido reacciones alérgicas. Por lo tanto, se recomienda cautela en esta aplicación, a la espera de mayor claridad de cuáles son los cannabinoides que podrían estar indicados.

Cáncer de piel

Como ya se viera en el capítulo 8, los cannabinoides tienen propiedades antitumorales que responden a varios mecanismos de acción. La investigación experimental muestra que las células de los carcinomas de piel en humanos tienen receptores CB1 y CB2²⁸⁴. El tratamiento local en la experimentación animal induce apoptosis y disminución de la formación de vasos lo que afecta su nutrición y propagación²⁸⁵. Sin embargo, al contrario de otros estudios, Hart et al.²⁸⁶ reportan un efecto pro-tumoral del THC en el cáncer de células escamosas, lo que hace suponer una respuesta bimodal: a bajas concentraciones sería pro-tumoral y a altas anti-tumoral. En este sentido, insistimos en la cautela que se debe tener con el uso de estos compuestos hasta contar con estudios clínicos que den cuenta de la seguridad y eficacia.

El melanoma es el cáncer de piel más severo y de peor evolución, con tasas de incidencia y prevalencia en aumento. Su respuesta a la quimioterapia es pobre y con frecuencia da metástasis tempranas. Algunos investigadores han comunicado resultados a nivel preclínico. Blázquez et al.²⁸⁷ en 2006 reportaron que,

282 Pucci M, Pasquariello N, Batista N, Di Tommaso M, Rapino C, Fezza F, et al. (2012). Endocannabinoids stimulate human melanogenesis via type-1 cannabinoid receptor. *The Journal of Biological Chemistry*. 287(19):15446-15478.

283 Watson ES, Murphy JC, Turner, CE. (1983). Allergenic properties of naturally occurring cannabinoids. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 72(8):954-955.

284 Zhao ZG, Li YY, Yan J, Zhao H. (2010). Expression of cannabinoid receptor 2 in squamous cell carcinoma. *Journal of Southern Medical University*. 30(3):593-595.

285 Casanova ML, Blázquez C, Martínez-Palacio J, Villanueva C, Fernández-Aceñero MJ, Huffman JW, et al. (2003). Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *The Journal of Clinical Investigation*. 111(1):43-50.

286 Hart S, Fischer OM, Ullrich A. (2004). Cannabinoids induce cancer cell proliferation via tumor necrosis factor alpha-converting enzyme (TACE/ADAM17)-mediated trans-activation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Research*. 64(6):1943-1950.

287 Blázquez C, Carracedo A, Barrado L, Real PJ, Fernández-Luna JL, Velasco G, et al. (2006). Cannabinoid receptors as novel targets for the treatment of melanoma. *FASEB Journal*. 20(14):2633-5.

tanto in vitro (células de cultivo en laboratorio) como in vivo (en animales) los cannabinoides disminuyen el crecimiento del tumor, la proliferación, la formación de vasos y las metástasis en el melanoma humano.

A nivel clínico, Zutt et al.²⁸⁸ reportan resultados paliativos con la administración de dronabinol vía oral a 7 pacientes con melanoma metastásico (hígado) para los síntomas acompañantes: dolor, pérdida de peso y síntomas derivados de la quimioterapia. Los efectos secundarios (mareos) fueron leves y no requirieron interrupción del tratamiento. Sin embargo, la mejoría no se mantuvo a medida que se iba agravando el cuadro clínico por la evolución de la enfermedad. No hemos encontrado ensayos aleatorizados para estas patologías, por lo que se requiere más evidencia de su potencial acción terapéutica anti-tumoral.

Psoriasis

Es una enfermedad de relativa frecuencia que se manifiesta por la presencia de placas escamosas definidas acompañadas de reacción inflamatoria y prurito, en general de forma localizada en ciertas áreas pero también puede ser extendida. Estas placas son causadas por la excesiva proliferación de las células formadoras de queratina. Los pacientes, además de los síntomas, con frecuencia padecen también el impacto que las lesiones visibles tienen en las relaciones sociales.

Se ha reportado que los cannabinoides THC, CBD y CBC inhiben esa proliferación en células humanas²⁸⁹, coincidiendo con otras investigaciones que además mostraron que este efecto también se verifica en células del folículo piloso e inducen su apoptosis²⁹⁰. Por su propiedad inmuno-moduladora disminuyen de forma potente la respuesta inflamatoria y esto también ha

sido demostrado para THC²⁹¹, CBD²⁹² y CBC²⁹³. Evidencias del mecanismo de acción del CBD regulando la actividad de los linfocitos T *helpers* tipo 1 (Th1) (un tipo de célula inmunitaria), permiten pensar que estos pacientes se podrían beneficiar del uso de este cannabinoide, pues la psoriasis integra el grupo de las enfermedades inflamatorias auto-inmunitarias Th1 dominantes (ver más adelante en 10.4)²⁹⁴.

A pesar de no contar con claras evidencias de la seguridad y eficacia del uso de cannabinoides en todas las enfermedades de la piel, cada vez se ve con más frecuencia el uso de cremas artesanales con cannabinoides de las que no se conoce su composición y si serían las indicadas. Las anécdotas refieren resultados variables: mejoría de las lesiones, reacciones alérgicas locales, ausencia de mejoría. Sin duda, debe avanzarse en la investigación, pues como se ha dicho, un uso inadecuado podría tener consecuencias negativas.

Patologías Oftálmicas

El avance en los tratamientos de las enfermedades oftalmológicas ha traído muchos éxitos y la consecuente devolución de una visión aceptable para los pacientes. Sin embargo, algunas patologías inflamatorias y degenerativas aún requieren de respuestas eficaces y con menores efectos adversos. Discutiremos aquí la potencialidad del cannabis en algunas de estas últimas.

El ojo tiene receptores CB1 y CB2 en distintas estructuras de su anatomía. Su distribución no es igual

- 288 Zutt M, Hänssle H, Emmert S, Neumann C, Kretschmer L. (2006). Dronabinol for supportive therapy in patients with malignant melanoma and liver metastases. *Hautarzt*. 57(5):423-7.
- 289 Wilkinson JD, Williamson EM. (2007). Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis. *Journal of Dermatological Science*. 45(2):87-92
- 290 Telek A, Biro T, Bodo E, Tóth BI, Borbíró I, Kunos G, et al. (2007). Inhibition of human hair follicle growth by endo- and exo-cannabinoids. *FASEB*. 21(13):3534-3541.

- 291 Klein TW, Newton CA, Nakachi N. (2000). Delta 9-tetrahydrocannabinol treatment suppresses immunity and early IFN-gamma, IL-12 receptor beta 2 responses to *Legionella pneumophila* infection. *Journal of Immunology*. 164(12):6461-6466.
- 292 Tubaro A, Giangsperto A, Sosa S, Negri R, Grassi G, Casano S, et al. (2010). Comparative topical anti-inflammatory activity of cannabinoids and cannabivarin. *Fitoterapia*. 81(7):816-819.
- 293 Turner CE, Elshohly MA. (1981). Biological activity of cannabinoids of cannabichromene, its homologs and isomers. *Journal of Clinical Pharmacology*. 21(8-9 Suppl):283S-291S.
- 294 Liu DZ, Hu CM, Huang CH, Wey SP, Jan TR. (2010). Cannabidiol attenuates delayed-type hypersensitivity reactions via suppressing T-cell and macrophage reactivity. *Acta Pharmacologica Sinica*. 31(12):1611-7.

en todos los tejidos, pero la ubicación de algunos de ellos en estructuras involucradas en estas patologías permite comprender sus efectos. Tal es el caso de los receptores CB2 en la malla trabecular, estructura responsable directa del aumento de la presión intraocular en el glaucoma de ángulo abierto. De otra parte, a pesar de la expresión de los receptores en la retina, aún no está clara su implicación en las patologías oculares.

Glaucoma de ángulo abierto

El glaucoma es una de las causas más frecuentes de ceguera en el mundo. Según la OMS representa algo más del 12% de las causas de ceguera total²⁹⁵, estimándose que la padece entre el 1 y el 2% de la población occidental mayor de 40 años. Está relacionada con el envejecimiento y se trata de una afectación del nervio óptico que lleva a una reducción progresiva del campo visual, resultante de la muerte de las células ganglionares de la retina como consecuencia del aumento de la presión intraocular (PIO). Sin tratamiento, determina la pérdida de la visión.

Los tratamientos disponibles son médicos y quirúrgicos y están orientados a descender la PIO, pero no siempre son exitosos o bien tolerados. La PIO depende del equilibrio entre la producción y el drenaje del humor acuoso. Desde hace más de 40 años, distintos autores han reportado el descenso de la PIO relacionado con fumar o ingerir marihuana. Frente a la administración por distintas vías, el descenso de la PIO que se registra es significativo en algunos pacientes y no en otros, por lo que habría pacientes que responden y otros que no. Este descenso tiene una duración de 3 a 4 horas y es dosis-dependiente, habiendo encontrado hallazgos similares distintos investigadores^{296 297}.

El mecanismo de acción no ha sido aún comprendido

totalmente pero probablemente involucra receptores CB1 y CB2 pues ambos se encuentran en las estructuras relacionadas con la producción y excreción del humor acuoso. Distintos investigadores han explorado y propuesto varios mecanismos para explicar el descenso de la PIO con cannabinoides. No obstante, el efecto neuroprotector podría ser un efecto adicional²⁹⁸, pues como se dijo, la causa última del glaucoma es la pérdida de la visión por la muerte de las neuronas ganglionares de la retina²⁹⁹, la cual podría ser prevenida por el efecto antioxidante (actuando en la regulación del glutamato) que ya comentáramos en capítulos anteriores.

Dado que fumar, desde el punto de vista de la salud no es lo recomendado, se han explorado otras vías de administración: tópica, oral y sub-lingual reportándose éxitos variables según los distintos investigadores^{300 301}. Flach³⁰² condujo en California un estudio prospectivo abierto con pacientes de 20 oftalmólogos locales quienes aportaron los pacientes con glaucoma que no respondían al tratamiento convencional. Sólo fueron reclutados 9 pacientes. A la medicación que recibían se les agregó THC oral o marihuana inhalada. Al inicio todos presentaron un descenso de la PIO y se logró alcanzar el objetivo completamente en 4 de los 9 pacientes (44.4%). Sin embargo, los resultados no se sostenían en el tiempo y todos los pacientes dejaron el programa entre el mes 1 y 9. El propio autor señala que no es la metodología apropiada para llegar a conclusiones sobre la eficacia y toxicidad. También seña-

295 <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index6.html>
296 Helper RS, Frank IR. (1971). Marihuana smoking and intraocular pressure. JAMA. 217(10):1392.
297 Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. (2006). Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. Journal of Glaucoma. 15(5):349-53.

298 Crandall J, Matragoon S, Khalifa YM. (2007). Neuroprotective and intraocular pressure-lowering effects of (-) Delta9-tetrahydrocannabinol in a rat model of glaucoma. Ophthalmic Research. 39(2):69-75.
299 Levin LA. (1999). Direct and indirect approaches to neuroprotective therapy of glaucomatous optic neuropathy. Survey of Ophthalmology. 43 (Suppl 1):S98-101.
300 Porcella A, Maxia C, Gessa GL, Pani L. (2001). The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. European Journal of Neuroscience. 13(2):409-12.
301 Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. (2006). Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. Journal of Glaucoma. 15(5):349-53.
302 Flach AJ. (2002). Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in the treatment of end-stage open-angle glaucoma. Transactions of the American Ophthalmological Society. 100:215-22; discussion 222-4.

la que el desarrollo de tolerancia a los efectos es un límite para el beneficio potencial que podrían tener.

Se están explorando formulaciones que permitirían el uso tópico local, que sería la forma ideal de administración pues se evitan los efectos sistémicos con máxima concentración de la dosis en el sitio de acción. No es sencillo de lograr pues como se ha dicho, los cannabinoides son liposolubles y la administración tópica en el ojo requiere que sean preparados hidrosolubles para que puedan ser absorbidos por la córnea, además de que el vehículo oleoso resulta irritante para el ojo. Estas nuevas formulaciones con oligosacáridos macrocíclicos han sido ensayadas por algunos investigadores, los que reportan un descenso exitoso de la PIO^{303 304}.

A la espera de que estas formulaciones estén disponibles en el mercado, sería de particular interés realizar ensayos clínicos con CBD vía oral para evaluar el efecto sobre el componente degenerativo de la malla trabecular.

Maculopatía por envejecimiento

Esta patología se presenta a edades avanzadas y responde a un daño de la mácula por estrés oxidativo. Se ha sugerido que resultaría de la desregulación del sistema endocannabinoide³⁰⁵, en la medida que se ha registrado en humanos (postmortem) un aumento de los niveles de anandamida, pero no de 2AG. Por su parte, Xu y Azuara-Blanco³⁰⁶, encontraron datos que

indican que esta patología podría ser consecuencia de una desregulación en la vía 2AG/CB1. Dadas las propiedades antioxidantes y anti-inflamatorias de los cannabinoides, estos autores sugieren que, ya sean aquéllos sintéticos o fitocannabinoides, tendrían un uso potencial modulando el sistema endocannabinoide en la maculopatía por envejecimiento y de este modo se protegerían las estructuras involucradas de la muerte celular por estrés oxidativo.

Patología Ósea: Osteoporosis

Ha sido determinado que la remodelación del hueso es la consecuencia de un proceso continuo que se da a lo largo de la vida consistente en la reabsorción de la matriz mineral extracelular ósea por los osteoclastos (células que “destruyen” hueso) y la formación de nueva matriz por los osteoblastos (células formadoras de nuevo hueso)³⁰⁷. Este proceso determina la masa ósea (cantidad de hueso mineralizado), principal responsable de conferirle fuerza al hueso. Con el avance de la edad se da una pérdida de esa matriz, lo que se conoce como osteoporosis. Es una condición clínica frecuente y si bien la forma más conocida es la que se presenta sobre todo en mujeres postmenopáusicas, la osteoporosis puede acompañar además otros cuadros clínicos como la enfermedad celíaca, la insuficiencia renal, déficit de vitamina D y calcio, entre otras. La debilidad ósea aumenta el riesgo de fracturas. La osteoporosis constituye entonces una enfermedad de la remodelación ósea.

Al igual que otros órganos y sistemas del cuerpo humano, el esqueleto tiene representación del sistema endocannabinoide. Sus células producen anandamida y 2AG. Tam et al.³⁰⁸ han determinado que las concentraciones de cannabinoides endógenos en el hueso son similares a las encontradas en el cerebro, y estos y otros investigadores han comprobado la existencia de

303 Green KE, Kearse CE. (2000). Ocular penetration of topical delta9-tetrahydrocannabinol from rabbit corneal or cul-de-sac applications site. *Current Eye Research*. 21(1):566-70

304 Laine K, Järvinen K, Mechoulam R, Breuer A, Järvinen T. (2002). Comparison of the enzymatic stability and intraocular pressure effects of 2-arachidonylethanolamide and noladin ether, a novel putative endocannabinoid. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 43(10):3216-22.

305 Matías L, Wang JW, Moriello AS, Nieves A, Woodward DF, Di Marzo V. (2006). Changes in Endocannabinoid and palmitoylethanolamide levels in eye tissues of patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 75(6):413-418.

306 Xu H, Azuara-Blanco A. (2014). Phytocannabinoids in Degenerative and Inflammatory Retinal Diseases: Glaucoma, Age-Related Macular Degeneration, Diabetic Retinopathy, and Uveoretinitis. En: Pertwee R. (ed.). *Handbook of Cannabis*. Oxford University Press. 1st Ed. 600-618 pp.

307 Parfitt AM. (1982). The coupling of bone formation to bone resorption: a critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis. *Metabolic Bone Diseases and Related Research*. 4(1):1-6.

308 Tam J, Trembovler V, Di Marzo V, Petrosino S, Leo G, Alexandrovich A, et al. (2008). The cannabinoid CB1 receptor regulates bone formation by modulating adrenergic signaling. *FASEB J*. 22(1):285-94.

receptores CB1 y CB2 en los distintos tipos celulares del hueso y en las terminales nerviosas, así como han establecido su participación en el proceso de remodelación ósea³⁰⁹⁻³¹⁰. A partir de los hallazgos de distintos investigadores³¹¹⁻³¹², puede comprenderse que el papel más importante de los receptores CB2 sería el mantenimiento del balance de la remodelación ósea.

La importancia de estos receptores en la osteoporosis cobra aún más relevancia, luego de que se demostrara que esta enfermedad tiene un factor de riesgo genético. Estudios realizados en distintas poblaciones de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis: caucásicas³¹³, japonesas³¹⁴ y chinas³¹⁵, evidenciaron que este riesgo está vinculado al locus CNR2 del gen 1p36, una región del genoma humano (código genético) vinculada a la densidad mineral ósea y a la osteoporosis (Devoto 2001). Habría ciertos polimorfismos (variaciones genéticas) con mayor riesgo para esta enfermedad. Cuando se estudió la codificación del CB2 en el genoma de estas mujeres se objetivó que dos variantes genéticas del CB2 eran más frecuentes en mujeres con osteoporosis que en la población sana.

De acuerdo a lo visto sobre la función de los receptores CB2 en la remodelación de la matriz ósea, aquellos

compuestos cannabinoides que se ligan selectivamente a estos receptores representan una posibilidad de prevenir y tratar la pérdida ósea, evitándose al mismo tiempo los efectos psicotrópicos, como lo muestran los estudios preclínicos en modelos animales que reproducen la menopausia³¹⁶. Según Bab³¹⁷, las diferencias en la magnitud de la respuesta formadora de hueso en distintos estudios, podrían explicarse por los distintos modelos utilizados: cuando es preventivo, el cannabinoide es administrado inmediatamente tras la castración y en el modelo de recuperación de hueso, el cannabinoide se administra 6 semanas después cuando el proceso de reabsorción está instalado, por lo que la respuesta anabólica (formadora) sería más intensa.

El cannabinoide sintético HU-308 de administración oral, desarrollado en la Universidad Hebrea de Jerusalén, es un agonista CB2 específico sin efectos psicoactivos que no está fiscalizado en USA. En función de los hallazgos y por su característica de ser selectivo, podría ser de utilidad en el tratamiento de la osteoporosis.

Enfermedades inflamatorias autoinmunes

El sistema endocannabinoide tiene implicación fundamental en la modulación del sistema inmunológico por medio de complejos mecanismos. Se han encontrado ambos tipos de receptores cannabinoides, pero a franco predominio de los CB2, en prácticamente todas las células involucradas en la respuesta inmunológica.

Como ya se ha dicho, al menos varios de los fitocannabinoides como el THC, CBD y CBN tienen propiedades inmuno-moduladoras. Las vías y mecanismos de acción son complejos y no todos actúan por la misma vía y con iguales efectos.

309 Tam J, Ofek O, Fride E, Ledent C, Gabet Y, Müller R, et al. (2006). Involvement of neuronal cannabinoid receptor CB1 in regulation of bone mass and bone remodeling. *Molecular Pharmacology*. 70(3):786-92.

310 Rossi F, Bellini G, Luongo L, Mancusi S, Torella M, Tortora C, et al. (2013). The 17- β -oestradiol inhibits osteoclast activity by increasing the cannabinoid CB2 receptor expression. *Pharmacology Research*. 68(1):7-15.

311 Ofek O, Karsak M, Leclerc N, Fogel M, Frenkel B, Wright K, et al. (2006). Peripheral cannabinoid receptor CB2, regulates bone mass. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 103(3):696-701.

312 Sophocleous A, Landao-Bassonga E, Van't Hof RJ, Idris AI, Ralston SH. (2011). The type 2 cannabinoid receptor regulates bone mass and ovariectomy-induced bone loss by affecting osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology*. 152(6):2141-9.

313 Karsak M, Cohen-Solal M, Freudenberg J, et al. (2005). Cannabinoid receptor type 2 gene is associated with human osteoporosis. *Human Molecular Genetics*. 14(22):3389-3396.

314 Yamada Y, Ando F, Shimokata H. (2007). Association of candidate gene polymorphisms with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. *Bone*. 41(5):791-801.

315 Huang QY, Li GH, Kung AW. (2009). Multiple osteoporosis susceptibility genes on chromosome 1p36 in Chinese. *Bone*. 44(5):984-988.

316 Bab I, Ofek O, Tam J, Rehnelt J, Zimmer A. (2008). Endocannabinoids and the regulation of bone metabolism. *Journal of Neuroendocrinology*. 20 (Suppl 1):69-74.

317 Bab I. (2014). Bone as a Target for Cannabinoid Therapy. En: Pertwee R. (ed.). *Handbook of Cannabis*. Oxford University Press. 1st Ed. Pp. 619-625.

Al presente, y según los distintos estudios preclínicos disponibles, el CBD tiene demostradas propiedades en la modulación de respuestas inmunológicas^{318 319 320 321} que le confieren un efecto antiinflamatorio con potencial uso terapéutico para el tratamiento de las patologías de base inmunitaria. Si bien su acción implica varios mecanismos entre los que se incluyen la supresión de la activación o reactividad de las células inmunitarias T y los macrófagos, un mecanismo también relevante es la atenuación del estrés oxidativo e infiltración celular, como ya se viera en otros capítulos.

Frente a cualquier injuria, el organismo reacciona con una respuesta inflamatoria cuyo objetivo es restringir el área en sufrimiento, controlar y eliminar lo que genera el daño, para dar paso a la posterior reparación de los tejidos. A veces, no resulta así y entonces por distintas causas el proceso no se detiene o bien se repite por empujes, constituyéndose una enfermedad inflamatoria crónica de base inmunitaria que resulta de una respuesta exuberante del sistema inmunitario. Es esa respuesta inflamatoria la responsable del daño y los síntomas y signos. A estas enfermedades se las conoce como enfermedades autoinmunes, pues el organismo reacciona contra sí mismo. Dentro de este grupo se encuentra la Artritis Reumatoide, el Lupus Eritematoso Sistémico, la Enfermedad de Crohn, la Tiroiditis de Hashimoto, la Psoriasis y la Esclerodermia. Algunas de ellas están focalizadas a un órgano, mientras que otras atacan tejidos que se encuentran en todo el organismo y por eso se llaman sistémicas.

Históricamente, el cannabis ha sido utilizado para aliviar los síntomas de la Artritis Reumatoide (AR). En

el año 2005, Ware³²² et al. publicaron los resultados de una encuesta nacional del Reino Unido realizada entre 1998 y 2002 en la que preguntaban a los pacientes sobre uso de cannabis. De los 2969 cuestionarios contestados, el 25% de la muestra reportó uso de cannabis medicinal para distintas condiciones clínicas como dolor crónico, esclerosis múltiple, depresión, neuropatías, y el 25% de estos usos era para la artritis.

Actualmente se cuentan con algunas evidencias que justifican y permiten comprender por qué las personas con AR apelan a su uso. La evidencia preclínica y clínica reciente de distintos investigadores sugiere que la activación de receptores CB1 induce respuestas proinflamatorias en células inmunitarias^{323 324 325}, mecanismo que está en la base de algunas enfermedades como la diabetes. Para estudiar los efectos y mecanismos de acción de los cannabinoides en estas enfermedades se han desarrollado modelos animales^{326 327 328 329 330}. Por ejemplo, para la artritis reumatoide se desarrolló un modelo experimental murino en el que,

318 McCoy KL, Gainey D, Cabral GA. (1995). Delta9-THC modulates antigen processing by macrophages. *J Pharmacol Exp Ther.* 273(3):1216-23.

319 Kaplan BL, Springs AE, Kaminski NE. (2008). The profile of immune modulation by cannabidiol (CBD) involves deregulation of nuclear factor of activated T cells (NFAT). *Biochemical Pharmacology.* 76(6): 726–37.

320 Klein TW, Newton C, Larsen K, Lu L, Perkins I, Nong L, et al. (2003). The cannabinoid system and immune modulation. *Journal of Leukocyte Biology.* 74 (4):486–96.

321 Weiss L, Zeira M, Reich S, Slavin S, Raz I, Mechoulam R, et al. (2008). Cannabidiol arrests onset of autoimmune diabetes in NOD mice. *Neuropharmacology.* 54(1):244-9.

322 Ware MA, Adams H, Guy GW. (2005). The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey. *International Journal of Clinical Practise.* 59(3):291-5.

323 Han KH, Lim S, Ryu J, Lee CW, Kim Y, Kang JH, et al. (2009). CB1 and CB2 cannabinoid receptors differentially regulate the production of reactive oxygen species by macrophages. *Cardiovascular Research.*

324 Marquart S, Zerr P, Akhmetshina A, Palumbo K, Reich N, Tomcik M, et al. (2010). Inactivation of the cannabinoid receptor CB1 prevents leukocyte infiltration and experimental fibrosis. *Arthritis Rheumatism.* 66(11):3467-3476.

325 Jourdan T, Godlewski G, Cinar R, Bertola A, Szanda G, Liu J, et al. (2013). Activation of the Nlrp3 inflammasome in infiltrating macrophages by endocannabinoids mediates beta cell loss in type 2 diabetes. *Nature Medicine.* 19(9):1132-40.

326 McCoy KL, Gainey D, Cabral GA. (1995). Delta9-THC modulates antigen processing by macrophages. *J Pharmacol Exp Ther.* 273(3):1216-23.

327 Yuan M, Kiertscher SM, Cheng Q, Zoumalan R, Tashkin R, Tashkin DP, et al. (2002). Delta 9-tetrahydrocannabinol regulates Th1/Th2 cytokine balance in activated human T cells. *Journal of Neuroimmunology.* 133(1-2):124-31.

328 Wu HY, Chu RM, Wang CC, Lee CY, Lin SH, Jan TR. (2008). Cannabidiol-induced apoptosis in primary lymphocytes is associated with oxidative stress-dependent activation of caspase-8. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 226(3):260-70.

329 Kaplan BL, Springs AE, Kaminski NE. The profile of immune modulation by cannabidiol (CBD) involves deregulation of nuclear factor of activated T cells (NFAT). *Biochemical Pharmacology.* 76(6):726–37.

330 Weiss L, Zeira M, Reich S, Har-Noy M, Mechoulam R, Slavin S, et al. (2006). Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity.* 39(2):143-51.

luego de desarrollados los síntomas se administraba CBD por vía oral o peritoneal. También se desarrolló un modelo bovino. Los autores reportaron que en ambos el tratamiento fue eficaz en la detención de la progresión de la artritis con mejoría de los síntomas y concluyeron que, en función de los datos registrados para distintos mediadores de la respuesta inflamatoria, el CBD, a través de la combinación de sus acciones inmunosupresora y anti-inflamatoria tiene un efecto anti-artrítico potente en el modelo estudiado³³¹. Otro estudio experimental evidenció el efecto de los cannabinoides, en este caso un cannabinoide sintético no psicotrópico, el ácido ajulémico (AjA), en el bloqueo de la acción de uno de los mediadores del daño en la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. Este estudio demostró la prevención del daño de las articulaciones en la artritis. Los autores concluyen que el ácido ajulémico, podría ser un agente antiinflamatorio potente y seguro para el tratamiento de estas enfermedades³³².

En 2006 Blake³³³ y colaboradores hicieron un ensayo clínico aleatorizado doble-ciego controlado con placebo en el Royal National Hospital for Rheumatic Diseases del Reino Unido para evaluar la eficacia de medicamentos en base a cannabis en el tratamiento del dolor de la AR, en este caso Sativex (2.7 mg de THC y 2.5 mg CBD). A 58 pacientes con diagnóstico de AR activa en los que no se había logrado un adecuado control con la medicación convencional se los aleatorizó en dos grupos: 31 recibirían Sativex y 27 placebo. Se los estabilizó durante los 3 meses previos en un régimen de anti-inflamatorios no esteroideos y prednisolona (un corticoide). Durante 5 semanas les administraron dosis progresivas del spray en la muco-

sa bucal en la noche comenzando con dosis muy bajas hasta alcanzar la dosis adecuada para cada paciente, la que se mantuvo luego por 3 semanas. Por la mañana siguiente se realizaban las mediciones con distintas escalas a estos efectos, evaluando dolor al movimiento, dolor de reposo, rigidez matinal y calidad del sueño. Todos los síntomas evaluados demostraron una mejoría estadísticamente significativa con respecto al grupo placebo. En el grupo con medicación activa no se registraron efectos adversos (solo de entidad leve a moderada) ni abandonos del tratamiento. Los autores concluyeron que los resultados en cuanto al efecto analgésico son satisfactorios y prometedores a pesar de las pequeñas diferencias, con buena tolerancia general, por lo que recomiendan nuevos estudios clínicos con revisión de las dosis, formulación del producto y grupos de pacientes más grandes. También sugieren los mecanismos de acción para cada síntoma de la enfermedad evaluado: dolor al movimiento por acción periférica, dolor de reposo por acción central, actividad inflamatoria por influencia en el sistema inmunológico. También estiman que la ausencia de efecto en el dolor matinal pueda deberse a que en la línea base del estudio el rango de este síntoma era muy bajo.

Estos hallazgos clínicos son consistentes con los estudios experimentales antes mencionados que identifican distintos mecanismos de acción del Δ^9 -THC y del CBD. Con respecto al CBD el estudio de Liu et al.³³⁴ de 2010 muestra su acción tanto en la respuesta inmunológica humoral (anticuerpos) como celular (linfocitos). Los autores señalan que dado que se demuestra su acción sobre las células Th1 (linfocitos *helper* tipo 1) pero en principio no sobre los Th2, el CBD podría ser un agente terapéutico potencial para el manejo de enfermedades autoinmunes Th1 dominantes como es la AR.

Esto no obsta para que el efecto analgésico y anti-inflamatorio y por otros mecanismos de acción del CBD y del Δ^9 -THC ambos puedan aportar otros beneficios al tratamiento de otras enfermedades inflamato-

331 Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreakos E, Mechoulam R, et al. (2000). The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 97(17): 9561-6.

332 Parker J, Atez F, Rossetti RG, Skulas A, Patel R, Zurier RB. (2008). Suppression of human macrophage interleukin-6 by a nonpsychoactive cannabinoid acid. *Rheumatology International*. 28(7):631-5.

333 Blake DR, Robson P, Ho M, Jubbs RW, McCabe CS. (2006). Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 45(1):50-2.

334 Liu DZ, Hu CM, Huang CH, Wey SP, Jan TR. (2010). Cannabidiol attenuates delayed-type hypersensitivity reactions via suppressing T-cell and macrophage reactivity. *Acta Pharmacologica Sinica*. 31(12):1611-7.

rias autoinmunes que no sean Th1 dominantes que cursen con dolor e inflamación. En este sentido, la reciente revisión de KP Hill³³⁵ de 2015 concluye que algunas condiciones clínicas como las náuseas y la estimulación del apetito (indicación aprobada por la FDA para dronabinol y nabilona), dolor crónico, dolor neuropático y espasticidad asociada a esclerosis múltiple, cuentan con evidencia clínica de alta calidad y que los médicos deberán hacer las evaluaciones para determinar la pertinencia del uso de cannabis para cada paciente incluyendo la evaluación de la relación costo-beneficio.

335 Hill KP. (2015). Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. JAMA. 313(24):2474-83.

En suma

- Hay toda una serie de enfermedades que son susceptibles de tratar con cannabis entre las que se encuentran las enfermedades de la piel, un órgano al que no se le suele dar la importancia que tiene. Casi todas las células de la piel y sus anexos contienen receptores cannabinoides.
- Igual que ocurre para otras condiciones médicas, el cannabis se comporta de forma bimodal: dosis altas pueden comportarse de manera opuesta a dosis bajas. Esto puede estar ocurriendo también en el tratamiento de cáncer de piel, por lo que se requiere precaución al utilizar el cannabis en esta condición médica.
- Enfermedades como la psoriasis, que son enfermedades inflamatorias auto-inmunes Th1 dominante se han mostrado susceptibles de ser tratadas con cannabinoides.
- El glaucoma es una de las enfermedades de las que más pronto se tuvo conocimiento que podría ser tratada con cannabinoides. Hoy día otras enfermedades que cursan con neuropatía, tales como la maculopatía por envejecimiento también, así como otras enfermedades autoinmunes Th1 dominante están respondiendo al tratamiento con cannabinoides. Ello puede ser debido a la acción antiinflamatoria de los receptores CB2.

Conclusiones

Los cannabinoides en general tienen muchas propiedades terapéuticas probadas por la investigación preclínica (anti-inflamatorias, neuroprotectoras, antioxidantes, analgésicas, antieméticas, moduladoras de procesos fisiológicos y metabólicos, apoptósicas, y ansiolíticas, entre otras). Sin embargo, no todas las patologías potencialmente tratables con cannabinoides cuentan con el mismo nivel y calidad de evidencia clínica para su prescripción por lo que mucho queda por hacer y saber.

A pesar de esta realidad, algunas de las condiciones clínicas que entendemos ya cuentan con evidencia suficiente para regular un acceso seguro y controlado, ya sea para paliar síntomas o incidir en el curso de la enfermedad son en primera instancia:

- a) La Esclerosis Múltiple
- b) La Epilepsia refractaria al tratamiento
- c) Las enfermedades inflamatorias crónicas del aparato digestivo (Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa Crónica)
- d) Las náuseas, vómitos y anorexia-caquexia en el contexto de enfermedades graves
- e) El acompañamiento de la quimioterapia en tratamientos de cáncer
- f) El tratamiento de reducción de daños en dependientes de drogas
- g) El Dolor crónico, neuropático y relacionado con cáncer
- h) Estadios terminales de distintas patologías

Otras patologías con uso potencial frente a la falta de respuesta al tratamiento convencional son:

- i) Otras enfermedades neurodegenerativas como la Esclerosis Lateral Amiotrófica, el Parkinson o el Huntington
- j) El Síndrome de Tourette

- k) La Artritis Reumatoide (actividad de la enfermedad)
- l) El Glaucoma de ángulo abierto
- m) La Psoriasis
- n) La Osteoporosis
- o) La Psicosis

Por su potencial terapéutico, la posibilidad de que sean tratamientos de menor costo, así como porque en varias patologías se comportan como compuestos multipropósito (lo que el mundo científico está procurando encontrar para enfermedades que requieren de muchos medicamentos para atender los distintos procesos involucrados), es fundamental avanzar en la investigación clínica de los usos médicos del cannabis y los cannabinoides con protocolos diseñados adecuadamente y respetando los principios éticos de la investigación en humanos. Para que sea posible, es imprescindible que los gobiernos se involucren promoviendo, facilitando y financiando la investigación. Para esto no se requiere de modificaciones de las leyes vigentes pues la mayoría ellas en los países ya consideran esta posibilidad, y tampoco contraviene las convenciones internacionales de drogas pues éstas también habilitan a la investigación y los usos médicos. No todos los cannabinoides son de indicación para todas las patologías, pudiendo incluso ser unos de acción favorable y otros perjudicial para la misma enfermedad, con los riesgos que esto conlleva.

Desde la perspectiva de la Salud Pública se hace necesario disponer de cannabis de grado médico producido según las normas de buenas prácticas de producción y manufactura en distintas formulaciones que respondan a las diferentes vías de administración requeridas así como de cannabinoides aislados de producción farmacéutica que estén en condiciones legales de comercialización. Esto debido a que la población en sufrimiento ya está apelando a su uso, sea fumando cannabis o ingiriendo extractos de administración

oral sin control de calidad ni composición conocida, poniéndose en un riesgo que no depende estrictamente de los potenciales efectos adversos del cannabis sino de un mercado no regulado para el uso medicinal. A esto se suma la existencia de interacciones con otros compuestos y las vulnerabilidades individuales que inciden en la efectividad del tratamiento.

Existen formas no dañinas para los pulmones de utilizar cannabis medicinal, como, por ejemplo, vaporizadores. Por ello, igualmente se deberá considerar disponibilidad en el mercado de los dispositivos requeridos para algunas formas de administración como vaporizadores de uso médico o individual. Por las mismas razones, mientras se aguarda por la reglamentación del uso médico, sería conveniente facilitar de forma ágil y segura el acceso al cannabis para usos compasivos.

Es necesario formar al cuerpo médico para que accediendo a información rigurosa en la materia, se capacite para prescribir, hacer las indicaciones pertinentes, brindar información calificada en vistas a educar a los pacientes y tomar un consentimiento informado correcto, evaluar resultados e identificar los potenciales efectos adversos, tal como debe hacerse con todos los productos disponibles en la farmacopea. Lo anterior para que los médicos puedan acompañar a los pacientes a preservar su vida y calidad de vida así como a ofrecer alternativas en situaciones que no tienen respuesta de la medicina convencional.

Continuar el debate sobre la regulación lícita del cannabis con fines informativos, evitando centrarlo en aspectos estrictamente médicos, es imperante. Los costos de la prohibición trascienden con mucho sus efectos no deseados y se pagan con vidas, enfermedad, aumento de la criminalidad y desestabilización de las democracias. No siempre es posible lograr consensos pero sí implementar políticas públicas informadas y acordes a la necesidad de los pueblos si se dispone de una voluntad política ética orientada hacia el Bien Común.

“¿Marihuana como medicina? Usos médicos y terapéuticos del cannabis y los cannabinoides”

es la más reciente contribución de México Unido contra la Delincuencia al debate sobre cannabis medicinal que describe la evidencia científica disponible respecto al cannabis y distintos padecimientos como las enfermedades neurológicas, las enfermedades y síntomas del aparato digestivo y del estado nutricional, las adicciones y los problemas de salud mental, el cáncer y los cuidados paliativos, las enfermedades de la piel, los ojos y otros padecimientos autoinmunes.

Se trata de uno de los recursos de divulgación más acabados en México e Iberoamérica y como tal, tiene como objetivo proveer las respuestas médico-científicas necesarias para informar a la opinión pública y procurar que las y los tomadores de decisión definan sus posiciones y promuevan políticas alternativas basándose en el conocimiento científico disponible.



México Unido contra la Delincuencia, A.C.
Todos los Derechos Reservados