

TRABAJO FIN DE GRADO



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

**Cannabis sp. Ventajas e inconvenientes
de su uso terapéutico.**

Autor: Inés Orejana Martín

Tutor: María Teresa Ortega Hernández -

Agero Convocatoria: Febrero 2018

RESUMEN

El proyecto de la legalización de la marihuana medicinal es, en este tiempo, una cuestión de enorme trascendencia y que demanda ser atendida. Para ello, se exige conocer fundamentos del cannabis tales como botánica, farmacología (farmacocinética y farmacodinamia), aplicaciones terapéuticas y secuelas biológicas que permitan concienciar del estado actual científico y legislativo, para así proyectar el recorrido a acometer.

La situación es que, el cannabis medicinal no es, en la actualidad, aprobado para su administración terapéutica. La falta de evidencia probada y sus efectos nocivos que, aunque no letales, son en exceso limitantes, conducen a acrecentar la controversia para su legalización y apuntan a concluir la necesidad de más estudios por un lado, y el apremio de dirigirlos hacia los componentes activos aislados de la especie, por el otro. Se cuestiona así, la necesidad de emplear la planta completa, pues sus componentes aislados, estrictamente dosificados, resultan eficaces disminuyendo los efectos adversos y evitando la posibilidad de conductas adictivas, patológicas, limitantes y peligrosas para la sociedad.

Palabras clave: “*Cannabis sp.*”, “marihuana”, “cannabis medicinal”, “marihuana medicinal”, “cannabinoides”, “terapia con cannabinoides”, “THC”, “CBD”.

ABSTRACT.

The project of legalizing medical marijuana is currently an issue of enormous significance and it demands to be dealt with. Hence it is required to be aware of the basics of cannabis, which encompasses botany, pharmacology (pharmacokinetics and pharmacodynamics), therapeutic applications and biological effects. Such knowledge allows us to raise awareness of the current scientific and legislative state and to project a route to undertake regarding this matter.

The situation is that nowadays, medical cannabis has not yet been approved for its therapeutic administration. Both, the lack of proved evidence and its harmful consequences –which, though not lethal, have strong adverse health effects-, increase the controversy for its legalization. This is the reason why more studies are needed on this matter, and it would be especially interesting if they focused on the isolated active components of the species. Thus, the need to use the entire plant is excluded, for some of its specific compounds can be equally effective and the consequence would be a decrease of its adverse effects and the eradication of possible addictive, pathological, limiting or other unsafe behaviors.

Key words: “*Cannabis sp.*”, “marijuana”, “medical cannabis”, “medical marijuana”, “cannabinoids”, “cannabinoid therapies”, “THC”, “CBD”.

1. INTRODUCCIÓN

El cannabis (también conocido como marihuana, hierba, ganja, “marijuana”, “weed”, “pot”, “Grass”, “bud”, “Mary Jane” y otras diversas denominaciones como “hemp” o “Indian hemp”) es hoy, una de las sustancias de abuso más comúnmente consumidas a nivel mundial⁽¹⁾. “Cannabis” es un término que se emplea, tanto para designar la propia planta *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae) y sus variedades (*C. sativa* var. *sativa*, *C. sativa* var. *indica* y *C. sativa* var. *ruderalis*); como para referirse a las distintas preparaciones de las mismas.

Dentro de este amplio concepto, se utiliza el término “marihuana medicinal”, para hacer referencia al uso de toda la planta de marihuana, sin procesar, o de sus extractos básicos, en el tratamiento de síntomas de algunas enfermedades.

En esta línea y en los últimos años, numerosas informaciones han apoyado y apostado por el potencial terapéutico de los derivados purificados del cannabis, así como de la propia planta completa⁽²⁾. En particular, por componentes presentes en el mismo, tales como Δ^9 - tetrahidrocannabinol (o THC) y cannabidiol (o CBD), principios activos más abundantes en las plantas de cannabis y cuyo beneficioso papel en diversas patologías se está demostrando científicamente.

Aunque esta planta procede en su origen de Asia (India, Bangladesh y Pakistán), hoy es cultivada a nivel mundial. En algunos países se permite un cultivo limitado, por ejemplo, República de Sudáfrica, Libia y algunos estados de Estados Unidos, para uso medicinal o incluso recreativo; mientras que en otros de clima templado (Europa del Este) se admite la plantación de grandes cantidades de cáñamo de variedades con muy bajo contenido de cannabinoides activos, para aprovechar las fibras del tallo y las semillas⁽³⁾.

La droga, que no figura en la Real Farmacopea Europea, corresponde a las sumidades enteras, principalmente inflorescencias femeninas, desecadas. Tiene un sabor ligeramente amargo⁽³⁾. Como droga de abuso, se conocen principalmente tres tipos de presentaciones, todos ellos englobados en el término cannabis:

1. El cáñamo índico, la marihuana o “ganja” de la *Indian Pharmacopoeia* (1955); se establece que ha de contener «no más del 10% de sus frutos, grandes fragmentos de



Imagen 1. Lámina de *Cannabis sativa* L.
Disponibile en: <https://www.cannabis-med.org/?lng=es>

hojas y tallos mayores de 3 mm». Se presenta aglutinado en masas aplanadas, de color verde mate o castaño verdoso con posibles frutos dispersos entre la droga (de tipo aquenio, conocidos como cañamones). Los tallos delgados, surcados longitudinalmente, poseen brácteas estipuladas, simples o lobuladas. Éstas, abrazan las bractéolas, que son simples e incluyen a las flores pistiladas. El perigonio que rodea la parte inferior del ovario y los dos estigmas pardo-rojizos son visibles a la lupa. También se encuentran abundantes pelos cónicos, curvados, unicelulares, muchos de los cuales contienen cristolitos de carbonato cálcico en sus bases ensanchadas. Especialmente en las bractéolas, son abundantes cristales arracimados de oxalato cálcico. Este es el “ganja aplastado” o “de Bombay”, que fue en otro tiempo oficial en muchas farmacopeas. Existe, por otro lado, el “ganja redondo” o “de Bengala”, que se prepara enrollando en las manos, las terminales marchitas⁽³⁾.

2. “Bhang” (indostánico) o “Hashich” (árabe), sin equivalente europeo, se compone de las hojas mayores y ramas pequeñas de plantas, tanto masculinas como femeninas. Las hojas inferiores de la planta, digitadas, se encuentran rara vez en esta preparación que es de menor potencia que el ganja⁽³⁾.
3. “Charas” o “Churrus”, es la resina bruta, en Europa, conocida como hachís, secretada por los tricomas y pelos glandulosos del tallo (cuya cabeza está compuesta generalmente por ocho células y el pedicelo puede ser pluri o unicelular). Se obtiene frotando los tallos entre las manos, separándose por raspado. No es pegajosa, sino dura y quebradiza. Su olor, que es marcado en la droga fresca, es en seco, tenue⁽³⁾. Esta preparación es la que contiene la mayor cantidad de compuestos activos del cannabis, y por ello, es la que se viene utilizando mayoritariamente en fines tanto médicos como recreativos⁽⁴⁾.

La composición química del cannabis es muy compleja especialmente si se tiene en cuenta la existencia de un gran número de ecotipos diferentes, entre los cuales puede existir una gran variabilidad en cuanto a la presencia y concentración de cannabinoides, que puede afectar lógicamente a su actividad farmacológica⁽³⁾. A pesar de que la química orgánica experimentara un potente desarrollo a comienzos del siglo XIX, con el aislamiento de numerosas sustancias presentes en la naturaleza, que permitieron explicar efectos farmacológicos que plantas en estudio ejercían; no fue hasta 1964, cuando se produjo el aislamiento del primer compuesto de *Cannabis sativa* ⁽⁵⁾; Δ^9 – tetrahidrocannabinol (o THC), primer cannabinoide descubierto y estudiado y, además, bien conocido por sus efectos psicotrópicos⁽²⁾. Su descubrimiento daría lugar con

posterioridad a la descripción de sus dianas farmacológicas, los receptores cannabinoides, y de sus ligandos endógenos, los endocannabinoides. Asimismo, han sido modelo estructural para la síntesis de compuestos químicos con actividad sobre el SNC, denominados cannabinoides sintéticos.

De los cannabinoides naturales o fitocannabinoides los principales son: Δ^9 – tetrahidrocannabinol (Δ^9 – THC o THC), de mayor potencia psicoactiva y, por tanto, el de mayor relevancia farmacológica y toxicológica. De sus cuatro posibles isómeros, sólo uno, (-)-trans-isómero, conocido como dronabinol, está presente de forma natural en la planta, pero se obtiene por síntesis. Su metabolito psicotrópico más importante es 11-OH- Δ^9 -THC, con similar espectro de acción y perfil cinético que su molécula madre (trascendental en casos de ingestión, no tanto en inhalación), y el no psicotrópico, 11-nor-9-carboxi-THC⁽⁵⁾. De modo general, el THC logra aumentar el apetito y reducir las náuseas, así como, consigue reducir el dolor, la inflamación (hinchazón y enrojecimiento) y los problemas de control muscular. Es el principal cannabinoide involucrado en producir euforia (“high”, subidón, “volar”), sensación placentera y de bienestar, resultado de los efectos inhibidores neuronales y activación del sistema de recompensa. Principal fenómeno que la convierte en droga de abuso.

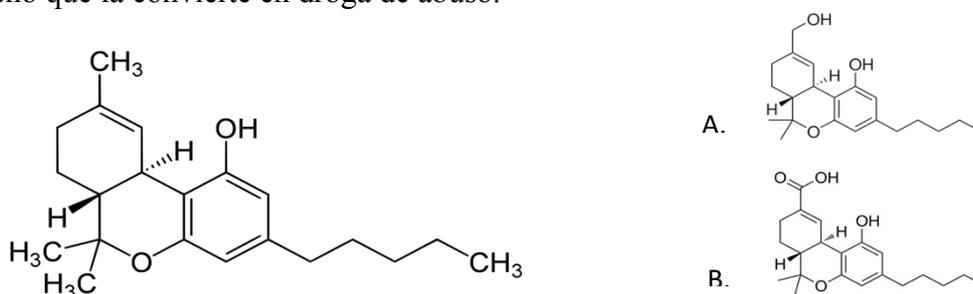


Imagen II. Estructura química de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y sus metabolitos, A (11-OH- Δ^9 -THC) y B (11-nor-9-carboxi- Δ^9 -THC).

Fuente: Elaboración propia (programa:ChemSketch)

El cannabidiol (CBD) es el segundo componente mayoritario en la planta, con menor afinidad por los receptores cannabinoides que el THC, por lo que en su presencia, contrarresta efectos adversos del THC (afección del sistema nervioso central, la función motora, la memoria o la temperatura del cuerpo⁽²⁾). Promueve actividad antiinflamatoria, relajante muscular, ansiolítica, neuroprotectora, antiepiléptica y antipsicótica⁽⁶⁾, estas últimas (con implicación en sistema nervioso) por mecanismos farmacológicos no bien conocidos y en

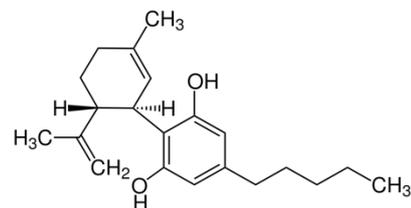


Imagen III. Estructura química de Cannabidiol (CBD)

Fuente: Elaboración propia (programa:ChemSketch)

estudio, implicando dianas diferentes a los receptores cannabinoides, como GPR3 y GPR6⁽⁷⁾.

Otros cannabinoides también presentes en la planta y de menor consideración, pero con posibles efectos en el organismo y aplicaciones terapéuticas son: cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC)⁽⁵⁾, cannabidivarina (CBDV), tetrahidrocannabivarin (THCV)⁽²⁾, Δ^8 - tetrahidrocannabinol (Δ^8 - THC), cannabiciolol (CBL), monometiléter del cannabigerol (CBGM), cannabielsoina (CBE), cannabiodiol (CBND - análogo aromático de CBD -), cannabitriol (CBT), dehidrocannabifurano y cannabicitrano.

En general, las propiedades farmacológicas de estos compuestos se basan en la interacción con el sistema endocannabinoide; y dentro del mismo, o bien con los receptores endocannabinoides o bien con las enzimas responsables de la síntesis y degradación de los endocannabinoides⁽²⁾. Ambos mecanismos de acción han sido estudiados y son bien conocidos, planteándose por ello, como dianas de acción de fármacos. Especialmente la interacción con las enzimas es hoy centro de estudio, buscando aumentar los niveles endógenos de cannabinoides, pues la eficacia de éstos es mayor que la de compuestos exógenos que actúan en sus mismas dianas.

La transducción de señales mediadas por los cannabinoides, y, en consecuencia, los efectos desencadenados por éstos, se llevan a cabo a través de dos receptores: CB₁ y CB₂, de la familia de los receptores acoplados a proteínas G.

El receptor CB₁ se encuentra mayoritariamente en el sistema nervioso, aunque también en otras regiones, pero en menor proporción, como, glándulas adrenales, tejido adiposo, corazón, hígado, pulmón, próstata, útero, ovario, testículos, médula ósea, timo y amígdalas⁽⁸⁾.

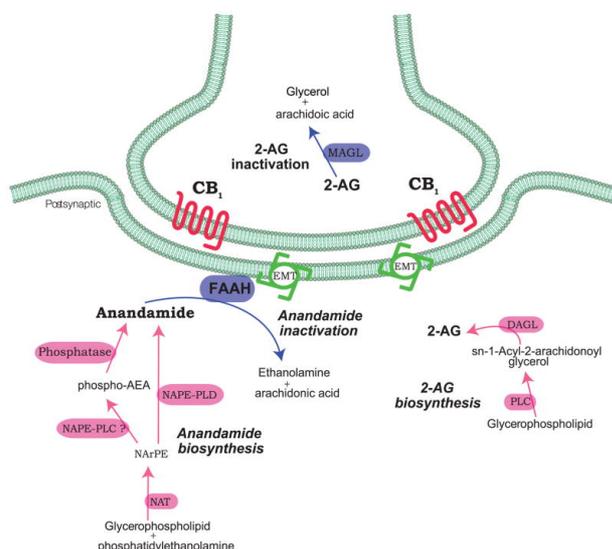


Imagen IV. Representación esquemática del sistema endocannabinoide en neuronas pre y post sinápticas.

La terminal presináptica se encuentra en la zona superior, mientras que la post sináptica debajo.

EMT (transportador endocannabinoide de membrana)

MAGL (monoacilglicerol lipasa)

DAGL (DAG lipasa)

AEA (Anandamida)

NArPE (N-araquidonilfosfatidiletanolamina) NAT (N-aciltransferasa).

Fuente: Pacher P. et al. Pharmacol Rev 2006, 58 (3) 389-46

Por otro lado, el receptor CB₂ se encuentra ampliamente expresado en el sistema inmune, aunque también puede encontrarse, en menor medida, en el sistema gastrointestinal y en hueso. Rara vez se expresa en sistema nervioso, aunque existen algunas excepciones⁽⁸⁾.

A nivel fisiológico, estos receptores de cannabinoides se activan por medio de mediadores endógenos, siendo mayoritariamente, anandamida y 2-araquidonilglicerol. Su función es modular la actividad celular principalmente en neuronas y células del sistema inmune a través de su acción de neurotransmisión inhibitoria en el sistema nervioso en general. Tienen un papel central en el funcionamiento del sistema nervioso e inmunitario, de modo que, al interferir exógenamente en él, tienen lugar profundas manifestaciones y consecuencias mentales e inmunológicas, entre otras.

Además de los receptores clásicos de cannabinoides, cada vez es más patente la existencia de otros receptores que se han sugerido como mediadores de otros efectos de los fitocannabinoides. Estos receptores que se han descubierto recientemente, son, entre otros, antiguos receptores huérfanos acoplados a proteínas G: GPCR18, GPCR55, GPCR119, también involucrados en respuestas inmunomoduladoras y analgésicas⁽⁹⁾.

En cuanto a sus posibles aplicaciones, es necesario mencionar que el cannabis, ha sido utilizado ampliamente a lo largo de la historia con propósitos tanto médicos (tratamiento del dolor durante miles de años) como, recreativos⁽⁶⁾. La droga fue mencionada en primitivos tratados hindúes y chinos de medicina (una de las primeras evidencias de sus propiedades psicoactivas, fue encontrada en *Sheng-nung pen-ts'ao chng* – la farmacopea más antigua del mundo, que describe las prácticas médicas realizadas en China, en tiempos del emperador Shen-Nung, 2700 a.C.⁽⁸⁾), y su uso se extendió a través de Persia, a los árabes. Fue utilizada por la secta mahometana conocida como “Hashishin” (de ahí su nombre) o “asesinos” de los Siglos XI y XII. La droga llamó la atención de los europeos en la época de la expedición napoleónica a Egipto⁽¹⁰⁾. Pero no fue hasta el siglo XIX (en concreto, en 1839 por W. B. O’Shaughnessy⁽¹¹⁾), su introducción en Europa y Estados Unidos para su estudio, extendiéndose su utilización como hipnótico, anticonvulsivante, analgésico, ansiolítico y antitusígeno⁽³⁾.

Sin embargo, la generalización de su empleo como droga de abuso desde el inicio del siglo XX, ha dado lugar a la imposición de leyes restrictivas, que en cierta forma limitan el interés científico sobre sus potenciales efectos terapéuticos⁽⁸⁾. Así, en 1942, el cannabis fue eliminado de la Farmacopea Estadounidense, a causa de la insistente advertencia por parte de la FDA (U.S. Food and Drug Administration), sobre sus posibles efectos

adversos. Después, en 1951 se incluyó dentro del grupo de drogas narcóticas para, por último, en 1970, clasificarse como “Schedule I drug” (sustancia de clase I: susceptible de ser de abuso, sin aplicación terapéutica ni seguridad definida bajo uso médico)⁽¹²⁾. Pero desde hace unas décadas, la situación ha comenzado a cambiar debido al creciente convencimiento de sus probables efectos terapéuticos en determinadas enfermedades y grupos especiales de la población⁽⁸⁾.

Así, en los últimos 20 años, muchos países han promulgado nuevas políticas en torno al cannabis, incluyendo la despenalización de la posesión, así como legalización con fines médicos o incluso, hasta recreativos. En este contexto de interés creciente, acerca del balance riesgo/beneficio del cannabis, muchos países han considerado el cannabis como posible tratamiento para combatir y/o frenar determinados mecanismos patológicos de enfermedades, como atenuante para efectos colaterales a otras medicaciones y/o como coadyuvante para mejorar la eficacia y seguridad de otros fármacos ya empleados en ciertas dolencias, sin demasiado éxito en su alivio ni curación.

En relación a esto y digno de mención, es el hecho de que dos cannabinoides: dronabinol y nabilona, están admitidos por la FDA para alivio de náuseas y estimulación del apetito. En continuidad a ello, un creciente número de estados en Estados Unidos, están considerando la legalización del cannabis para uso medicinal a nivel estatal (mientras sigue siendo prohibido a nivel federal)⁽¹²⁾, incluso permitiendo ya el acceso al mismo. Pero incluso, alarmantemente más allá del uso medicinal correspondiente, ya en ocho estados (Alaska, California, Colorado, Hawái, Maine, Montana, Nevada, Oregon, Rhode Island, Vermont, Washington) y en el Distrito de Columbia (desde el 29 de septiembre de 2017), se permite el cultivo de la planta de cannabis para uso recreativo⁽¹³⁾. En Estados Unidos es la droga de abuso más frecuentemente consumida, y desde 2007, ha experimentado una extensión notable y mayor consumo entre la gente joven⁽¹⁴⁾. En Canadá debe solicitarse certificado de exención para consumir cannabis por motivos médicos, pues de otra forma sería ilegal⁽⁵⁾.

También en Europa, la posesión de pequeñas cantidades de cannabis para uso recreativo o medicinal está permitido o tolerado, como por ejemplo en los Países Bajos, España, Bélgica y algunas regiones de Suiza.

2. OBJETIVOS

Los cambios que han ocurrido en la legalización de la marihuana para uso medicinal y/o recreacional en distintos lugares del mundo, indican que la marihuana está siendo más

aceptada por nuestra sociedad. Podría platearse la posibilidad de pretender legitimar la droga de abuso imputando sus fines medicinales, cuando realmente lo que se busca es un consumo recreativo facilitado.

Por esto, es importante conocer, por un lado, cuáles son los posibles beneficios terapéuticos que la marihuana ofrece, para no ser engañados, ni servir de escudo a aquellos que ambicionan un consumo de abuso, recreativo y despenalizado. Y a su vez, por otro lado, cuáles son los efectos nocivos derivados del consumo. En base a ello, surgen diversas incógnitas de gran interés e importancia que es necesario abordar, estableciéndose como objetivos de esta revisión, los siguientes:

- I. Profundizar en el conocimiento de los últimos avances científicos relacionados con la actividad farmacológica tanto de la droga como de los principios activos aislados a partir de ésta.
- II. Evaluar en base a dichos estudios, la pertinencia de su posible empleo en terapéutica.
- III. Describir los usos terapéuticos del cannabis y/o sus derivados, autorizados actualmente y que se encuentran en fase de investigación.
- IV. Conocer los efectos adversos a nivel de salud individual y de la población a nivel general y en grupos de riesgo (niños, ancianos, embarazadas, enfermos de SIDA, esclerosis múltiple, cáncer...)
- V. Con apoyo en dichos conocimientos, tanto desde el punto de vista de la farmacología como de la salud pública, intentar realizar una valoración sobre la relación beneficio/riesgo que supondría su autorización simplemente como recurso terapéutico o la despenalización total en cuanto a su producción y consumo como droga recreativa supuestamente medicinal.

3. METODOLOGÍA

Para la realización del trabajo, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de publicaciones científicas referenciadas en bases de datos (PubMed, Embase, Sciencedirect...), capítulos de la Guía Básica sobre Cannabinoides (SEIC), así como páginas web de sociedades científicas (National Institute of Drug Abuse, National Institute of Health, Agencia Europea del Medicamento, United Nations Office on Drugs and Crime, World Health Organization, Cannabis-med ...); abarcando el período de tiempo desde el 2002 hasta la actualidad.

Como palabras clave en la búsqueda de fuentes, fueron empleadas: “Cannabis”, “marijuana”, “medical cannabis”, “endocannabinoid system”, “cannabinoid”, “THC”, “CBD”.

4. RESULTADOS

4.1. Efectos del cannabis en el organismo

En su consumo, el cannabis, puede ser inhalado (fumado o vaporizado) o ingerido⁽⁸⁾. La forma mayoritaria de uso, se realiza por inhalación, tanto para fines medicinales, como recreativos⁽⁶⁾ (empleando dispositivos que facilitan la extracción e inhalación de los componentes activos, evitando las consecuencias negativas de la pirogenación de la materia vegetal⁽⁴⁾).

La eficacia, potencia y rapidez de los efectos dependerán de la forma de administración y, como se ha comentado anteriormente, de factores relacionados con el cultivo y condiciones de crecimiento de las plantas, así como de su variedad y ecotipo.

Cuando el producto es fumado o inhalado, los cannabinoides, atraviesan la barrera alveolar de los pulmones hasta llegar al torrente sanguíneo, accediendo con rapidez al cerebro y por ello percibiendo los efectos de forma casi instantánea. Por el contrario, si la marihuana es consumida vehiculizada en alimentos y/o bebidas, estos efectos se manifiestan más lentamente (normalmente, 30 – 60 minutos tras el consumo), ya que requieren ser absorbidos a través de membranas del sistema digestivo para alcanzar la circulación general. En definitiva, el consumo oral de una determinada cantidad de marihuana, por los procesos fisiológicos de la digestión, produce menor liberación de los componentes responsables de sus efectos, que igual cantidad administrada por inhalación⁽⁴⁾. Paradójicamente, aunque las concentraciones de THC en el organismo pueden ser detectadas días o incluso semanas después del uso de esta sustancia, los efectos son menos duraderos por inhalación (1 a 3 h) que por ingestión (más de 4 h).

A corto plazo, los efectos son consecuencia de la estimulación del sistema endocannabinoide (tabla I).

| <u>Efectos Físicos</u> | <u>Efectos Mentales</u> |
|--|---|
| Alteración de los sentidos (por ejemplo, los colores se ven más brillantes) | Alteración de la percepción del tiempo |
| Aumento del apetito | Cambio del estado de ánimo, euforia |
| Limitación de movilidad corporal | Dificultad para resolver problemas |
| | Debilitamiento de la memoria |
| | Alucinaciones, delirio, psicosis (si se consume en grandes dosis) |

Tabla I. Efectos a corto plazo en el organismo (físicos y mentales), consecuencia de consumo de cannabis
Fuente: Elaboración propia

Pero además se ha comprobado que, por desajuste en la estimulación intensa de este sistema, a largo plazo, la marihuana afecta gravemente al desarrollo del cerebro. Esto es trascendente en consumidores en fase de crecimiento y desarrollo (infancia y adolescencia). El consumo de marihuana a edades tempranas parece afectar de forma más o menos permanente al establecimiento de conexiones cerebrales⁽⁴⁾ y especialmente aquellas relacionadas con las funciones de aprendizaje y memoria a largo plazo (disminución de coeficiente intelectual, incapacidad de desempeñar tareas complejas, ...)⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Estudios llevados a cabo también corroboran que el consumo de cannabis reduce la materia gris de regiones cerebrales, afectando consecuentemente a su funcionalidad⁽¹⁸⁾. así como, reduciendo el coeficiente intelectual, de forma más alarmante y patente en personas jóvenes y niños⁽¹⁹⁾.

4.2. Usos terapéuticos del Cannabis

Puede resultar paradójico que siendo el cannabis considerado como “Schedule I drug”, no ocurra lo mismo con el THC (su constituyente principal en cantidad, potencia y eficacia), ni tampoco con los productos autorizados mencionados anteriormente: dronabinol y nabilona. De hecho, el THC es considerado como “Schedule III drug”, siendo legal, por lo tanto, su prescripción en determinadas patologías. En la actualidad, existen especialidades farmacéuticas que contienen cannabinoides aislados, tales como:

- Marinol®¹ (Solvay Pharmaceuticals, Bélgica), se trata de dronabinol obtenido de forma sintética, formulado en cápsulas que lo vehiculizan con aceite de sésamo. En Estados Unidos se permite su prescripción en el tratamiento de anorexia asociada a pérdida de peso en pacientes con SIDA (desde 1992), pero más frecuentemente, para el tratamiento de náuseas y vómitos en pacientes que reciben quimioterapia refractarios al tratamiento convencional de anti-eméticos⁽⁶⁾ (desde 1986 disponible en el mercado norteamericano). También se encuentra disponible bajo prescripción en Canadá y otros países europeos⁽⁵⁾ (Alemania – THC Pharm -, Austria – Delta 9 Pharma -).
- Sativex®² (United States Adopted Name, (USAN), nabiximol) (GW Pharmaceuticals, Reino Unido), se trata de una mezcla de THC y CBD en una proporción aproximada de 1:1, formulada en un aerosol de aplicación dirigida a la cavidad bucal. Por ello, es el preparado que mejor mimetiza los efectos de lo que sería consumir la droga misma. En Canadá (abril de 2005) fue aprobado como terapia

¹ Ficha técnica disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf

² Ficha técnica disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72544/FT_72544.html.pdf

coadyuvante en el tratamiento de la espasticidad y dolor neuropático en adultos con esclerosis múltiple y en dolor por proceso cancerígeno. Ha sido también aprobado en varios de los países europeos (desde julio de 2010 en España, Dinamarca y Países Bajos), Canadá y Nueva Zelanda en el tratamiento de la espasticidad en pacientes adultos con esclerosis múltiple⁽⁶⁾.

- Cesamet®³ (Valeant Pharmaceuticals International, EEUU), comercializado en EEUU (diciembre de 2006), Canadá, México y Reino Unido, se trata de un análogo sintético al THC capaz de unirse específicamente al receptor CB₁, registrado como anti-emético en pacientes que, siendo tratados con quimioterapia son refractarios al tratamiento convencional frente a náuseas y vómitos⁽⁶⁾.

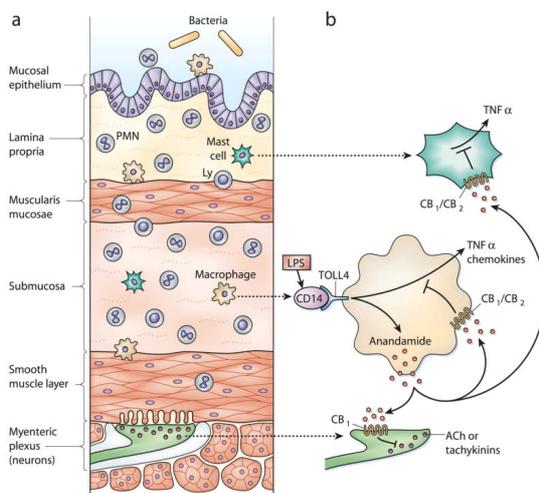


Imagen V. Ejemplo de acción antiinflamatoria en el intestino del sistema endocannabinoide.

- a. Mucosa intestinal inflamada con infiltración leucocitaria.
- b. Secreción de citoquinas así como endocannabinoides, que actúan como mediador autocrino, modulando la inflamación.

Fuente: Pacher P. et al. Pharmacol Rev 2006, 58 (3) 389-46

- Además, otras formulaciones se encuentran en Fase II y III de estudios clínicos:
 - › Epidiolex®⁴: (GW Pharmaceuticals, Reino Unido), preparado a base de Cannabidiol formulado en forma de aceite, que se encuentra ya en ensayos de fase III, para el tratamiento de patologías epilépticas en la infancia, tales como: Síndrome de Lennox-Gastaut y Síndrome de Dravet.
 - › Cannador® (Society for Clinical Research, Germany and Weleda, Switzerland) trata de un extracto de planta completa, con el contenido estandarizado de THC y CBD en una ratio de 2:1, respectivamente. Solo ha sido probado en ensayos clínicos para el tratamiento de espasticidad muscular en esclerosis múltiple,

³ Ficha técnica disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s0111bl.pdf

⁴ GW Pharmaceuticals Announces Positive Phase 3 Pivotal Trial Results for Epidiolex® (cannabidiol) in the Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. GW Pharmaceuticals, plc. 2017. Accedido en: 29 diciembre 2017. Disponible en: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-positive-phase-3-pivotal-trial-results-epidiolex%C2%AE>

caquexia en pacientes con cáncer y dolor post-operatorio. Por ahora, se encuentra en suspensión sin ensayos programados para el futuro⁽⁶⁾.

- › Derivado sintético del ácido ajulémico (THC-COOH), CT3 o IP751 estudiado por Indevus Pharmaceuticals⁽⁶⁾, análogo sintético de un metabolito de THC, para tratamiento de dolor crónico.
- › Cannabinor, cannabinoide sintético estudiado por Pharms Corporation, que se acopla selectivamente a los receptores CB₂⁽⁶⁾.

En resumen, los preparados de cannabis con fines terapéuticos, tanto autorizados como en estudio, según sea la calidad de dicho estudio y su significancia estadística, se indican en la tabla II.

5. DISCUSIÓN

Resulta evidente la eficacia terapéutica de algunos de los componentes del cannabis, así como de determinados derivados obtenidos por síntesis, existiendo diversas especialidades farmacéuticas aprobadas para indicaciones concretas y a disposición de los pacientes. Por el contrario son pocas las evidencias científicas que ponen de manifiesto la eficacia terapéutica del “cannabis medicinal” como droga.

En consecuencia, en el momento de plantearse autorizar el consumo de la planta y/o extractos ricos en sus componentes psicoactivos, desde el punto de vista de la sanidad pública, deben tenerse en cuenta, no sólo los posibles beneficios terapéuticos que reportaría, aun no del todo confirmados, sino también los perjuicios que puede conllevar su legalización, y si son excusables y suficientemente leves, como para buscar el efecto terapéutico aun por encima de ellos. Por otra parte sería necesario evaluar la incidencia de intereses económicos absolutamente independientes de la salud de los ciudadanos.

La primera justificación para su legalización como droga medicinal es, sin duda, su eficacia en patologías de gran prevalencia actual (muchas de ellas al mismo tiempo, muy limitantes); si bien está aún por confirmar, si es mejor emplear la droga entera o sus componentes aislados perfectamente dosificados. Otra posible justificación podría ser su utilización como sustitutivo en el empleo indiscriminado de opioides. Se ha observado que en países donde se ha legalizado con fines medicinales, se ha producido una disminución del uso de opioides recetados y el número de muertes por sobredosis de los mismos⁽⁵⁵⁾. No obstante parece necesaria la confirmación de estos resultados pues todavía no es posible concluir que la legalización de la marihuana medicinal haya sido la causa

de la baja de las muertes por opioides ni que los pacientes que toman estos medicamentos para controlar el dolor hayan modificado su comportamiento auto lesivo de ingestión de fármacos^(56,57).

En contraposición a estos posibles beneficios, no se debe ignorar que el THC es una sustancia psicoactiva, que altera el funcionamiento de aquellas áreas del cerebro e hipocampo, que hacen capaz a la persona de elaborar nuevos recuerdos y centrar su atención hacia ellos. También, afecta al funcionamiento del cerebelo y ganglios basales, áreas cerebrales que están implicadas en la regulación del equilibrio, la postura, coordinación y el tiempo de reacción. En consecuencia, no sólo se merma gravemente la capacidad intelectual de la persona sino, también sus facultades físicas; limitándole para realizar tareas cotidianas físicas, y especialmente aquellas que entrañan una buena coordinación motora. En numerosos estudios e informes de la policía, se hace mención a la relación directa entre concentraciones en sangre de THC por consumo recreativo de cannabis e incremento del número de accidentes de tráfico⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. Incluso llegando a afirmar un riesgo de 1,9 veces mayor de sufrir accidente de tráfico en consumidores de marihuana respecto de aquellos que no lo son^(61,62). Además, “no hay evidencia causal que conecte la legislación con la prevalencia del uso, pero los picos en la prevalencia del pasado año parecen coincidir con las leyes que suavizan las restricciones del consumo personal”, señala el informe anual (año 2015) sobre drogas realizado por la Oficina de la ONU para la Droga y el Delito (ONUDD)⁵. Asimismo, estudios corroboran mayores tasas de consumo, abuso y dependencia del cannabis en aquellas regiones en las que se ha legalizado⁽⁶³⁾.

Otros riesgos atribuidos al consumo de cannabis durante largos períodos, son el desarrollo de enfermedades mentales con episodios de psicosis aguda, incluyendo alucinaciones, paranoia, delirios, exacerbación de esquizofrenia y/o pérdida de la identidad personal, con pensamientos suicidas. La asociación a ciertos tipos de cáncer (pulmón en inhalación, próstata, oral, faríngeo, laríngeo o de esófago), no está aún empíricamente probada, pero no se descarta.

En suma, a lo anterior, se trata de una sustancia con capacidad para generar dependencia (y patologías adictivas y compulsivas), pues la acción del THC a través de los receptores cannabinoides, activa el sistema de recompensa estimulando la liberación de dopamina a niveles muy superiores a los fisiológicos, provocando aquella sensación

⁵ Disponible en: https://www.unodc.org/documents/wdr2015/WDR15_ExSum_S.pdf

placentera que busca ser repetida compulsivamente por el consumidor. Datos del año 2015, indican que, entre los usuarios, un 30% presentan en algún grado, adicción a la marihuana⁽⁶⁴⁾ y, especialmente, si el consumo se produce antes de la edad de los 18 años, la probabilidad de desarrollarla es mayor que en los adultos⁽⁶⁵⁾. También se ha considerado como droga de inicio facilitadora para comenzar el consumo de otras sustancias de abuso. En tales personas (con consumo medicinal y/o recreativo), puede tener lugar el síndrome de abstinencia ante la ausencia del consumo de la droga, manifestándose como: irritabilidad, alteraciones en el humor y en el sueño, menor apetito, desasosiego y deseo intenso de consumir la droga. Todo ello con una duración de 1 a 2 semanas después de no consumirla^(66,67). De forma llamativa, según El Informe Mundial de las drogas 2017 (ONUDD)⁶, al menos 180 millones de personas consumen cannabis en un año, lo que supone aproximadamente un 3,8% de la población total, siendo un 50% de la población de Estados Unidos⁽⁴⁾. Curiosamente, aunque el consumo de cannabis ha sido habitual en muchas partes de Asia desde hace más de un millar de años, sólo en años recientes ha alcanzado el problema, amplitud mundial.

Por último, se debe tener en cuenta también que, el consumo de marihuana tiene asociadas complicaciones físicas agudas como: problemas respiratorios (derivados del humo al fumar marihuana), taquicardia (lo que puede aumentar riesgo de infarto, especialmente en personas de riesgo cardíaco) y problemas con el desarrollo del niño durante y después del embarazo (se asocia con menor peso del recién nacido⁽⁶⁸⁾, mayor riesgo de problemas cerebrales y de comportamiento en los bebés^(69,70)). Otras afecciones menos graves son, hipotensión y mareo (con vasodilatación conjuntival), broncodilatación, relajación muscular y disminución de la motilidad intestinal.

También es necesario advertir que los efectos adversos relacionados con el consumo de cannabis medicinal o recreativo, conllevan un gasto sanitario no desdeñable que se aumentaría tras su legalización y consiguiente aumento de consumo. En resumen, a nivel de vida cotidiana y en comparación con las personas que no consumen marihuana, quienes lo hacen con frecuencia reportan debilitación de la salud mental, debilitación de la salud física y más problemas de relación personal e interpersonal. Esto, supone y reporta tener menores condiciones, competencia y autosuficiencia académica y profesional (el consumo de marihuana se asocia con mayor probabilidad de abandonar la

⁶ Disponible en: https://www.unodc.org/wdr2017/field/WDR_Booklet1_Exsum_Spanish.pdf

escuela⁽⁷²⁾; notable ausentismo en el trabajo y más accidentes y lesiones), afectándose no solo el individuo, sino la sociedad en plural.

6. CONCLUSIÓN

La legalización del cannabis como planta medicinal resulta extraordinariamente controvertida, convirtiéndose en objeto de estudio minucioso.

La pregunta clave, para la cual hasta el momento la ciencia no tiene una respuesta es, conocer si el fumar o consumir marihuana tiene beneficios terapéuticos que pesen más que los riesgos de legalizarla; lo que conllevaría el acceso facilitado y legal de pacientes a ella y con éstos, consumidores potenciales y/o actuales con patologías asociadas a su empleo (adicción).

Legalizar la marihuana tras lo expuesto, supone asumir quizá demasiados riesgos. Aunque hoy en diferentes países se está autorizando la distribución de marihuana para uso medicinal, y a pesar de que haya una cierta evidencia demostrando la eficacia de algunos de sus componentes, hasta el momento no hay indicaciones aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento ni por la FDA para la “marihuana medicinal”. Parece lógico exigir la realización de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos rigurosos, con un número suficiente de individuos para determinar los beneficios y los riesgos de su utilización a amplia escala, tanto con fines medicinales como recreativos.

Igualmente, muy poco se conoce de los efectos a largo plazo que estos tratamientos ejercerán en estas personas de riesgo (ancianos; pacientes de cáncer, SIDA, con enfermedad cardiovascular, con enfermedad neurodegenerativa, ...) que, razonablemente, podrían ser más vulnerables a los efectos adversos de la droga. De modo que, como primera conclusión se expone como necesario y reclamante, realizar más investigaciones sobre ella. En esta línea, el Instituto Nacional Sobre el Abuso de Drogas estadounidense (National Institute on Drug Abuse – NIDA)⁽⁴⁾, está financiando estudios adicionales para determinar la conexión que existe entre el uso de la marihuana medicinal y los efectos del acceso legal a la misma sobre la función mental en una cohorte de pacientes tratados con marihuana para el dolor y por último el impacto, en la salud de la población, de las políticas permisivas de la marihuana medicinal. Como segunda conclusión, al ser evidente la eficacia terapéutica de los medicamentos elaborados con cannabinoides purificados y aislados, se defiende su legalización siempre que su dispensación y administración a los pacientes sea controlada por profesionales sanitarios evitando así su empleo como droga de abuso.

| PATOLOGÍAS TRATADAS | | | TRATAMIENTOS CANNABINOIDES | | | |
|---|---|---|---|---|------------------------|------------------------|
| | | | TERAPIA | GI | EFICACIA | |
| PATOLOGÍAS SISTEMA INMUNITARIO | VIH | | Carga viral | Cannabis inhalado | 5 | (+) ⁽²⁰⁾ |
| | | | Anorexia | Cannabis (fumado), 8%THC/diario, durante 10 días | 5 | (+) ⁽²¹⁾ |
| | Enfermedad intestinal | Síndrome de colon irritable | | THC – 10 mg/día o 5mg/día durante 2 días | 3,1 | (-) ^(22,23) |
| | | Enfermedad de Crohn | | Cannabis (fumado) – 115mg THC/diario, durante 8 semanas | 2 | (+) ⁽²⁴⁾ |
| | Esclerosis Múltiple | | | Cannabis inhalado (máximo de 25mg THC) | 1,1 | (+) ^(25,26) |
| | | | | Sativex sublingual | 1,1 | (+) ^(27,28) |
| | Esclerosis Lateral Amiotrófica | | | THC (5mg x2)/día VS. placebo | 2 | (-) ⁽²⁹⁾ |
| Dolor crónico | | | Cannabis (inhalado) | 1,5 | (-) ^(30,31) | |
| | | | Sativex (sublingual) | 2 | (+) ⁽³²⁾ | |
| Enfermedades Pulmonares (EPOC) | | | Sativex – máx. 4 pulverizaciones/día | 2 | (-) ⁽³³⁾ | |
| Glaucoma | | | Cannabis inhalado | 5,3 | (-) ^(34,35) | |
| ENFERMEDEADES CONVULSIVAS | ADULTOS. Convulsiones epilépticas o idiopáticas | | Cannabis aprox 1 g (inhalado, vaporizado, ingerido) | 3 | (-) ⁽³⁶⁾ | |
| | NIÑOS. Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndrome de Dravet, epilepsia idiopática | | CBD a distintas dosis | 3,3 | (+) ^(37,38) | |
| ENFERMEDEADES PSIQUIÁTRICAS | Ansiedad | | Nabilona 1mg x 3 | 5 | (+) ⁽³⁹⁾ | |
| | | | Nabilona 2mg | 1 | (-) ⁽⁴⁰⁾ | |
| | Anorexia nerviosa | | THC 2,5-10 mg x 3/día | 1 | (-) ⁽⁴¹⁾ | |
| | | | Dronabinol 2,5 mg x 2 | 1 | (+) ⁽⁴²⁾ | |
| | Estrés post - traumático | | CBD | 5 | (-) ⁽⁴³⁾ | |
| | Esquizofrenia | | CBD 800 mg/día VS amisulpirida 800mg/día | 6 | (+) ⁽⁴⁴⁾ | |
| | Enfermedad de Párkinson | | CBD (oral) 75-300 mg/día, durante 6 semanas | 1 | (-) ⁽⁴⁵⁾ | |
| | Alzheimer | | Dronabinol 2,5 mg Vs. placebo | 5 | (+) ⁽⁴⁶⁾ | |
| | Demencia | | THC 1,5 – 4,5 mg | 1 | (-) ⁽⁴⁷⁾ | |
| | | Dronabinol 2,5 mg | 1 | (+) ⁽⁴⁸⁾ | | |
| Dependencia cannabis, síndrome de abstinencia | | Sativex (sublingual) – 86,4 mg THC: 80 mg CBD/día | 5 | (+) ⁽⁴⁹⁾ | | |
| CÁNCER | Progresión tumoral | | Δ^9 – THC: inyección intratumoral en glioblastoma multiforme | 5 | (+) ⁽⁵⁰⁾ | |
| | Complicaciones asociadas | Náuseas y vómitos | Sativex (sublingual) – 48 pulverizaciones/día – durante 4 días | 5 | (+) ⁽⁵¹⁾ | |
| | | Dolor crónico | Sativex (sublingual) | 2,5 | (+) ^(52,53) | |
| | | Anorexia | 2,5 mg/día THC VS. 800 mg/día megestrol | 4 | (+) ⁽⁵⁴⁾ | |

TABLA II. Indicaciones y patologías tratadas con Cannabis y/o cannabinoides.

(+) Resultados estadísticamente significativos

(-) Resultados estadísticamente no significativos

Todos ellos basados en los estudios referenciados, siempre implicando pacientes humanos.

Los grados de inferencia científica se indican en la columna GI (Grados de Inferencia), por medio de la escala (de mayor a menor calidad en el estudio) : 1 (ensayo clínico), 2 (estudios de cohortes - prospectivas y retrospectivas -), 3 (revisión bibliográfica), 4 (caso-control) y 5 (estudios transversales y ecológicos).

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Substance Abuse and Mental Health Services Administration Center for Behavioral Health Statistics and Quality Rockville, Maryland 20857 September 8, 2016 Results from the 2015 National survey on drug use and health: detailed tables, Samhsa, CBHSQ.
Disponible en: [https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DetTabs-2015/NSDUH-DetTabs-2015.pdf](https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DetTabs-2015/NSDUH-DetTabs-2015/NSDUH-DetTabs-2015.pdf)
2. Pisanti S, Malfitano A, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacology & Therapeutics*. 2017;175:133-150.
3. Guía básica sobre los cannabinoides. Madrid: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides; 2002.
4. NIDA. (2017, agosto 1). La marihuana.
Extraída desde: <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/la-marihuana> en 2018, January 3)
5. Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*. 2006;Sept; Vol:35; No:1.
6. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids. *Critical Reviews in Plant Sciences*. 2016;35(5-6):378-405.
7. Laun A, Song Z. GPR3 and GPR6, novel molecular targets for cannabidiol. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017;490(1):17-21.
8. Miller RJ., Miller RE. Is cannabis an effective treatment for joint pain? *Clin Exp Rheumatol*. 2017;Sep-Oct;35. Suppl:107(5):59-67
9. Morales P, Reggio P. An Update on Non-CB1, Non-CB2 Cannabinoid Related G-Protein-Coupled Receptors. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2017;2(1):265-273.
10. Lim K, See Y, Lee J. A Systematic Review of the Effectiveness of Medical Cannabis for Psychiatric, Movement and Neurodegenerative Disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2017;15(4):301-312.
11. PDQ® Integrative, Alternative and Complementary Therapies Editorial Board. PDQ Cannabis and Cannabinoids. Bethesda, MD: National Cancer Institute.
Actualizado: 01/05/2017.
Accedido en: 01/11/2017.
12. Mack A, Joy J: Marijuana As Medicine? The Science Beyond the Controversy. Washington, DC: National Academy Press, 2001.
13. Hill K, Palastro M. Medical cannabis for the treatment of chronic pain and other disorders: misconceptions and facts. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2017;.
14. United Nations Office on Drugs and Crime. Unodc. World Drug Report 2017.
15. Behere P, Behere A, Sathyanarayana Rao T. Cannabis: Does it have a medicinal value?. *Indian Journal of Psychiatry*. 2017;59(3):262.
16. Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(6):844-851. doi:10.1038/clpt.2011.188.
17. ABCD Study [Internet]. [Abcdstudy.org](http://abcdstudy.org). 2018 [Accedido en: 8 January 2018].
Disponible en: <https://abcdstudy.org/>
18. Hall W, Lynskey M. Long-term Marijuana Use and Cognitive Impairment in Middle Age. *JAMA Internal Medicine*. 2016;176(3):362.
19. Rieder M. Is the medical use of cannabis a therapeutic option for children?. *Paediatrics & Child Health*. 2016;21(1):31-34.
20. Milloy M, Marshall B, Kerr T, Richardson L, Hogg R, Guillemi S et al. High-intensity cannabis use associated with lower plasma human immunodeficiency virus-1 RNA viral load among recently infected people who use injection drugs. *Drug and Alcohol Review*. 2014;34(2):135-140.
21. Riggs P, Vaida F, Rossi S, Sorkin L, Gouaux B, Grant I et al. A pilot study of the effects of cannabis on appetite hormones in HIV-infected adult men. *Brain Research*. 2012;1431:46-52.
22. Klooker T, Leliefeld K, Van Den Wijngaard R, Boeckxstaens G. The cannabinoid receptor agonist delta-9-tetrahydrocannabinol does not affect visceral sensitivity to rectal distension in healthy volunteers and IBS patients. *Neurogastroenterology & Motility*. 2010;23(1):30-e2.
23. Wong B, Camilleri M, Eckert D, Carlson P, Ryks M, Burton D et al. Randomized pharmacodynamic and pharmacogenetic trial of dronabinol effects on colon transit in irritable bowel syndrome-diarrhea. *Neurogastroenterology & Motility*. 2012;24(4):358-e169.
24. Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Dotan I, Lansky E, Sklerovsky Benjaminov F, Konikoff F. Cannabis Induces a Clinical Response in Patients With Crohn's Disease: A Prospective Placebo-Controlled Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(10):1276-1280.e1.

25. Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A, Jin S, Marcotte T, Bentley H et al. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Canadian Medical Association Journal*. 2012;184(10):1143-1150.
26. Zajicek J, Hobart J, Slade A, Barnes D, Mattison P. Multiple Sclerosis and Extract of Cannabis: results of the MUSEC trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012;83(11):1125-1132.
27. Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). *Multiple Sclerosis Journal*. 2011;18(2):219-228.
28. Collin C, Ehler E, Waberzinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurological Research*. 2010;32(5):451-459.
29. Weber M, Goldman B, Truniger S. Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind crossover trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010;81(10):1135-1140.
30. Issa M, Narang S, Jamison R, Michna E, Edwards R, Penetar D et al. The Subjective Psychoactive Effects of Oral Dronabinol Studied in a Randomized, Controlled Crossover Clinical Trial for Pain. *The Clinical Journal of Pain*. 2014;30(6):472-478.
31. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain. *The Journal of Pain*. 2013;14(2):136-148.
32. Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, Schofield M, Taylor L, Lauder H et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *European Journal of Pain*. 2014;18(7):999-1012.
33. Pickering E, Semple S, Nazir M, Murphy K, Snow T, Cummin A et al. Cannabinoid effects on ventilation and breathlessness: A pilot study of efficacy and safety. *Chronic Respiratory Disease*. 2011;8(2):109-118.
34. Hepler R. Marijuana smoking and intraocular pressure. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1971;217(10):1392c-1392.
35. Merritt J, Crawford W, Alexander P, Anduze A, Gelbart S. Effect of Marijuana on Intraocular and Blood Pressure in Glaucoma. *Ophthalmology*. 1980;87(3):222-228.
36. Massot-Tarrús A, McLachlan R. Marijuana use in adults admitted to a Canadian epilepsy monitoring unit. *Epilepsy & Behavior*. 2016;63:73-78.
37. Porter B, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2013;29(3):574-577.
38. Hussain S, Zhou R, Jacobson C, Weng J, Cheng E. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy & Behavior*. 2015;47:138-141.
39. FABRE L, McLENDON D. The Efficacy and Safety of Nabilone (A Synthetic Cannabinoid) in the Treatment of Anxiety. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1981;21(S1):377S-382S.
40. GLASS R, UHLENHUTH E, HARTEL F, SCHUSTER C, FISCHMAN M. Single-Dose Study of Nabilone in Anxious Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1981;21(S1):383S-396S.
41. GROSS H, EBERT M, FADEN V, GOLDBERG S, KAYE W. A Double-Blind Trial of delta-9-Tetrahydrocannabinol in Primary Anorexia Nervosa. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1983;3(3):165-171.
42. Andries A, Frystyk J, Flyvbjerg A, Støving R. Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: A randomized controlled trial. *International Journal of Eating Disorders*. 2013;47(1):18-23.
43. Yarnell S. The Use of Medicinal Marijuana for Posttraumatic Stress Disorder. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*. 2015;.
44. Leweke F, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth C, Hoyer C et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry*. 2012;2(3):e94-e94.
45. Chagas M, Zuardi A, Tumas V, Pena-Pereira M, Sobreira E. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*. 2014;28(11):1088-1098.
46. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer B, Rogers E. 292 Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 1996;17(4):S73-S74.
47. van den Elsen G, Ahmed A, Verkes R, Kramers C, Feuth T. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2015;84(23):2338-2346.
48. Walther S, Schüpbach B, Seifritz E, Homan P, Strik W. Randomized, Controlled Crossover Trial of Dronabinol, 2.5 mg, for Agitation in 2 Patients With Dementia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2011;31(2):256-258.

49. Allsop D, Copeland J, Lintzeris N, Dunlop A, Montebello M. Nabiximols as an Agonist Replacement Therapy During Cannabis Withdrawal. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(3):281.
50. Singh Y, Bali C. Cannabis Extract Treatment for Terminal Acute Lymphoblastic Leukemia with a Philadelphia Chromosome Mutation. *Case Reports in Oncology*. 2013;6(3):585-592.
51. Duran M, Pérez E, Abanades S, Vidal X, Saura C, Majem M. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;70(5):656-663.
52. Portenoy R, Ganae-Motan E, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S et al. Nabiximols for Opioid-Treated Cancer Patients With Poorly-Controlled Chronic Pain: A Randomized, Placebo-Controlled, Graded-Dose Trial. *The Journal of Pain*. 2012;13(5):438-449.
53. Johnson J, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon M. An Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety and Tolerability of THC/CBD Oromucosal Spray and Oromucosal THC Spray in Patients With Terminal Cancer-Related Pain Refractory to Strong Opioid Analgesics. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2013;46(2):207-218.
54. Jatoi A. Dronabinol Versus Megestrol Acetate Versus Combination Therapy for Cancer-Associated Anorexia: A North Central Cancer Treatment Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(2):567-573.
55. Bachhuber M, Saloner B, Cunningham C, Barry C. Medical Cannabis Laws and Opioid Analgesic Overdose Mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174(10):1668.
56. Finney JW, Humphreys K, Harris AHS. What ecologic analyses cannot tell us about medical marijuana legalization and opioid pain medication mortality. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):655-656. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8006.
57. Powell D, Pacula RL, Jacobson M. Do Medical Marijuana Laws Reduce Addiction and Deaths Related to Pain Killers? RAND Corporation; 2015. http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/working_papers/WR1100/WR1130/RAND_WR1130.pdf. Actualizado en: Abril 6, 2017.
58. Lenné MG, Dietze PM, Triggs TJ, Walmsley S, Murphy B, Redman JR. The effects of cannabis and alcohol on simulated arterial driving: Influences of driving experience and task demand. *Accid Anal Prev*. 2010;42(3):859-866.
59. Hartman R, Huestis M. Cannabis Effects on Driving Skills. *Clinical Chemistry*. 2012;59(3):478-492.
60. Hartman R, Brown T, Milavetz G, Spurgin A, Pierce R, Gorelick D et al. Cannabis effects on driving longitudinal control with and without alcohol. *Journal of Applied Toxicology*. 2016;36(11):1418-1429.
61. Romano E, Voas R, Camp B. Cannabis and crash responsibility while driving below the alcohol per se legal limit. *Accident Analysis & Prevention*. 2017;108:37-43.
62. Li G, Brady J, Chen Q. Drug use and fatal motor vehicle crashes: A case-control study. *Accident Analysis & Prevention*. 2013;60:205-210.
63. Cerda M., Wall M., Keyes Km., Galea S., Hasin D., Medical Marijuana Laws in 50 states: investigating the relationship between state legalization of medical marijuana and marijuana use, abuse and dependence. *Drug Alcohol Dependence*. 2012;120:22-27.
64. Hasin D, Saha T, Kerridge B, Goldstein R, Chou S, Zhang H et al. Prevalence of Marijuana Use Disorders in the United States Between 2001-2002 and 2012-2013. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(12):1235.
65. Winters K, Lee C. Likelihood of developing an alcohol and cannabis use disorder during youth: Association with recent use and age. *Drug and Alcohol Dependence*. 2008;92(1-3):239-247.
66. Budney A, Hughes J. The cannabis withdrawal syndrome. *Current Opinion in Psychiatry*. 2006;19(3):233-238.
67. Gorelick DA, Levin KH, Copersino ML, et al. Diagnostic Criteria for Cannabis Withdrawal Syndrome. *Drug Alcohol Depend*. 2012;123(1-3):141-147.
68. Trezza V, Campolongo P, Cassano T, et al. Effects of perinatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol on the emotional reactivity of the offspring: a longitudinal behavioral study in Wistar rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;198(4):529-537. doi:10.1007/s00213-008-1162-3.
69. Antonelli T, Tomasini MC, Tattoli M, et al. Prenatal exposure to the CB1 receptor agonist WIN 55,212-2 causes learning disruption associated with impaired cortical NMDA receptor function and emotional reactivity changes in rat offspring. *Cereb Cortex N Y N* 1991. 2005;15(12):2013-2020. doi:10.1093/cercor/bhi076.
70. Mereu G, Fà M, Ferraro L, et al. Prenatal exposure to a cannabinoid agonist produces memory deficits linked to dysfunction in hippocampal long-term potentiation and glutamate release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(8):4915-4920. doi:10.1073/pnas.0537849100.