



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
ACTUALIZACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA
DE LOS CANNABINOIDES

AUTOR: BELÉN PEÑALVER RUIZ

FECHA: JUNIO 2019

TUTOR: LUIS GARCÍA GARCÍA

ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
<i>Cannabis sativa</i>	3
FITOCANNABINOIDES.....	3
CONVENCIÓN ÚNICA SOBRE ESTUPEFACIENTES	4
OBJETIVOS, MATERIAL Y MÉTODOS	5
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	6
SISTEMA ENDOCANNABINOIDE	6
A. Componentes	6
B. Localización	7
C. Otros receptores	7
D. Farmacodinámica: Mecanismos del THC y CBD.....	8
E. Farmacocinética y Comparativa Farmacodependencia – Toxicidad aguda.....	8
APLICACIONES TERAPEÚTICAS.....	10
1. CÁNCER.....	11
2. DOLOR CRÓNICO	13
3. ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	14
4. OTRAS APLICACIONES TERAPÉUTICAS	16
MEDICAMENTOS, LEGISLACIÓN Y SITUACIÓN EN ESPAÑA.....	17
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

El uso histórico del cannabis medicinal se remonta siglos atrás a partir de las tres subespecies principales de la planta *Cannabis sativa*. Sin embargo, en 1961, tras la Convección Única sobre Estupefacientes llevada a cabo por Naciones Unidas, el cannabis queda sometido a una fiscalización altamente estricta que limitaría su uso medicinal e investigación posterior. En este contexto, cada vez son más los países que se alejan de esta estricta regulación y toman distintas medidas para poder reglamentar programas de dispensación de cannabis medicinal.

Los principales principios activos de la planta son el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y el cannabidiol (CBD), si bien también se han observado efectos sinérgicos con otros componentes de la planta, planteándose el uso de preparados a partir de extracciones directas de la planta y no uso aislado de principios activos. Las propiedades farmacodinámicas del THC y CBD son diferentes pero a la vez complementarias, otorgándoles a ambos activos propiedades terapéuticas. La adecuación del ratio de concentraciones relativas en principios activos en función de la patología a tratar constituirá la principal herramienta terapéutica, planteándose la posibilidad de individualización del tratamiento a cada tipo de paciente en función del quimiotipo de planta utilizado. Existen medicamentos formulados a partir de análogos sintéticos del THC, como el Marinol o Cesamet, a partir de cepas balanceadas en THC:CBD, como el Sativex (siendo este el único aprobado en España) o a partir de cepas ricas en CBD, como el Epidiolex.

Las aplicaciones terapéuticas más reconocidas se basan en sus propiedades antieméticas y estimulantes del apetito y ánimo como terapia paliativa en pacientes que reciben quimioterapia o que presentan caquexia, siendo en España necesario acceder a esos medicamentos mediante la vía de uso compasivo. El uso de cannabis medicinal como analgésico es el uso histórico más extendido, encontrándose el Sativex autorizado para espasticidad asociada a esclerosis múltiple. En los últimos años se ha demostrado el potencial terapéutico del CBD en epilepsias refractarias y se investiga su uso en otras neuropatías pediátricas. Actualmente y partiendo de evidencias preclínicas, se está estudiando la aplicación de los cannabinoides en terapia antitumoral y en enfermedades neurodegenerativas.

La estricta fiscalización y la aprobación de un solo medicamento en España limitan la utilidad y accesibilidad a los pacientes, lo que fomenta el uso de vías como autocultivo, clubs de cannabis o mercado negro para tener acceso a sus propias preparaciones. La reglamentación de programas de dispensación de cannabis medicinal garantizaría el acceso de los pacientes a preparados con un control de calidad, efectividad y seguridad propias de un medicamento. Existe en la actualidad evidencia suficiente para dicha reglamentación, siendo esta la tendencia en muchos países de la Unión Europea y a nivel mundial.

INTRODUCCIÓN

Cannabis sativa

El cannabis medicinal se refiere al uso de preparados a partir de la planta *Cannabis sativa* o de sus extractos en principios activos para el tratamiento de enfermedades. Se distinguen tres subespecies que varían en función de su morfología, hábito de crecimiento, variación de hojas, tipo de semillas, proporción de principios activos y propiedades: *Cannabis sativa subespecie sativa*, *Cannabis sativa subespecie indica* y *Cannabis sativa subespecie ruderalis*.

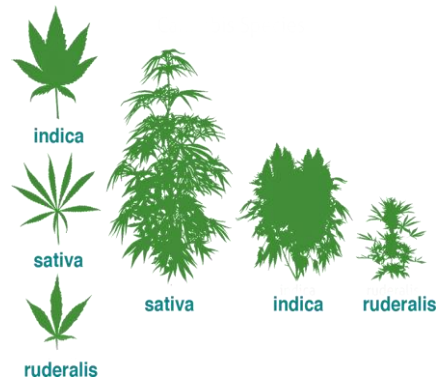


Figura 1: Diferencias morfológicas entre las subespecies de *Cannabis sativa*³⁷.

Estas especies podrían diferenciarse geográficamente, sin embargo, en la actualidad existen bancos de semillas de especies híbridas, dando lugar a una amplia variedad de posibles preparados derivados de la planta con distintas propiedades¹. En cuanto al uso de estos preparados derivados de la planta del Cannabis (excluyendo en este contexto el uso de principios activos aislados en forma de fármaco) la abundancia relativa en principios activos dependerá de la variedad de planta, condiciones de cultivo y técnicas del cultivo. Esto abre un abanico de posibilidades de personalización o “plantas a la carta” en busca de propiedades enfocadas a cada tipo de patología tratable e individualizadas a cada paciente².

Las connotaciones derivadas de la personalización en base al tipo de cepa son dos: el tipo de efecto buscado y la adecuación medicinal de la concentración relativa en principios activos. A la variedad sativa se le otorga propiedades vigorizantes o energizantes, incentivando creatividad y pensamiento, mientras que a la variedad indica se le atribuyen propiedades relajantes o sedantes. Por ello la administración de un quimiotipo indica sería más apropiado por la noche, y de un quimiotipo sativa por el día, permitiendo así el normal funcionamiento de los pacientes. Por otro lado, la adecuación del ratio entre los dos principios activos principales del cannabis, permite el uso de distintas cepas adecuadas a las diferentes indicaciones del cannabis medicinal.

FITOCANNABINOIDES

El uso histórico del cannabis medicinal se basaba en la evidencia empírica y no fue hasta los años 60 cuando Raphael Mechoulam caracterizó los compuestos propios de la especie *Cannabis sativa*: los fitocannabinoides. Existen alrededor de 70 fitocannabinoides distintos, destacando dos de ellos, el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y el cannabidiol (CBD)³. Ambos parten del mismo precursor, el ácido cannabigerólico (CBGA), y son sintetizados por la planta en su forma ácida (THCA, CBDA), siendo necesario un proceso de descarboxilación para su bioactivación. Por tanto el consumo crudo de la planta carece de efectos psicoactivos y es necesaria la aplicación de calor para la transformación de las formas neutras en activas.

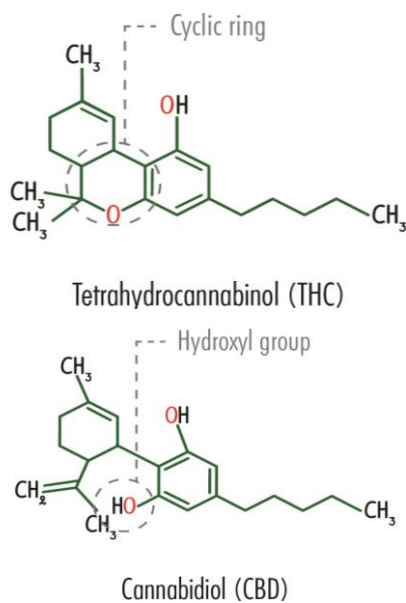


Figura 2: Estructura química del delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y cannabidiol (CBD)³⁸.

Estructuralmente el THC presenta 21 átomos de carbono en disposición tricíclica: un anillo de ciclohexeno, un anillo de tetrahidropirano y un anillo fenólico con un sustituyente pentilo. El CBD presenta el mismo número de átomos que el THC, no obstante, posee una estructura bicíclica en vez de tricíclica debido a la apertura del anillo de tetrahidropirano. Por ello la estructura plana de THC y CBD es muy similar, pero tridimensionalmente muy diferente, ya que el anillo de ciclohexeno se sitúa perpendicularmente al anillo fenólico en el CBD. Esto refleja el porqué de las diferencias farmacodinámicas de ambos compuestos, confiriéndoles propiedades distintas pero complementarias que han llevado a la evidencia de la necesidad de preparados balanceados en su composición en THC:CBD (si bien estas proporciones variarán en función de la patología a tratar)⁴.

El THC es el principal causante de los efectos psicoactivos del cannabis así como del efecto analgésico, pero a elevadas dosis tiene efecto ansiogénico, induce pérdida de memoria a corto plazo, es proconvulsivante y produce descoordinación motora. El CBD es el cannabinoide no psicoactivo por excelencia, y por el contrario presenta efecto ansiolítico, antipsicótico, anticonvulsivante y es capaz de disminuir la descoordinación y pérdida de memoria asociada al THC, por tanto contrarrestando sus efectos negativos⁵. Estudios epidemiológicos y experimentales avalan que preparaciones ricas en THC y deficientes en CBD son más psicóticas (más psicóticas a mayor concentración de THC), mientras que preparaciones óptimamente balanceadas en ambos activos disminuyen los síntomas psicóticos positivos y protegen de la pérdida de memoria a corto plazo mediada en el hipocampo por el THC⁶.

En relación a los compuestos presentes en la planta de *Cannabis sativa*, el potencial va más allá de los principales fitocannabinoides descritos. Terpenos como pineno, limoneno, linalol o cariofileno, entre muchos otros, están presentes en preparados de cannabis ejerciendo una acción complementaria y/o sinérgica en efectos como el antiinflamatorio, ansiolítico o analgésico. El mirceno, a quien se le han descrito propiedades sedantes, es uno de los diferenciales entre quimiotipos tipo indica, que presentan mayor proporción, y quimiotipos tipo sativa. Las propiedades sinérgicas y la influencia real o potencial de todos los componentes del cannabis es un ámbito poco explorado pero prometedor⁷.

CONVENCIÓN ÚNICA SOBRE ESTUPEFACIENTES

El uso de la planta del cannabis estuvo recogido en varias farmacopeas y cuenta con una larga tradición medicinal. Sin embargo, en el último siglo, campañas antidroga en EEUU fueron la raíz de un proceso que desembocó en 1961 en la *Convención única sobre estupefacientes* llevada a cabo por Naciones Unidas. El fin de la convención fue la regulación y clasificación en listas de los estupefacientes buscando al mismo tiempo “garantizar el uso médico de los estupefacientes, indispensable para mitigar el dolor”⁸.

El cannabis queda fiscalizado en las listas I y IV de estupefacientes. En la lista I se encuentran sustancias como opio, metadona o cocaína, sin embargo, esta doble clasificación del cannabis, junto con sustancias como la heroína, implica que los estupefacientes de la lista I clasificados adicionalmente en la lista IV se consideran “sustancias con propiedades particularmente peligrosas y escaso o nulo valor terapéutico”, es decir, muy dañinas para la salud humana como consecuencia de su abuso y sin aplicación en medicina. Se prohíbe la producción, fabricación, exportación, importación y uso de los estupefacientes de la lista IV, pudiéndose emplear solo cantidades “estrictamente necesarias” para la investigación científica y experimentos clínicos bajo vigilancia y fiscalización de la autoridad sanitaria. La consecuencia práctica de esta convención es la limitación en el avance científico y medicinal del cannabis en la época de auge en recursos científicos y conocimientos acerca de los mecanismos moleculares del cannabis medicinal⁹.

La controversia posterior que esta fiscalización ha generado en cuanto a una clasificación estricta que no se correlaciona con los posibles efectos adversos del cannabis, ni con la ausencia de propiedades medicinales, ha llevado al replanteamiento de esta así como a la toma de medidas por parte de gobiernos que distan de este modelo de fiscalización.

OBJETIVOS, MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo abarca como objetivos principales la recopilación de información bibliográfica desde un enfoque medicinal acerca de los cannabinoides procedentes de la planta *Cannabis sativa*, el sistema endocannabinoide, y su farmacología en el organismo humano en relación a sus aplicaciones terapéuticas. Junto a estos objetivos se evalúa y considera el contexto legal y social actual de cannabis medicinal, que condiciona y está directamente involucrado en el avance científico y uso medicinal. Para el entendimiento de las aplicaciones terapéuticas de dicha sustancia, así como del planteamiento legislativo que permite dicho uso, es importante adoptar una postura crítica que diferencie claramente entre el uso medicinal y el recreativo.

Para realizar este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de libros y artículos científicos consultándose bases de datos como PubMed, Google Academics, Medline, AEMPS y OMS.

Las palabras claves utilizadas han sido: “*Cannabis sativa*”, “cannabinoides”, “sistema endocannabinoide”, “Convención Única sobre Estupefacientes”, “farmacología cannabinoides” “receptores cannabinoides”, “farmacodependencia estupefacientes”, “opiáceos y cannabis medicinal”, “fármacos derivados de cannabinoides”, “oncología”, “analgesia”, “espasticidad”, “neuroprotección y neuroreparación”, “epilepsia CBD”, “encefalopatía hipóxico-isquémica”, “regulación internacional”, “reglamentación España”.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Previo a la década de 1990, el conocimiento acerca de la acción de los cannabinoides en el cuerpo humano era meramente empírico. Supone una revelación descubrir que los cannabinoides no actúan inespecíficamente sobre el organismo, sino que son reconocidos por receptores localizados en la superficie celular de manera específica que forman parte de un sistema endógeno diana de ligandos endógenos: el sistema endocannabinoide. Este conjunto de receptores y ligandos endógenos cumplen una función en la regulación de la homeostasis del organismo, siendo el THC una molécula externa que mimetiza la acción de sustancias endógenas^{3,4}.

El conocimiento de estos ligandos, las causas de su expresión, su mecanismo de acción, la localización de los receptores; en definitiva, el desglose del sistema endocannabinoide y de los mecanismos que este regula, aporta un interesante potencial terapéutico a través de su modulación farmacológica. Al igual que la modulación farmacológica del sistema adrenérgico, opiode o colinérgico constituye la base de terapias en la medicina actual, la modulación del sistema endocannabinoide permitiría el tratamiento de aquellas patologías en que las que la regulación de este sistema lleva a efectos deseados.

A. Componentes

Los ligandos endógenos son derivados de ácido araquidónico, destacando la anandamida y el 2-araquidonil-gliceril. Su diana son receptores acoplados a proteínas G de los cuales actualmente se conocen CB1 y CB2.

El principal mecanismo de acción de ambos reside en el acoplamiento a proteínas Gi/o cuya activación inhibe la acción de la adenilatociclasa disminuyendo la síntesis de AMPc. Esto modula la capacidad de fosforilación de proteínas quinasas dependientes de AMPc y la activación de la vía de las MAP quinasas. Además, la activación de CB1 también induce la inhibición de canales de Ca²⁺ tipo N y P/Q y un aumento de la conductancia del K⁺.^{3,4,10} Frecuentemente, estos receptores se localizan en terminaciones nerviosas regulando la liberación de otros neurotransmisores y protegiendo así frente a la sobreactivación o sobreinhibición provocada por estos¹¹. Una vez cumplida su función, los endocannabinoides son recaptados al espacio intracelular mediante un transportador de membrana (ANT) e hidrolizados por la enzima amidohidrolada de ácidos grasos (FAAH).

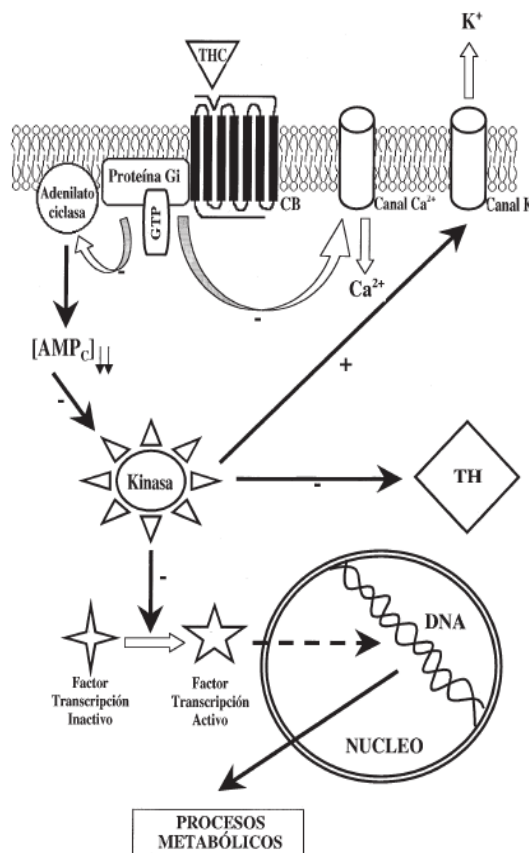


Figura 3: Mecanismo de transducción de señales mediado por el receptor CB1¹⁰.

A grandes rasgos y de manera generalizada, a la modulación de los receptores cannabinoides se le atribuyen efectos como: sensación de euforia, sedación y relajación, analgesia, actividad antiemética, actividad orexígena, acciones sobre el tono muscular y actividad motora, broncodilatación, hipotensión y taquicardia, disminución de la presión intraocular, efecto antiinflamatorio, efectos inmunomoduladores y efectos antiproliferativos, entre otros¹². Las aplicaciones reales van más allá de los efectos descritos, bien teniendo en cuenta que dependerá del tipo de modulación (agonista o antagonista) y de los cannabinoides empleados que se potencien más unos efectos u otros.

B. Localización



Figura 4: Localización en el organismo humano de receptores CB1 y CB2³⁹.

Los receptores CB1 y CB2 difieren en su distribución en el organismo. CB1 se localiza principalmente en el sistema nervioso central y adicionalmente en tejidos periféricos como pulmón, endotelio vascular, músculo liso, órganos reproductivos y tracto gastrointestinal. Los receptores CB2 se localizan principalmente en el sistema inmune y además en páncreas, hígado y médula ósea^{10,12}. Por tanto, a grandes rasgos, la acción mediada por CB1 es la responsable del efecto central asociado a los cannabinoides, mientras que la derivada a partir de CB2 se asocia a su efecto antiinflamatorio y modulador inmunitario.

La localización de los receptores cannabinoides se correlaciona con su efecto en el organismo y su modulación farmacológica con el efecto terapéutico. En la comprensión de los efectos sobre el sistema nervioso central es fundamental el conocimiento de la localización específica de los receptores CB1 en el cerebro. Su elevada densidad en ganglios basales y cerebelo, así como en el hipocampo, explica sus efectos sobre la coordinación motora y la memoria a corto plazo. La estimulación del apetito inducida por el consumo de cannabis se debe a la presencia de receptores en el hipotálamo, y el efecto antiemético a su presencia en el núcleo del tracto solitario. Los efectos analgésicos o control nociceptivo tienen que ver con su localización en médula espinal y sustancia gris periacueductal. Otros efectos sobre las emociones y procesos cognitivos se deben a que pueden encontrarse también en la amígdala y corteza respectivamente^{3,13}.

C. Otros receptores

Adicionalmente a los receptores mencionados, se ha descrito la interacción de cannabinoides con otros receptores acoplados a proteínas G como GPR55 (considerado a partir de 2006 por algunos autores como un subtipo de receptor cannabinoide), con canales iónicos como TRPV1, con receptores nucleares de

hormonas como PPAR α y PPAR γ y con enzimas como COX2¹⁴. Estas interacciones contribuirían a los efectos analgésicos, neuroprotectores, antiinflamatorios, antitumorales, metabólicos y cardiovasculares mediados por CB1 y CB2¹¹.

D. Farmacodinámica: Mecanismos del THC y CBD

Los cannabinoides por tanto son aquellas sustancias capaces de interactuar con los receptores cannabinoides. El THC actúa como agonista parcial de alta afinidad de los receptores CB1 y CB2, ejerciendo su acción psicoactiva y analgésica principalmente a través de los receptores CB1 situados en el SNC. En relación al CBD, no se conoce totalmente su mecanismo de acción, pero se ha descrito cierta afinidad por sitios de unión ortostática que le confieren a la molécula una función moduladora alostérica negativa^{5,15}. La descripción de este proceso se correlaciona con la evidencia de que preparados balanceados en THC:CBD presentan menos efectos adversos asociados al uso aislado de THC. El CBD modularía mediante este mecanismo, y otros no bien definidos, la unión del THC a receptores CB1 contrarrestando sus propiedades ansiogénicas o pérdida de memoria a corto plazo¹⁶.

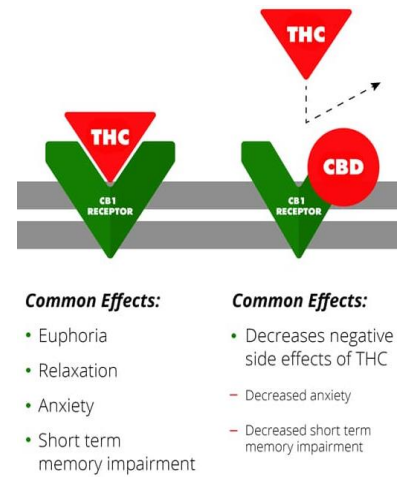


Figura 5: Efecto fisiológico del THC aislado frente al efecto combinado con CBD⁴⁰.

El diferente mecanismo de acción dota de propiedades distintas a cada activo, planteándose usos terapéuticos de ambos por separado así como el uso combinado en función de la patología a tratar. La adecuación del ratio THC:CBD constituye una herramienta farmacológica básica para el desarrollo de preparados o fármacos orientados a cada indicación.

E. Farmacocinética y Comparativa Farmacodependencia - Toxicidad aguda

La estructura molecular de los cannabinoides les confiere una de sus principales características fisicoquímicas: elevada hidrofobicidad. Esta propiedad condicionará su farmacocinética, provocando que estas moléculas tiendan a distribuirse en tejidos lipófilos. El THC es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y llegar al sistema

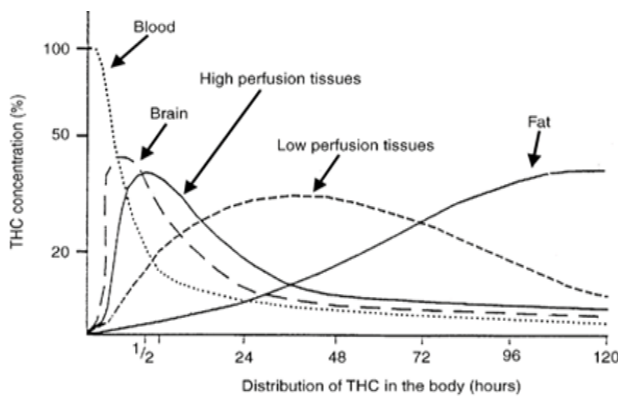


Figura 6: Concentración y distribución de THC en el cuerpo. Vía de administración inhalada¹⁷.

nervioso central, donde ejerce gran parte de sus efectos debido a una mayor densidad de receptores⁴. De ahí se redistribuye y aproximadamente el 80-90% se almacena en el tejido adiposo. Desde este tejido, el THC se irá eliminando gradual y lentamente en un proceso que dura semanas, por lo que una determinación de THC en sangre impide confirmar un consumo reciente¹⁷.

El perfil farmacocinético del THC es en parte responsable de que el efecto de abstinencia en consumidores de uso frecuente y prolongado no sea muy marcado en comparación con otras sustancias como nicotina u opiáceos. El proceso gradual de eliminación evita la retirada brusca del estímulo, permitiendo que el organismo tenga un margen de adaptación mayor.

En base a datos experimentales se ha analizado comparativamente el **potencial de dependencia** de sustancias con diferente acción farmacológica así como el **margen de seguridad** en relación a toxicidad aguda¹⁸. Los resultados sitúan en cabeza como “potencial *muy alto*” a opiáceos como la heroína y estimulantes como el *crack*, seguidos por la morfina como “*potencial alto*”. A continuación como “*potencial moderado alto*” se encuentran depresores como los barbitúricos y estimulantes como la cocaína y la nicotina; y como “*potencial moderado*” las benzodiazepinas, el alcohol y las anfetaminas. En un “*potencial moderado bajo*” encontramos la cafeína y cannabis, y finalmente, como “*potencial bajo*” los alucinógenos. Por otro lado, el estudio sobre los márgenes de seguridad en relación a toxicidad aguda, sitúa como sustancia con márgenes de seguridad de “*muy pequeños a moderados*” a: heroína, crack, morfina, cocaína, nicotina, barbitúricos y alcohol; y de “*grandes a muy grandes*” a: benzodiazepinas, alucinógenos y cannabis.

La información que puede extrapolarse de este estudio es que el cannabis en relación a otras sustancias con propiedades psicoactivas, presenta un potencial de dependencia moderado bajo y un margen de seguridad en relación a toxicidad aguda amplio, es decir, que es altamente improbable que complicaciones por sobredosis de cannabis lleven al fallecimiento de un paciente. En 2010 se registraron en Estados Unidos 38.329 muertes relacionadas con fármacos de las cuales 16.651 se relacionaron con el uso de opioides aislados o combinados con otras sustancias, comúnmente benzodiazepinas¹⁹. Entre 1999-2011 las muertes por intoxicación con opiáceos ajustadas por edad en Estados Unidos se han cuadruplicado, considerándose el uso indebido de opiáceos analgésicos de prescripción un problema en la sociedad americana pero también a nivel mundial.

Estos datos comparativos de farmacodependencia y toxicidad aguda del cannabis junto con las evidencias de su uso terapéutico constituyen parte de los argumentos del debate actual en el replanteamiento de la fiscalización del cannabis medicinal.

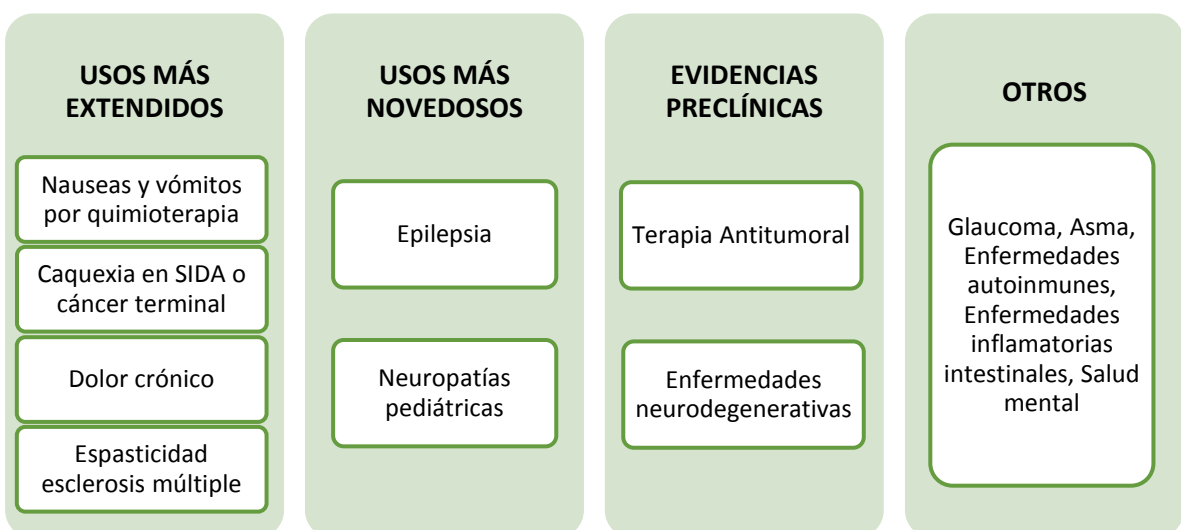
APLICACIONES TERAPEÚTICAS

Las potenciales aplicaciones terapéuticas nacen de la relación directa entre localización del receptor, efecto endógeno y modulación farmacológica. Los principales cannabinoides actúan de manera diferente y por tanto el tratamiento en cada indicación requerirá de concentraciones o tipos de cannabinoides distintos en función de la modulación del sistema buscada.

El potencial terapéutico del cannabis se enfrenta en ciertos casos a falta de investigación así como a la escasez de ensayos clínicos que permitan avalar, o por el contrario descartar, el conjunto de evidencias científicas preclínicas para el tratamiento de variadas patologías. Actualmente y de forma global, este panorama esta cambiado gradualmente, sin embargo, la fiscalización aplicada al cannabis en el siglo pasado ha tenido una repercusión notoria en la limitación del avance científico²⁰.

En cuanto a estas potenciales aplicaciones, destacan algunas cuyo uso ya está más estudiado y aprobado (en algunos casos a raíz de la evidencia empírica o experiencias anecdóticas entre pacientes que llevó a la elaboración de estudios clínicos), y otras que se basan en evidencias preclínicas. Dos de los usos terapéuticos más extendidos y probados se basan en sus propiedades paliativas para el tratamiento de pacientes oncológicos que reciben quimioterapia como antiemético, y en el tratamiento de la anorexia y caquexia en pacientes de SIDA o cáncer terminal. Otras de las aplicaciones más reconocidas son el tratamiento de trastornos espásticos en esclerosis múltiple o el uso coadyuvante como analgésico. En los últimos años, se ha demostrado el uso de CBD para el tratamiento de epilepsias refractarias, y se está estudiando su uso en otras encefalopatías pediátricas como la encefalopatía hipóxico-isquémica del recién nacido.

Los planteamientos terapéuticos más novedosos, basados mayoritariamente en evidencias preclínicas, incluyen el uso de cannabinoides como tratamiento complementario antitumoral, y en enfermedades neurodegenerativas sugiriendo propiedades neuroprotectoras y neuroreparadoras.



1. CÁNCER

NAUSEAS Y VÓMITOS

El tratamiento de náuseas y vómitos asociados a quimioterapia con cannabinoides es uno de los usos más conocidos y extendidos del cannabis medicinal. La nabilona, análogo sintético del THC, fue uno de los primeros cannabinoides comercializados para el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia bajo el nombre del fármaco Cesamet. Junto a él surgió también Marinol, fármaco que contiene otro análogo sintético del THC, el dronabinol.

Las sustancias o tratamientos farmacológicos eméticos estimulan fibras vagales aferentes en el tracto gastrointestinal que conducen la información al núcleo del tracto solitario, o bien acceden al sistema nervioso central a través del área postrema.

A este nivel, la liberación presináptica de serotonina activa receptores postsinápticos serotoninérgicos que finalmente desencadenan náusea. Fisiológicamente, este mecanismo está limitado por la liberación desde la neurona postsináptica de endocannabinoides (2-AG), que actúan sobre el receptor CB₁ en la neurona presináptica disminuyendo la liberación de serotonina. Se desconoce el mecanismo antiemético exacto de los fármacos cannabinoides, pero en base a este proceso fisiológico se postula que el mecanismo se base en la inhibición de la transmisión serotoninérgica. Algunos estudios señalan la acción de los cannabinoides a través de receptores CB₁ en el tracto solitario y también un posible efecto antiemético periférico a través de receptores CB₁ intestinales²¹.

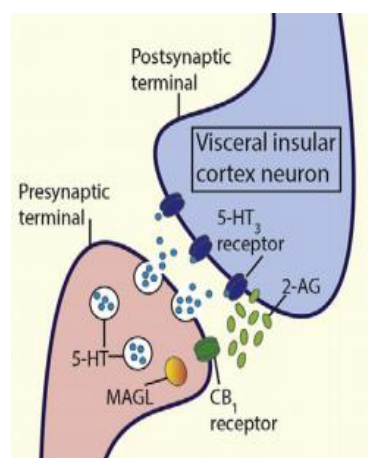


Figura 7: Señalización mediada por serotonina y endocannabinoides en la corteza visceral insular²¹.

El tratamiento de primera línea para el control de los vómitos asociados a quimioterapia son los setrones, antagonistas del receptor de serotonina. Los cannabinoides no se presentan como el tratamiento de primera elección para todos los pacientes que reciben quimioterapia, si no como una herramienta terapéutica adicional para determinados pacientes que no responden a los antieméticos tradicionales o que presentan efectos secundarios adversos²².

Un paciente oncológico puede presentar otras patologías asociadas al contexto de la enfermedad de cáncer como depresión, falta de apetito o caquexia, dolor y respuesta ineficiente o efectos secundarios indeseados asociados al tratamiento antiemético y analgésico. Es en este tipo de paciente donde el papel de los cannabinoides tiene un elevado potencial como herramienta terapéutica, no solo como antieméticos, si no en el contexto global de la enfermedad (estimulan apetito, mejoran el ánimo, presentan efecto analgésico y efecto antiemético).

Por todo ello es fundamental identificar y definir el tipo de paciente que puede beneficiarse de este tipo de tratamiento antiemético.

TERAPIA ANTITUMORAL

Adicionalmente a la función paliativa de los cannabinoides en terapia oncológica, en los últimos años estudios han sacado a la luz evidencias preclínicas de la capacidad de los cannabinoides para reducir el crecimiento de tumores en modelos animales, y se han diseñado ensayos clínicos para estudiar esta actividad en pacientes con glioblastoma²³. Los datos en modelos animales reflejan resultados prometedores, pero es necesaria investigación clínica que permitan determinar si esta práctica puede llevarse con éxito a terapia humana y qué tipo de cáncer y paciente respondería satisfactoriamente a este tratamiento.

Se ha observado que los receptores y ligandos del sistema endocannabinoide se encuentran sobreexpresados en tejidos tumorales, y se postula que en estos tejidos desempeñan propiedades antitumorales a través de cuatro mecanismos. Los modos de acción antitumoral comprenden: inducción de la apoptosis en células tumorales; selectividad por células tumorales; inhibición de la proliferación celular; e inhibición de la angiogénesis, invasión y metástasis²⁴.

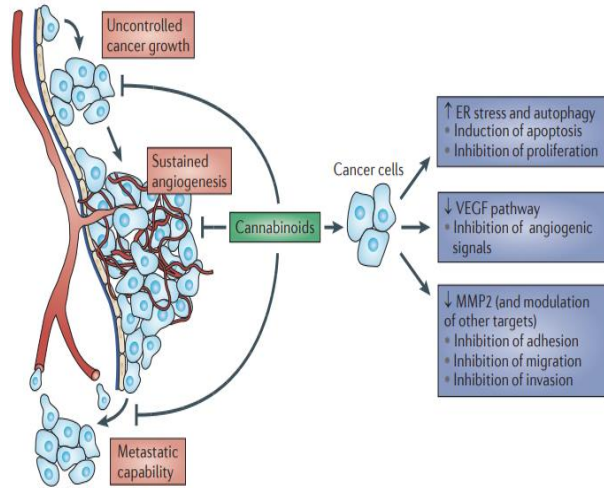


Figura 8: Mecanismos generales de acción antitumoral mediados por cannabinoides²⁴.

Los mayores avances en la investigación de terapia antitumoral con cannabinoides se han llevado a cabo en el modelo de glioblastoma, cuyo tratamiento actual comprende diagnóstico, cirugía, radioterapia y tratamiento farmacológico con temozolomida. De 2003 a 2006 se desarrolló un ensayo clínico piloto²⁵ con nueve pacientes para demostrar un perfil de seguridad favorable del THC, observándose que el tratamiento con THC era seguro y que las evidencias obtenidas en preclínica podrían llevarse a la clínica para tratar de demostrar los mecanismos que se habían descrito en modelos animales. Más recientemente, de 2014 a 2016, la compañía GW-Pharmaceuticals ha llevado a cabo un ensayo clínico de fase II controlado con placebo²⁶ donde a pacientes, que tras recibir el tratamiento convencional han sufrido una recaída, se les administra temozolomida más un preparado de THC:CBD en proporciones 1:1. El estudio todavía no está completado, pero la compañía ya ha anunciado resultados todavía no concluyentes pero positivos de un aumento en el ratio de supervivencia de los pacientes.

Son necesarios más estudios y ensayos clínicos que permitan seguir evidenciando los efectos antitumorales así como evaluar la posibilidad de efectos adversos. El uso de fármacos derivados de cannabinoides en terapia antitumoral se plantea por tanto como terapia combinada con otros agentes antitumorales habituales y no en monoterapia. El análisis de las perspectivas de futuro incluye definir las posibles terapias combinadas, definir el tipo de pacientes e identificar los factores de resistencia.

2. DOLOR CRÓNICO

El descubrimiento del aumento de niveles de endocannabinoides y receptores en regiones de modulación de dolor tras lesiones nerviosas, así como la disposición anatómica del sistema endocannabinoide, sustentan el uso histórico del cannabis medicinal para el tratamiento del dolor. El mecanismo analgésico de los cannabinoides se basa en la activación de receptores CB1 en la sustancia gris periacueductal, médula espinal y nervios periféricos, disminuyendo así la excitabilidad de membranas neuronales y con ello la liberación de neurotransmisores mediadores del dolor. No está precisado el mecanismo analgésico exacto y completo pero existe una base anatómica y fisiológica para avalarlo. La naturaleza analgésica, antiespástica y antiinflamatoria del cannabis plantea su uso en tipos de dolor neuropático, dolor refractario en la esclerosis múltiple y dolor canceroso²⁷.

En el primer caso, el mecanismo de acción analgésica hace del cannabis una alternativa al tratamiento del **dolor neuropático**, actuando sobre las vías nerviosas de transmisión del dolor y siendo su efecto aún más eficaz si los tejidos también se encuentran inflamados debido a su carácter antiinflamatorio.

La **espasticidad** asociada a esclerosis múltiple se debe a un incremento del tono muscular que se opone al estiramiento pasivo de un músculo produciendo dolor refractario de naturaleza espástica. La sinergia de efecto analgésico y antiespástico modulado a través del sistema endocannabinoide han llevado al uso en España de Sativex, único fármaco aprobado hasta la fecha que contiene THC (formulado en concentraciones de 25mg/ml:27mg/ml de THC:CBD). Este fármaco está indicado como tratamiento adicional para paliar los síntomas en pacientes adultos con espasticidad moderada o grave asociada a esclerosis múltiple que no han respondido adecuadamente a otros medicamentos antiespásticos. Se emplea vía bucal a través de un pulverizador²⁸.

En lo relacionado al **dolor canceroso**, como se ha descrito previamente, es posible un cuadro clínico en el que los pacientes no solo presenten dolor, sino también náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia, pérdida de apetito o caquexia y síntomas depresivos, por lo que las propiedades del cannabis tienen efectos beneficiosos a varios niveles.

En comparación con otros tratamientos analgésicos de último escalón basados en opioides, el cannabis medicinal se presenta como un tratamiento con un perfil de seguridad y toxicidad más óptimo. La dependencia, abuso y mortalidad asociada a opioides de prescripción constituye un problema a nivel mundial. El enfoque que se está investigando postula que los cannabinoides potencian el efecto analgésico de opiáceos como morfina u oxicodona permitiendo disminuir sus dosis y con ello sus efectos adversos²⁹. Diferentes autores han analizado el cambio en los datos de mortalidad asociada a sobredosis de opioides analgésicos en estados donde las leyes permiten el acceso al cannabis medicinal. Los resultados establecen una asociación significativa entre leyes de cannabis medicinal y tasas de mortalidad por sobredosis de opioides más bajas a nivel estatal, proponiendo una evaluación más rigurosa de políticas de cannabis medicinal que permita seguir evidenciando estos resultados³⁰.

3. ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

El desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, Alzheimer o enfermedad de Huntington está condicionado por fenómenos de excitotoxicidad, estrés oxidativo, inflamación y neurodegeneración.

La capacidad de ejercer un efecto protector a estos cuatro niveles ha guiado el interés de la investigación por el posible efecto beneficioso de derivados cannabinoides en enfermedades de tipo degenerativo. La localización de receptores cannabinoides en células estratégicas otorga un carácter pleiotrópico o perfil de amplio espectro al sistema endocannabinoide, implicándolo en la regulación de estos procesos como parte del mantenimiento de la homeostasis del organismo. La regulación mediante derivados cannabinoides se basa en la potenciación de la respuesta endógena, la actuación sinérgica a través de diferentes dianas, y sus propiedades neuroprotectoras y neuroreparadoras³.

- La **reducción de la excitotoxicidad** se debe a la modulación de la liberación de glutamato gracias a la presencia de receptores CB1 en terminales glutamatérgicas.
- El efecto **antioxidante** de los cannabinoides es debido a su estructura molecular, actuando como radicales scavengers y disminuyendo así las especies reactivas de oxígeno.
- La presencia y activación de receptores CB2 situados sobre células de microglia disminuye la liberación de mediadores proinflamatorios y aumenta los factores de supervivencia. Adicionalmente los receptores CB1 y CB2 se localizan sobre la membrana de astrocitos favoreciendo también procesos de supervivencia contribuyendo a la **neuroprotección**.
- Los receptores CB1 y CB2 están presentes en células precursoras de oligodendrocitos (OPCs) y en células precursoras de neuronas (NPCs). La modulación a través de estos receptores en estas células se asocia a procesos implicados en la remielinización y **neuroreparación**. La visión de futuro que se plantea es la capacidad de modular farmacológicamente estos receptores para tratar de neuroreparar y remielinizar áreas lesionadas³¹.

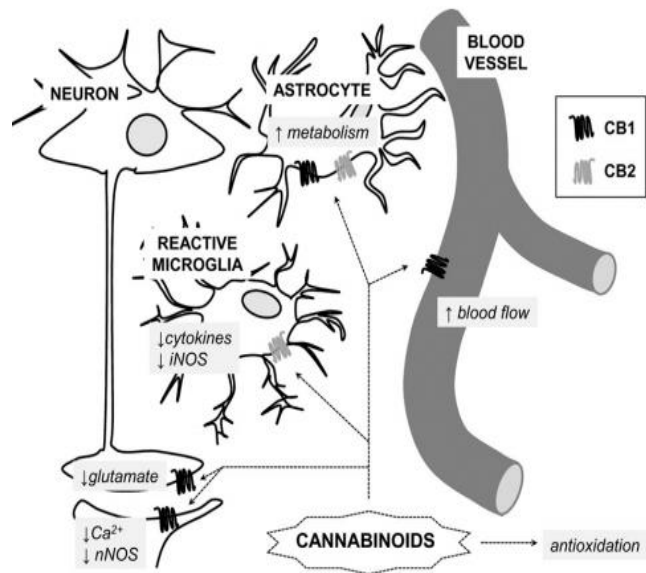


Figura 9: Mecanismos implicados en las propiedades neuroprotectoras de los cannabinoides³¹.

En esta área se requiere más investigación y ensayos clínicos que permitan ampliar los mecanismos teóricos descritos y definir el impacto real de estos.

EPILEPSIA

Estudios in vitro e in vivo han reflejado los efectos anticonvulsivantes y antiepileptiformes del CBD. Se desconoce el mecanismo exacto pero se postula que el efecto no se debe a la interacción directa del CBD con los receptores cannabinoideos. En el análisis de los posibles mecanismos de acción farmacológicos del CBD, un estudio analizó el efecto del CBD en convulsiones inducidas por pentileno tetrazol (PTZ) en ratones³². Los resultados reflejaron que la administración de CBD 30 minutos antes de la administración de PTZ mostraba efectos anticonvulsivantes a dosis de 60mg/kg, disminución de la duración de las convulsiones, aumento en la latencia a la primera convulsión y prevención del aumento de IL-6 inducido por PTZ.

Para estudiar el mecanismo farmacológico, se hicieron pretratamientos con antagonistas del receptor CB1, CB2 y TRPV1, viéndose revertido en los tres casos el efecto del CBD. El trabajo propone un estudio más exhaustivo de estos mecanismos, ya que el CBD no actúa directamente como un agonista de CB1 o CB2, postulando que deben considerarse otros mecanismos como:

- El aumento de los niveles de anandamida (el CBD inhibe su recaptación e hidrólisis) siendo este endocannabinoide el que interaccione con el receptor CB1 y CB2 reduciendo la neurotransmisión excitatoria.
- El mecanismo a través de TRPV1 es controvertido, pues su activación aumenta la excitabilidad. Se postula que la unión de CBD a este receptor fomenta su fosforilación acelerando su desensibilización.
- El carácter antiinflamatorio del CBD contribuye al efecto anticonvulsivante.

En relación a evidencias clínicas, los resultados de un meta-análisis de estudios clínicos observacionales sobre el tratamiento de epilepsias refractarias con fármacos basados en CBD³³ muestra que aproximadamente el 60% de los pacientes mostraron mejoría clínica, y alrededor del 40% presentó una reducción del 50% en la frecuencia de convulsiones. Se concluye que tratamientos basados en CBD muestran un perfil de eficacia y seguridad positivo en el tratamiento de epilepsia refractaria, siendo significativo el número de pacientes que se benefició del tratamiento. Además se resalta que son más potentes y presentan un perfil de seguridad mayor los extractos de cannabis ricos en CBD frente a CBD purificado planteándose así la posibilidad del efecto sinérgico o *per se* de otros componentes de la planta.

En general son necesarios más estudios que permitan elucidar los mecanismos exactos del CBD y otros cannabinoideos, permitiendo definir dosis, duración y efectividad a largo plazo, existiendo ya suficiente evidencia científica para el uso de CBD en determinados tipos de epilepsias.

En los últimos años, un reflejo de la realidad que en la práctica ha supuesto el uso de CBD es el de familias necesitadas por un tratamiento para niños que recibiendo 7 u 8 anticonvulsivantes diferentes seguían sufriendo convulsiones diarias, y que tras la administración de CBD se alcanzaba una remisión del 50% de las convulsiones y en determinados niños una remisión de hasta el 100%. El caso clínico más famoso fue el de una niña americana llamada Charlotte, quien padece el síndrome de Dravet. La

cepa de cannabis medicinal empleada para su tratamiento recibe hoy su nombre, "Charlotte's Web", contiene un 0,5% de THC y un 17% de CBD, viéndose disparados a partir de este momento los cultivos comerciales de cepas con alto nivel en CBD.

En 2018 la FDA ha aprobado el fármaco Epidiolex, patentado por la compañía GW Pharmaceuticals, para el tratamiento de convulsiones asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut y síndrome de Dravet a partir de los 2 años de edad. Consiste en una solución oral de cannabidiol concentrada a 100mg/ml para administración oral.

NEUROPATÍAS PEDRIÁTICAS

Las principales evidencias del efecto beneficioso de los cannabinoides se han observado en el uso terapéutico del CBD para el tratamiento de encefalopatías epilépticas, explicada previamente, y en encefalopatía hipóxico-isquémica del recién nacido. El efecto terapéutico se basa en el efecto protector del sistema endocannabinoide, especialmente en células precursoras de oligodendrocitos (OPCs) y neuronas (NPCs)³¹.

En el caso de la encefalopatía hipóxico-isquémica del recién nacido se han llevado a cabo estudios preclínicos en ratas y cerdos con resultados prometedores. La compañía GW Pharmaceuticals ya está llevando a cabo un ensayo clínico en encefalopatía hipóxico-isquémica del recién nacido de moderada a severa. En este ensayo se emplea conjuntamente hipotermia, que constituye la terapia de elección hasta la fecha, con una única dosis intravenosa CBD. Se pretende evaluar la seguridad, tolerancia farmacocinética y efectividad de este tratamiento llevando a cabo un seguimiento de 6 meses.

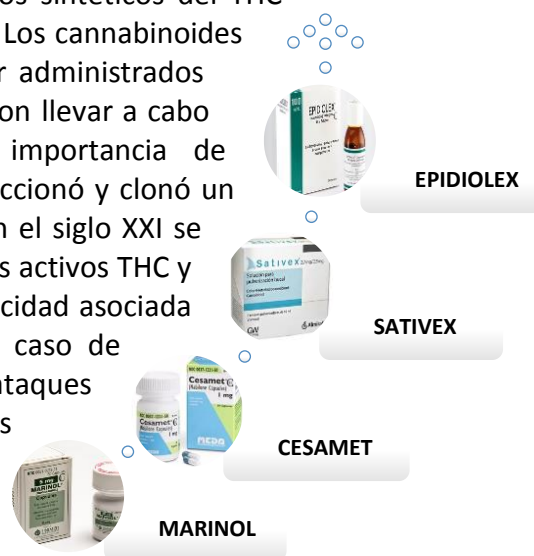
4. OTRAS APLICACIONES TERAPÉUTICAS

En base a otros efectos descritos previamente que la modulación de receptores CB1 y CB2 tiene en el organismo (disminución de la presión intraocular, broncodilatación, efecto antiinflamatorio, efecto inmunomodulador, sensación de euforia, sedación y relajación...) se postula sobre cuál sería el posible impacto terapéutico que podría presentar en patologías como glaucoma de ángulo abierto, asma, enfermedades autoinmunes, enfermedades antiinflamatorias intestinales y síntomas psiquiátricos o de salud mental como adicciones, insomnio, estrés postraumático y depresión^{20,27}.

En estas patologías el uso de terapéutico del cannabis medicinal se plantea a nivel teórico, siendo necesarias más investigaciones que definan su efectividad y seguridad.

MEDICAMENTOS, LEGISLACIÓN Y SITUACIÓN EN ESPAÑA

Alrededor de 1990, los primeros medicamentos en ser comercializados tuvieron como indicación tratamientos paliativos en pacientes oncológicos y fueron el Marinol y el Cesamet, presentando como principios activos análogos sintéticos del THC como son el dronabinol y la nabilona respectivamente. Los cannabinoides sintéticos pueden presentar efectos secundarios al ser administrados de forma aislada, por lo que las farmacéuticas decidieron llevar a cabo extracciones directas de la planta valorando la importancia de preparados balanceados en cannabinoides. Así, se seleccionó y clonó un fenotipo del que llevar a cabo las extracciones, y ya en el siglo XXI se formuló el primer fármaco que presenta como principios activos THC y CBD en un ratio 1:1, el Sativex, indicado para la espasticidad asociada a esclerosis múltiple y dolor en cáncer. En 2013, el caso de Charlotte, niña americana que presentaba más de 300 ataques epilépticos semanales, revoluciona el uso de extractos de CBD para el tratamiento de epilepsia refractaria pediátrica, y ya en 2018 se aprueba Epidiolex, fármaco a base de CBD para el tratamiento del síndrome de Dravet y Lennox-Gastaut.



La “Convención Única Sobre Estupefacientes” de Naciones Unidas de 1961 donde el cannabis queda clasificado en las listas I y IV de estupefacientes, junto con sustancias consideradas como muy adictivas, muy peligrosas y sin utilidad médica, marcó una serie de trabas legales que han frenado la investigación, han impedido la dispensación médica y han fomentado la estigmatización del uso de la planta a nivel medicinal.

Sin embargo, el panorama internacional en los últimos años a este nivel está cambiando. La práctica interpretativa de estos tratados en diferentes países se ha acogido a las ambigüedades de los textos y a la flexibilidad de la política nacional, creándose un margen de maniobra que de una manera u otra ha llevado a reformas y prácticas en las políticas del cannabis que distan de la tolerancia cero. Ejemplos de esto son la descriminalización del consumo, posesión y cultivo para uso personal, los clubs sociales de cannabis o la reglamentación del uso medicinal. En 2018, el comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud ya ha recomendado a Naciones Unidas la reclasificación del cannabis a una lista con menor control y fiscalización reconociéndose su utilidad terapéutica. Esta tendencia de cambio en cuanto a la reglamentación del cannabis terapéutico se debe a varias razones. La creciente demanda social y evidencia científica en los últimos años junto con el avance político se suma a intereses económicos y al auge en la industria del cannabis. Países como Holanda, Uruguay, Israel, Colombia, Chile, Finlandia, Noruega, Francia, Alemania, Italia, Dinamarca, Reino Unido, 31 estados de EEUU y Canadá, entre otros, han reglamentado ya el uso del cannabis medicinal³⁴. En Europa, países como Alemania incluyen el cannabis medicinal en la gama básica de medicamentos que deben cubrir las aseguradoras privadas o servicios de salud pública³⁵.

No obstante, la posible dispensación de estos fármacos depende de la regulación de cada país, siendo España uno de los países más atrasados en la regulación del cannabis

medicinal. El acceso a estos medicamentos está muy restringido, y el único fármaco aprobado es el Sativex (patente registrada por GW Pharma LTD, comercializado en Europa y México por Almirall, a precio por caja de medicamento alrededor de 400 euros mensuales). En nuestro país, está indicado para la espasticidad asociada a esclerosis múltiple, pudiéndose acceder a él para el tratamiento de distintos tipos de dolor, especialmente en pacientes oncológicos y exclusivamente a través de la vía de uso compasivo. Por esta misma vía, puede accederse a Epidiolex para epilepsias refractarias infantiles. Un solo fármaco no permite cubrir todas las necesidades de los pacientes que requieren de cannabis medicinal, siendo la normativa actual insuficiente para permitir los diversos usos terapéuticos del cannabis.

La falta de reglamentación por parte de las autoridades sanitarias y la deficiencia de programas de dispensación imposibilita tanto la utilidad del cannabis medicinal como el acceso de los pacientes a los tratamientos. El problema real derivado de esta falta de regulación es que los pacientes recurren a clubs de cannabis, autocultivo o mercado negro, que no garantizan los parámetros de calidad, seguridad y efectividad propios de un medicamento, porque no existen en el mercado vías y preparados que se adecuen a sus necesidades o que respondan a la demanda social.

A nivel estatal reglamentar un programa específico de cannabis medicinal es algo que las leyes permiten establecer pero que ningún gobierno hasta la fecha ha marcado como iniciativa para instaurar. Los mayores avances se han llevado a cabo a nivel autonómico, a través de resoluciones que han instado al gobierno estatal a realizar dicha regulación. En Cataluña, la regulación ha permitido la creación de clubs de cannabis acogidos a un modelo cooperativo basado en la descriminalización del cultivo para uso personal. Deben cumplir con que la distribución no tenga ánimo de lucro y se limite a un grupo cerrado de adultos que están registrados y tienen derecho a parte de ese cultivo. Aunque la regulación haya permitido la creación de estos clubs, se aleja de cualquier medida sanitaria real en cuanto a la reglamentación de cannabis medicinal se refiere. España puede tomar como referencia otros modelos de reglamentación nacional para enfocar el planteamiento propio tomando como base la ley de garantías y uso racional de medicamento y productos sanitarios³⁶.

CONCLUSIONES

El descubrimiento de un sistema endógeno diana específica de los fitocannabinoides descritos en la planta *Cannabis sativa* supuso un antes y un después en el conocimiento acerca de la farmacoterapia del cannabis. Actualmente existe evidencia suficiente para su uso en determinadas patologías, pero es fundamental promover y facilitar el avance científico que permita seguir profundizando en sus aplicaciones terapéuticas. El uso de cannabis medicinal requiere un respaldo sanitario que garantice su eficacia y seguridad, elucidando o descartando sus posibles efectos adversos, y siendo primordial para este cometido una reglamentación apropiada.

La fiscalización sometida al cannabis en la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961 debe replantearse por parte de Naciones Unidas ya que la farmacoterapia, farmacodependencia y toxicidad aguda no se correlacionan con dicha fiscalización.

España puede plantear una reglamentación de dispensación de cannabis medicinal como es tendencia en el resto de países. Así el acceso al cannabis medicinal podría plantearse desde la vía de medicamento industrial, vía de medicamentos a base de plantas medicinales, o a través de formulas magistrales y preparados oficinales. Estos últimos permitirían una adecuación más personalizada de los preparados a cada tipo de paciente o patología y podrían tenerse en stock en las farmacias. Además de estos modelos de dispensación, deben plantearse sistemas que garatizen el acceso y continuidad de los pacientes a los tratamientos, el reembolso por parte de la seguridad social de estos medicamentos prescritos con receta médica, así como medidas interdisciplinares que fomenten proyectos de I+D y organismos encargados de la farmacovigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Téllez Mosquera, J. & Observatorio de Drogas de Colombia. *Marihuana Cannabis Aspectos Toxicológicos, Clínicos, Sociales y Potenciales Usos Terapéuticos*. (Oficina De Las Naciones Unidas Contra La Droga Y El Delito Colombia, 2014).
2. Abanades S., Cabrero-Castel A., Fiz J., F. M. Farmacología clínica del cannabis. *DOLOR* **20**, 187–98 (2005).
3. Guzman, M. & Galve-Roperh, I. Endocannabinoides: un nuevo sistema de comunicación en el cerebro. *Monografía XXV: Avances en Neurociencia: Neurotransmisores y Patologías Nerviosas* 177–193 (2010).
4. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC) Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina & Universidad Complutense de Madrid. Guía Básica sobre los Cannabinoides. 13–65 (2002).
5. Ligresti, A., De Petrocellis, L. & Marzo, V. Di. From Phytocannabinoids To Cannabinoid Receptors And Endocannabinoids. *Physiol Rev* **96**, 1593–1659 (2016).
6. Englund, A. *et al.* Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *Journal of Psychopharmacology* **27**, 19–27 (2013).
7. Brugnattelli, V. Propiedades antiinflamatorias y antinociceptivas de β -mirceno.

- Investigación y análisis de Cannabis. *Fundación CANNA*. Available at: <https://www.fundacion-canna.es/propiedades-antiinflamatorias-y-antinociceptivas-de-v-mirceno>. (Accessed: 8th May 2019)
8. Naciones Unidas. *Convención única de 1961 sobre estupefacientes enmendada por el Protocolo de 1972 de Modificación de la Convención Unica de 1961 sobre Estupefacientes*. (1972).
 9. Hallam, C., Bewley-Taylor, D. & Jelsma, M. La clasificación en el sistema internacional de control de drogas. Serie Reforma legislativa en materia de drogas No. 25. *Int. Drug Policy Consort.* (2014).
 10. Ramos Atance, J. A. & Fernández Ruiz, J. Sistema cannabinoide endógeno: ligandos y receptores acoplados a mecanismos de transducción de señales. *Adicciones* **12**, 59 (2000).
 11. Grotenhermen, F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids* **1**, 10–14 (2006).
 12. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC) Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Guía Básica sobre los Cannabinoides. 39 (2002).
 13. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC) Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Guía Básica sobre los Cannabinoides. 67–69 (2002).
 14. O’Sullivan, S. E. An update on PPAR activation by cannabinoids. *Br. J. Pharmacol.* **173**, 1899–1910 (2016).
 15. Boggs, D. L., Peckham, A., Boggs, A. A. & Ranganathan, M. Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: Separating the chemicals from the weed a pharmacodynamic discussion. *Ment. Heal. Clin.* **6**, 277–284 (2016).
 16. Lucas, C. J., Galettis, P. & Schneider, J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **84**, 2477–2482 (2018).
 17. Wadieh, E., Adams, L., Francio, V. T. & Brown, T. L. Neuropsychiatric Effects of Marijuana. *MOJ Addict. Med. Ther.* **3**, 61–64 (2017).
 18. Gable, R. S. Toward a Comparative Overview of Dependence Potential and Acute Toxicity of Psychoactive Substances Used Nonmedically. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* **19**, 263–281 (1993).
 19. Cheatle, M. D. Prescription Opioid Misuse, Abuse, Morbidity, and Mortality: Balancing Effective Pain Management and Safety. *Pain Med.* **16**, S3–S8 (2015).
 20. Durán, M. Uso terapéutico de los cannabinoides. Universidad Autónoma de Barcelona. *Eguzkilore* **19**, 139–149 (2005).
 21. Sticht, M. A., Rock, E. M., Limebeer, C. L. & Parker, L. A. Endocannabinoid Mechanisms Influencing Nausea. *Int. Rev. Neurobiol.* **125**, 127–162 (2015).
 22. Fundació Institut Català de Farmacologia. Uso terapéutico del cannabis: Indicaciones en oncología. (2006). Available at: http://w3.icf.uab.es/ficf/es/bin/view/Cannabis/IndicacionsOncologia#Casos_y_series_de_pacientes. (Accessed: 9th May 2019)
 23. Dumitru, C. A., Sandalcioglu, I. E. & Karsak, M. Cannabinoids in Glioblastoma Therapy: New Applications for Old Drugs. *Front. Mol. Neurosci.* **11**, 159 (2018).
 24. Velasco, G., Sánchez, C. & Guzmán, M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat. Rev. Cancer* **12**, 436–444 (2012).

25. Guzmán, M. *et al.* A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br. J. Cancer* **95**, 197–203 (2006).
26. GW Pharmaceuticals plc. GW Pharmaceuticals Achieves Positive Results in Phase 2 Proof of Concept Study in Glioma. (2017). Available at: <https://www.gwpharm.com/about/news/gw-pharmaceuticals-achieves-positive-results-phase-2-proof-concept-study-glioma>. (Accessed: 9th May 2019)
27. Avello L, M., Pastene N, E., Fernández R, P. & Córdova M, P. Potencial uso terapéutico de cannabis. *Rev. Med. Chil.* **145**, 360–367 (2017).
28. AEMPS. Ficha técnica Sativex 2,7 mg/2,5 mg solución para pulverización bucal. *CIMA* (2010). Available at: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=72544>. (Accessed: 11th May 2019)
29. Abrams, D. I., Couey, P., Shade, S. B., Kelly, M. E. & Benowitz, N. L. Cannabinoid–Opioid Interaction in Chronic Pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* **90**, 844–851 (2011).
30. Bachhuber, M. A., Saloner, B., Cunningham, C. O. & Barry, C. L. Medical Cannabis Laws and Opioid Analgesic Overdose Mortality in the United States, 1999–2010. *JAMA Intern. Med.* **174**, 1668 (2014).
31. Orgado, J. M., Fernández-Ruiz, J. & Romero, J. The endocannabinoid system in neuropathological states. *Int. Rev. Psychiatry* **21**, 172–180 (2009).
32. Vilela, L. R. *et al.* Anticonvulsant effect of cannabidiol in the pentylenetetrazole model: Pharmacological mechanisms, electroencephalographic profile, and brain cytokine levels. *Epilepsy Behav.* **75**, 29–35 (2017).
33. Pamplona, F. A., da Silva, L. R. & Coan, A. C. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. *Front. Neurol.* **9**, 759 (2018).
34. Bifulco, M. & Pisanti, S. Medicinal use of cannabis in Europe: The fact that more countries legalize the medicinal use of cannabis should not become an argument for unfettered and uncontrolled use. *EMBO Rep.* **16**, 130–132 (2015).
35. Sofía Aguilar, P., Gutiérrez, V., Sánchez, L. & Nougier, M. Políticas y prácticas sobre cannabis medicinal en el mundo. *Int. Drug Policy Consort.* (2018).
36. Araceli Manjón-Cabeza Olmeda. *Una evaluación de la UNGASS 2016. Especial énfasis en las políticas de cannabis. Las sendas de la regulación del cannabis en España* (Edicions Bellaterra, 2017).
37. Figura 1: Sativa, Indica...Ruderalis? - Craft Sense. Available at: <https://craftsense.co/cannabis/cannabis-levelup/cannabis-ruderalis-having-moment/>. (Accessed: 8th May 2019)
38. Figura 2: Rudd, J. CBD vs THC – What are the Main Differences | Search Results | Analytical Cannabis. (2018). Available at: <https://www.analyticalcannabis.com/search?query=CBD+vs+THC+-+What+are+the+Main+Differences%3F&page=1>. (Accessed: 8th May 2019)
39. Figura 4: Kalapa Clinic. Receptores Cannabinoides y su función con el Cannabis Medicinal. Available at: <https://www.kalapa-clinic.com/receptores-cannabinoides/>. (Accessed: 14th May 2019)
40. Figura 5: The Entourage Effect - The Health Benefits from Hemp, CBD, Marijuana. Available at: <https://www.cannainsider.com/reviews/entourage-effect/>. (Accessed: 14th May 2019)