



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Plantas medicinales origen de drogas de abuso,  
adicciones y tratamiento de las mismas:  
Cannabis, una doble perspectiva**

**Autor:** Jorge Coca Crespo

**Tutor:** Rubén Martín Lázaro

**Convocatoria:** Junio 2019

# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>2</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....</b>	<b>2</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>4</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>4</b>
4.1. Cannabinoides y sistema endocannabinoide .....	4
4.2. Perspectiva toxicológica del cannabis .....	8
4.3. Terapéutica del cannabis. Medicamentos a base de cannabis .....	11
4.3.1. Espasticidad asociada a esclerosis múltiple.....	13
4.3.2. Efectos antieméticos .....	13
4.3.3. Efectos sobre el apetito .....	14
4.3.4. Efectos sobre el dolor.....	15
4.3.5. Otros usos de los cannabinoides.....	16
<b>5. CONCLUSIONES .....</b>	<b>17</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>18</b>

## 1. RESUMEN

El hecho de que muchas plantas tengan un uso potencial como droga de abuso nos lleva a pensar que son "malas", pero tienen casi siempre posibles usos terapéuticos. En este caso, nos centramos en *Cannabis sativa* L., una droga que ha sido usada a través de la historia para diferentes fines. Casi todas las culturas han conocido sus efectos psicotrópicos (causados principalmente por el THC) y esta ha sido una de las causas por las que sus aplicaciones en terapéutica se han visto empañadas.

Actualmente es la droga ilegal más consumida en el mundo. Esto ha llevado a que haya sufrido un enlentecimiento en la investigación, tanto de sus propiedades terapéuticas (es útil en el tratamiento de varios síntomas y enfermedades) como en el desarrollo de preparados farmacéuticos.

Los cannabinoides son aquellas sustancias químicas (pueden ser fitocannabinoides producidos por la planta, endógenas producidas por el propio organismo o sintéticos) que pueden interactuar con los receptores cannabinoides (CB1 y CB2 principalmente) que forman parte del sistema endocannabinoide (cuyos receptores están localizados en el sistema nervioso central así como en muchos tejidos y órganos periféricos). Los principales fitocannabinoides son el THC y el CBD. El descubrimiento de este sistema hizo que se disparase el interés en la investigación de su posible aplicación en diversos procesos patológicos: náuseas y vómitos provocados por quimioterapia, espasticidad en esclerosis múltiple, estimulante del apetito, efecto analgésico, etc. No debemos olvidar tampoco su toxicología y su extenso uso recreativo que da lugar a una serie de signos y síntomas característicos.

**Palabras clave:** *Cannabis sativa*; cannabinoides; Sistema endocannabinoide;  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC); Cannabidiol (CBD); receptores CB1; receptores CB2.

## 2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), droga es toda sustancia que introducida en el organismo por cualquier vía de administración, produce de algún modo una alteración del natural funcionamiento del sistema nervioso central del individuo y además es susceptible de crear dependencia, ya sea psicológica, física o ambas. Dentro de esta definición se encuentran todas las sustancias psicoactivas, sean legales (alcohol, tabaco, fármacos hipnosedantes...) o estén consideradas ilegales por las convenciones y tratados sobre sustancias psicotrópicas, que incluyen en sus listas, entre otras muchas, al cannabis, la cocaína, las anfetaminas y la heroína.

El término droga de abuso define mejor lo que coloquialmente entendemos como droga: "sustancia de uso no médico con efectos psicoactivos (capaz de producir cambios en la percepción, el estado de ánimo, la conciencia y el comportamiento) y susceptibles de ser autoadministradas". Así, la diferencia entre una droga y un fármaco no viene dada por criterios farmacológicos, químicos o médicos, sino por dos pequeños matices de tipo instrumental y social: el que sea el propio individuo quien se administra la sustancia sin prescripción médica y que el objetivo sea distinto al de la curación de una patología. Son claros ejemplos de drogas de abuso sustancias como la cocaína o la heroína, pero en este trabajo he querido centrarme en el cannabis porque a parte de su toxicología, tiene un amplio potencial terapéutico, que no está muy implementado en la sociedad actual. (1,2)

El cannabis (*Cannabis sativa* L.) es una planta dioica de crecimiento anual originaria de las cordilleras del Himalaya que ha sido utilizada desde hace miles de años por sus propiedades terapéuticas, medicinales e industriales. (3,4). Es una de las más antiguas cultivadas por el ser humano para fines no alimenticios. Se han encontrado restos de fibra de cáñamo en China datados con más de 6000 años y ropas fabricadas con fibra de cáñamo en Turkeistán con más de 5000 años. El registro más antiguo del uso de cannabis como medicina se encuentra en la farmacopea del emperador chino Shen Nung y data de hace más de 4000 años, en la cual se recomendaba para el tratamiento del dolor, el resfriado o los trastornos menstruales, entre muchos otros. En ella se alude también a sus efectos nocivos cuando es consumido en exceso.

Allí donde ha ido el ser humano a lo largo de la historia ha llevado esta planta con él. En el siglo XIX fue introducida en Europa. Se consumía en los círculos intelectuales y se intentaba utilizar en medicina en el tratamiento de la epilepsia, migrañas, neuralgias, convulsiones, espasmos y diversas algias. La inconstancia de su actividad terapéutica, el desconocimiento del mecanismo de acción de los compuestos presentes en la planta, la mala conservación de sus preparados, la dificultad para fijar las dosis óptimas, la aparición de analgésicos y de hipnóticos sintéticos condujeron, en la primera mitad del siglo XX, al abandono progresivo de su utilización y a su desaparición de la mayoría de las farmacopeas occidentales. También la presión política y social en relación con su uso recreativo fue uno de los motivos. (3,5–7)

Esta planta llega a producir más de 500 compuestos químicos diferentes, entre ellos está el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC, conocido popularmente como THC), que es el componente más conocido y con mayor psicoactividad, pero también tiene otros cannabinoides, terpenos y flavonoides (también con propiedades terapéuticas), aminoácidos y vitaminas; todos son producidos de la planta. La mayor parte de estos componentes se encuentra en las flores de la planta hembra, las hojas y los tallos presentan menos cantidad.(8)

La *Convención Única* de 1961 sobre estupefacientes, enmendada por el Protocolo que la modifica y firmado en Nueva York el 8 de agosto de 1975, entre otros Estados, por España, establece en su artículo 1, apartado 1, letra j, que se entiende “*por estupefaciente cualquiera de las sustancias de las Listas I y II, naturales o sintéticas*”; en la enumeración de la Lista I figuran explícitamente el cannabis y su resina, y los extractos y tinturas del cannabis. No obstante, la *Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes de Naciones Unidas* indicó en su informe de 2014 que la *Convención Única* permite a los Estados firmantes el uso del cannabis con fines terapéuticos y científicos. Países como Alemania (2017), Australia (2016), Canadá (2001), Holanda (2001), etc., ya han legalizado su uso medicinal.

En España, el único medicamento autorizado, conteniendo principios activos cannabinoides (nabiximoles: una combinación de composición fija de dronabinol y cannabidiol) es el Sativex® (autorizado en 2010). Este está sometido al régimen de prescripción y dispensación de los medicamentos estupefacientes, regulado por el Real Decreto 1675/2012. (9)

Sativex® se utiliza en esclerosis múltiple (EM) para mejorar los síntomas relacionados con la rigidez muscular, también denominada espasticidad.

Los objetivos planteados en este trabajo son: profundizar en el estudio de una de las drogas de abuso más importantes, el cannabis, mostrando su perspectiva tanto toxicológica como terapéutica. Así mostrar que no por ser una droga psicoactiva debemos ignorar que

puede tener usos en medicina para diferentes tratamientos que han sido y están siendo actualmente estudiados. También se profundiza sobre los cannabinoides y el sistema endocannabinoide que poseemos los mamíferos y se relaciona con los efectos de los cannabinoides.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo este trabajo, se ha realizado una amplia revisión y búsqueda bibliográfica para recopilar, contrastar y resumir información. Se han utilizado varios tipos de fuentes bibliográficas: libros como *Farmacognosia*, *Fitoquímica*, *Plantas medicinales* de Jean Brunetton, artículos y revisiones de revistas recogidos en MEDLINE (a través del motor de búsqueda de PubMed), bibliotecas viruales como SciELO y de Google Académico, paginas de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos como el de Madrid o Barcelona, fichas técnicas de medicamentos y enlaces web de fundaciones para encontrar información divulgativa.

Todo esto se ha usado para elaborar los resultados y discusión y ha permitido llegar a las conclusiones expuestas en el trabajo.

### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1. CANNABINOIDES Y SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Los cannabinoides son un grupo de sustancias muy amplio y diverso (con una estructura química similar entre sí), capaces de activar un sistema fisiológico presente en el cuerpo y el cerebro de todos los mamíferos, incluidos los seres humanos, llamado sistema endocannabinoide (SE). Este sistema tendría como misión regular el buen funcionamiento del resto de los sistemas que forman parte del organismo.(4)

Numerosos estudios realizados en las dos últimas décadas han demostrado la existencia en el organismo animal de este SE. Está compuesto de los receptores cannabinoides (proteínas transmembrana, capaces de transmitir una señal extracelular al interior de la célula) y los endocannabinoides. La función principal del SE es la regulación de la homeostasis del cuerpo. Está implicado en numerosos procesos como la memoria, el aprendizaje, el dolor, el apetito, el movimiento y el cáncer entre otros. (3,10–12)

Los dos principales receptores que componen el SE son los CB1 y CB2. Recientemente se ha aceptado también, que el receptor huérfano GPR55 puede considerarse como el tercer receptor con actividad cannabinoide. Todos estos receptores son proteínas transmembrana, capaces de transmitir una señal extracelular al interior de la célula. Se diferencian en el modo de transmitir su señal y en su distribución tisular.

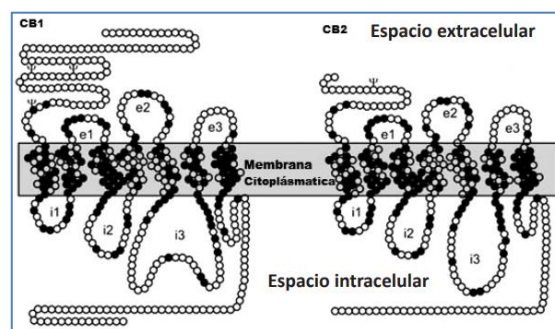


Figura 1. Estructura de los receptores cannabinoides

Los receptores CB1 (receptores metabotrópicos) se encuentran distribuidos principalmente por todo el cerebro, en el sistema nervioso periférico (neuronas sensoriales, simpáticas y parasimpáticas), y también, aunque en menos cantidad, en órganos periféricos. El sistema nervioso de las vísceras igualmente es rico en CB1. Es especialmente relevante su abundancia en las regiones del cerebro responsables del movimiento (ganglios basales, cerebelo), del procesamiento de la memoria (hipocampo, corteza cerebral) y de la modulación

del dolor (ciertas partes de la médula espinal, sustancia gris central). Los receptores CB1 cerebrales modulan las funciones encargadas de la motivación y la cognición, están presentes y activos en las fases tempranas del desarrollo embrionario, lo que indica que tienen un papel importante en el desarrollo neuronal y parecen jugar un papel clave en procesos madurativos.

Por otro lado, la distribución de los receptores CB2 está principalmente restringida a la periferia, bazo y en las células del sistema inmunitario (como por ejemplo los macrófagos, neutrófilos, monocitos, linfocitos B, linfocitos T y células microgliales). La presencia de receptores CB2 también se ha demostrado en el sistema nervioso central aunque en mucha menor cantidad. En este sentido, una de las funciones de los receptores en el sistema inmunitario es la modulación de la liberación de las citocinas, responsables de la inflamación y la regulación del sistema inmunológico. (3,13,14).

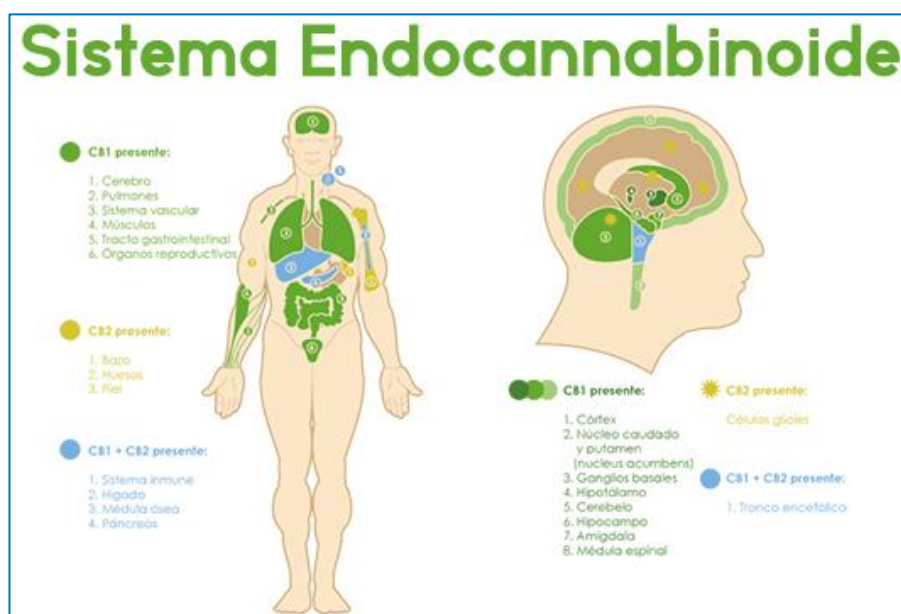


Figura 2. Distribución en el cuerpo humano de los receptores del sistema endocannabinoide (CB1 y CB2)

Características más importantes de los receptores CB1 y CB2			
Características	Receptores	CB1	CB2
<b>Localización</b>		Sistema nervioso central Terminales nerviosos periféricos Órganos reproductivos	Células del sistema inmune Periferia Bazo
<b>Ligandos endógenos</b>		Araquidoniletanolamida ( <b>anandamida</b> ) Homo-linoleniletanolamida 7,10,13,16-docosatreniletanolamida 2-araquidonil-glicerol	2-araquidonil-glicerol
<b>Otros agonistas</b>		<u>Cannabinoides tricíclicos y bicíclicos:</u> $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol cannabinol, cannabidiol CP-55,940, desacetil-levonantradol <u>Aminoalquilindoles:</u> WIN-55,212	Similares al CB1 pero algunas diferencias en la relación estructura-actividad

<b>Antagonistas</b>	SR141716 AM630 AM251 LY320135	SR144528
<b>Mecanismo intracelular</b>	Inhibición de adenilato ciclasa (AC) Inhibición de canales de Ca <sup>2+</sup> voltaje dependientes de tipo N Inducción de genes de transcripción temprana	Inhibición de adenilato ciclasa Inducción de genes de transcripción temprana

(12,15)

Tabla 1. Comparativa de los receptores endocannabinoides (CB1 y CB2)

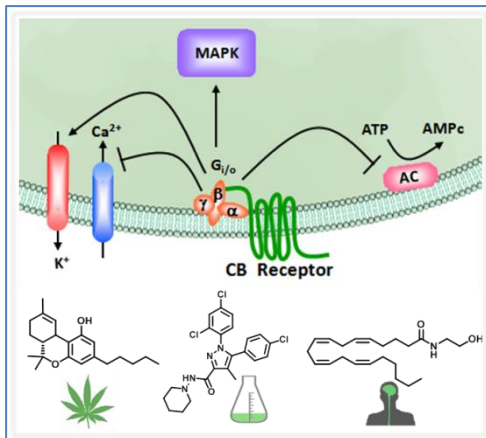


Figura 3. Esquema de vía de señalización de receptores cannabinoides

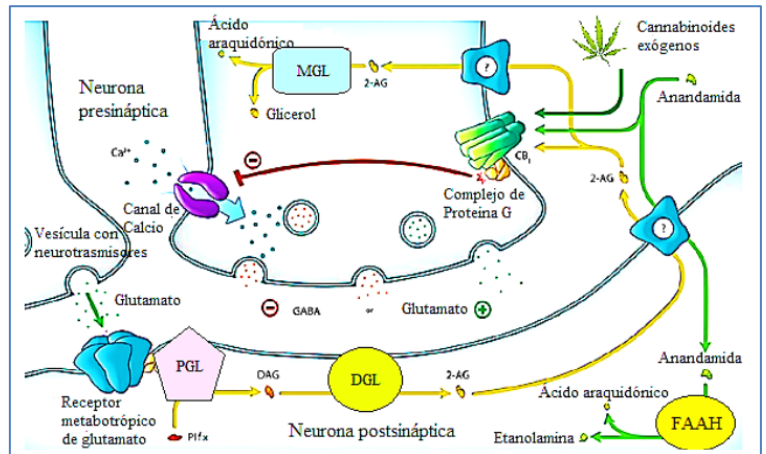


Figura 4. Esquema de la vía de señalización de CB1

Actualmente se conocen tres tipos generales de cannabinoides:

- Los cannabinoides sintéticos:** grupo muy amplio de sustancias diseñadas en el laboratorio con el fin de obtener un efecto parecido al que se obtiene al consumir THC, pudiendo llegar a ser incluso más potentes. Acerca del mecanismo de acción se sabe muy poco. El funcionamiento de estas sustancias y de sus efectos tóxicos en el ser humano no está claro. Lo que sí se conoce es que ejercen sus efectos sobre los CB1 y CB2. Como ejemplos típicos se pueden citar las marcas Spice Gold, Spice Silver y Yucatan Fire, aunque en el presente existen miles de productos. (16)
- Los cannabinoides endógenos o endocannabinoides:** ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga derivados de los fosfolípidos de membrana, específicamente del ácido araquidónico. Los endocannabinoides actúan como neurotransmisores retrógrados que se liberan desde la neurona postsináptica en la hendidura sináptica. Estos modulan la liberación de otros neurotransmisores, tales como GABA (el principal neurotransmisor inhibitor) y glutamato (el principal neurotransmisor excitador). Por ejemplo, ante un accidente cerebrovascular se liberan grandes cantidades de glutamato que puede lesionar las neuronas postsinápticas. En este caso, para contrarrestar dicha actividad, las neuronas postsinápticas envían endocannabinoides que actúan sobre las presinápticas para que cese su actividad en un proceso retrógrado (en sentido inverso al de la transmisión), en un intento de evitar que se siga produciendo daño.

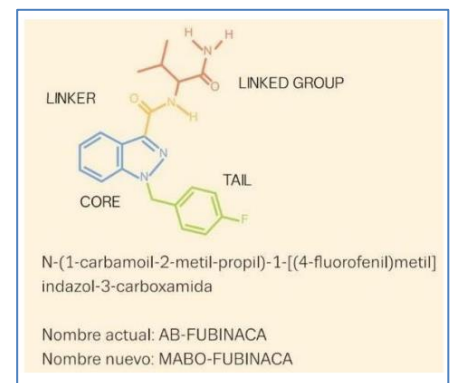


Figura 5. Esquema de la estructura de un cannabinoide sintético

Los endocannabinoides no se ubican en las vesículas sinápticas sino que se sintetizan según la demanda como consecuencia de aumentos en el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, y se liberan inmediatamente. Por otro lado, los cannabinoides son capaces de activar, a través de mecanismos aún no aclarados, las vías opioides endógenas (receptor  $\mu$ ), provocando la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, por lo que se les relaciona en la modulación de la actividad motora y la secreción de hormonas adenohipofisarias. También se les relaciona con la adrenalina, la serotonina, el glutamato y el GABA en la modulación de los mecanismos de aprendizaje y memoria, y con los péptidos opioides en la modulación del control del dolor y los mecanismos de recompensa. Los dos endocannabinoides principales son anandamida (araquidonoiletanolamida) y 2-AG (2-araquidonoilglicerol). Ambos están relacionados con el sistema endocannabinoide. (3,7,9,11,15)

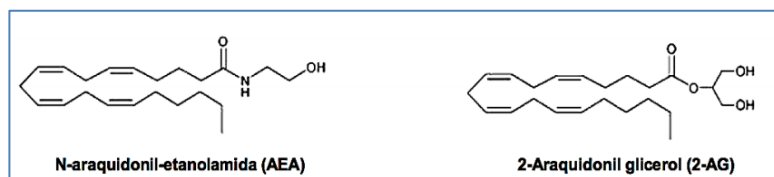


Figura 6. Estructura de los principales endocannabinoides

- **Los fitocannabinoides:** aquellos sintetizados naturalmente por la planta de cannabis. Dentro de los fitocannabinoides se han identificado cerca de cien. De ellos, los más comunes o relevantes son (ver figura 5):
  - THC: cannabinoide más importante y con mayor potencia psicoactiva de la planta. Actúa como euforizante, analgésico, antiemético y antiinflamatorio. Es una molécula lipófila, atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) y placentaria. Se absorbe rápidamente y se distribuye rápidamente a los tejidos más irrigados (cerebro, pulmones, hígado) para después acumularse en el tejido adiposo de donde es liberado lentamente a la sangre. Su metabolización es a nivel hepático en derivados hidroxilados (ej.: 11-hidroxi-THC), neutros o ácidos (derivados 9-carboxi), inactivos o activos, que se eliminan por vía urinaria y fecal. La vida media del THC en el organismo es de ocho días; su presencia o la de sus metabolitos en la orina puede continuar detectándose varias semanas después de la absorción: por lo que está constantemente presente en los tejidos de la mayoría de los fumadores «ocasionales». (4,5,12,17)
  - Cannabidiol (CBD). Es de los compuestos más abundantes. Aunque actúa en el sistema nervioso central y por lo tanto es psicotrópico, sin embargo, no tiene los efectos psicoactivos del THC. Por el contrario, antagoniza los efectos psicotomiméticos que éste produce. (18) Su consumo es 100% legal. (11)

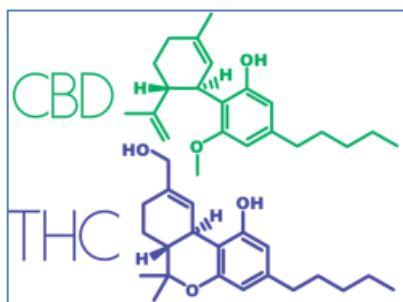


Figura 7. Estructuras del THC y CBD



- Otros:
  - o Cannabidiol (CBD). Es un producto intermedio en la síntesis de THC. Se cree que actúa intensificando el efecto del THC. (4,12)
  - o Tetrahidrocannabivarina (THCV): cannabinoide psicoactivo que se encuentra en la planta. (11)
  - o Cannabinol (CBN). Se produce al oxidarse el THC, posee psicoactividad pero es menos potente que el THC. (11)
  - o Cannabigerol (CBG): cannabinoide sin propiedades psicoactivas. (11)

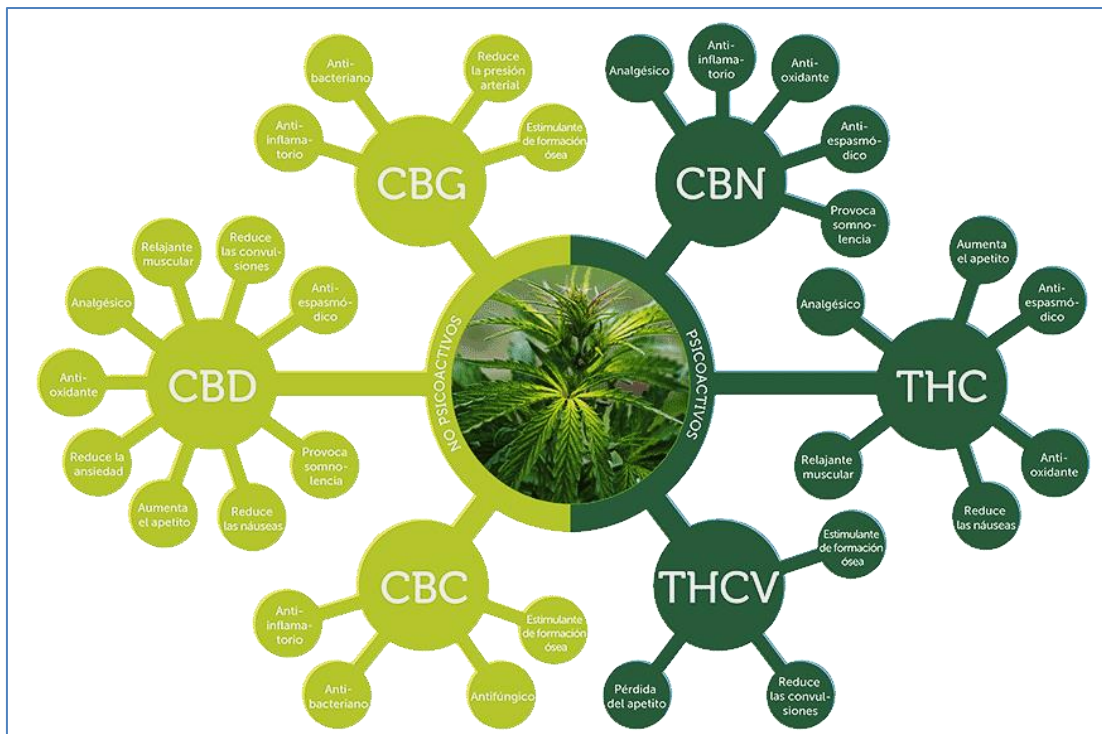


Figura 8. Esquema de los principales fitocannabinoides y sus posibles propiedades

#### 4.2. PERSPECTIVA TOXICOLÓGICA DEL CANNABIS

El cannabis es la sustancia psicoactiva ilegal con mayor prevalencia en España. El 31,5% de los individuos de 15 a 64 años la ha probado alguna vez en la vida y entre 2003 y 2015 la prevalencia en este tramo temporal se ha situado próxima al 30%.

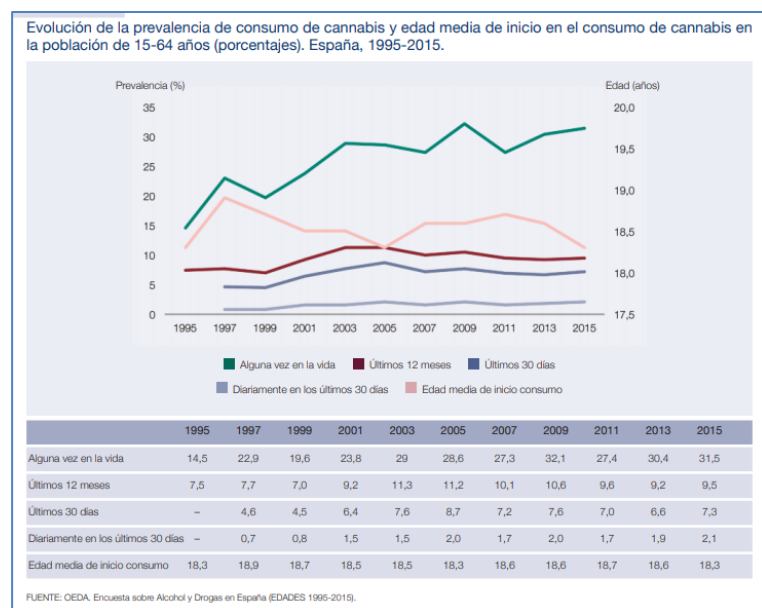


Figura 9. Gráfica de la evolución de distintas variables del cannabis en España entre 1995-2015

CANNABIS (como droga de abuso)		
Formas de presentación	Formas de consumo	Contenido de THC (promedio)
<b>Marihuana (maría, grifa, hierba).</b> Triturado de flores secas y hojas, incluso de tallos y semillas de la planta	Se fuma sola o mezclada con tabaco. Principal forma de consumo en EE.UU.	3%. La forma sin semilla puede contener un 7,5% de THC o mayor (24%).
<b>Hachís.</b> Exudado resinoso concentrado de las flores (flores femeninas, antes de ser polinizadas) y prensado que se presenta en forma de pastillas de color marrón verdoso u oscuro ("chocolate", "costo").	Se fuma en porciones pequeñas o "chinas" que se deshacen con el calor y se mezclan con tabaco ("porro", "canuto"). Principal forma de consumo en España.	5%. Puede llegar a ser de hasta un 28%.
<b>Aceite de hachís, resina.</b> Es un líquido oscuro, resinoso y espeso que se destila del hachís (se obtiene mezclando la resina con algún disolvente como acetona, alcohol o gasolina) y posteriormente se purifica.	Con marihuana y tabaco que se impregnan con el aceite.	16%, pero puede llegar a ser de hasta un 40-50% o incluso superior.
<b>Diversos productos cocinados:</b> Galletas ("galletitas de hachís"), pasteles ("torta espacial").	Vía oral (ingesta)	
<b>Bhag.</b> Son flores y hojas frescas o secas.	Vía oral (bebido en forma de infusión)	0,3-2%
El efecto por vía oral es más lento, duradero y variable. Todas las formas de consumo inhalado (mezclando cannabis y tabaco) lo pueden ser también en pipa de agua.		

Tabla 2. Distintas formas de consumo y presentación del cannabis (19,20)

Los cannabinoides, en general, son sustancias bastante seguras. Existen pocas posibilidades de sobredosis mortal por cannabis (al contrario que por ejemplo con la heroína y cocaína), y las dosis letales medias son prácticamente imposibles de calcular, aunque es cierto que hay muertes indirectas (accidentes de trabajo, de tráfico), problemas personales, económicos, etc. que sí son causados por el abuso de estas sustancias.

Hay datos que muestran que los cannabinoides no poseen efectos tóxicos generalizados. A pesar de esto, el uso de los cannabinoides en medicina está principalmente dificultado por sus efectos psicoactivos. Cabe destacar que la psicoactividad del cannabis no viene determinada solamente por las concentraciones de THC. El CBD contrarresta los efectos psicoactivos del cannabis; luego la psicoactividad es el resultado de las ratios entre los cannabinoides psicoactivos (THC y CBN, principalmente) y el CBD.

Los efectos psicológicos del cannabis generalmente son bifásicos, con un período inicial de estimulación (euforia, bienestar, aumento de la percepción, ansiedad), seguido de un período de sedación (relajación, somnolencia, ensoñación). Se produce agudización de las percepciones visuales, auditivas y táctiles, así como distorsión de la percepción del espacio y el tiempo. La memoria a corto plazo es alterada y existe dificultad en la concentración, se disminuye la atención y la coordinación motora y produce un aumento del apetito. También entre los efectos secundarios indeseables leves podemos encontrar enrojecimiento de los ojos y boca reseca.

Tras el consumo agudo, el THC aumenta ligeramente la presión arterial y la frecuencia cardíaca (taquicardia) y puede producir bajadas de tensión (hipotensión ortostática), aunque con el consumo continuado se desarrolla tolerancia a estos efectos, es decir, son más leves. Estos efectos cardiovasculares no se han asociado a problemas médicos coronarios, al menos en personas sanas, pero en personas ancianas con problemas cardiovasculares estos efectos contraindican su consumo. El CBD, por su parte, tiene efectos antihipertensivos. (3,7)

Los efectos dependen de:

- Dosis: por ejemplo, a dosis bajas tiene efecto ansiolítico y a dosis altas ansiogénico. La mitad de los usuarios (con finalidad lúdica) han tenido como mínimo un episodio de ansiedad secundario a su consumo, generalmente a dosis altas.
- Vía de administración: fumar marihuana lleva a que se presenten signos y síntomas rápidos y predecibles. En cambio, tomar marihuana por vía oral causa los efectos más tarde y pueden ser menos predecibles.
- Estado subjetivo del consumidor
  - Si esta sólo prevalecen los efectos depresores.
  - Si se administra socialmente; efectos euforizantes.
  - Predisposición y estado de ánimo.
- Otros: consumos anteriores, método de consumo...

Los efectos secundarios más graves incluyen pánico, paranoia o psicosis aguda, lo cual puede ser más común con los nuevos consumidores o en aquellos que ya tienen una enfermedad psiquiátrica.

El tratamiento y los cuidados implican:

- Prevenir una lesión.
- Tranquilizar a quienes tengan reacciones de pánico debido a la droga.
- Se pueden administrar benzodiazepinas, como diazepam o lorazepam.
- Los niños que tienen síntomas más graves o aquellos con efectos secundarios más serios posiblemente necesiten hospitalización para el tratamiento.
- El tratamiento puede incluir monitorización del corazón o del cerebro.
- Carbón activado, si la droga fue consumida por vía oral.
- Soporte respiratorio.
- ECG (electrocardiograma, o rastreo cardíaco).

En ocasiones, se presentan síntomas serios. Sin embargo, estos síntomas son infrecuentes y por lo regular están asociados con otras drogas o compuestos mezclados con marihuana. (15,21–23)

El potencial adictivo del cannabis es bajo comparado con otras sustancias de abuso y aún con algunos medicamentos, situándose en el orden del 8-10% (entre un 8-10% de los mayores de 18 años que usan cannabis cumple criterios de dependencia) (24,25)

### 4.3. TERAPÉUTICA DEL CANNABIS. MEDICAMENTOS A BASE DE CANNABIS

Un campo sumamente activo de investigación relacionado con los cannabinoides tiene que ver con su uso potencial en medicina. En cuanto a las posibles indicaciones, la única que está registrada es tratamiento adicional para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento.

Otras indicaciones, que no están registradas, pero para las que se podía utilizar, son:

- Problemas de médula espinal: contra el dolor, espasmos y convulsiones musculares.
- Cáncer y VIH/SIDA: dolor; vómitos y náuseas como efectos secundarios de la quimioterapia, la radioterapia y la medicación antirretroviral; como estimulante del apetito.
- Dolores crónicos de origen nervioso.
- Síndrome de Guilles de Tourette: ayuda a detener los tics.

Hay que recordar que la utilización del cannabis no juega ningún papel en la curación de estas dolencias. Sólo (en algunos casos y ante el fracaso de los fármacos existentes para abordarlas) puede ayudar a aliviar sus síntomas, es decir, tiene finalidad paliativa.  
(3,9,26,27)

<b>MEDICAMENTOS CON CANNABINOIDES: con usos terapéuticos y disponibles</b>			
<b>Nombre comercial</b>	<b>Principio activo y forma farmacéutica</b>	<b>Usos terapéuticos aprobados</b>	<b>Países donde está aprobado y/o comercializado</b>
<b>CESAMET®</b>	Cápsulas de 1 mg de nabilona (un análogo sintético del THC)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tratamiento de náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia, en pacientes adultos que no han respondido satisfactoriamente a los tratamientos antieméticos convencionales.</li></ul>	Estados Unidos, Canadá, Irlanda, Gran Bretaña, Australia, México, Argentina.
<b>MARINOL®</b>	Cápsulas de 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de dronabinol (THC sintético) disuelto en aceite de sésamo.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tratamiento de náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia, en pacientes adultos y pediátricos que no han respondido satisfactoriamente a los tratamientos antieméticos convencionales.</li><li>• Tratamiento de la anorexia/caquexia en pacientes adultos con SIDA o cáncer terminal.</li></ul>	Estados Unidos, Canadá, Irlanda, Gran Bretaña, Australia, México, Argentina.

<p><b>SATIVEX®</b> (Nabiximol)</p>	<p>Solución para pulverización bucal de un extracto estandarizado de cannabis. Cada pulverización libera una dosis fija de 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento coadyuvante en pacientes adultos con espasticidad moderada o grave debida a Esclerosis Múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos.</li> <li>• Tratamiento coadyuvante para el alivio sintomático del dolor neuropático en pacientes adultos con EM. *</li> <li>• Tratamiento coadyuvante en pacientes adultos con cáncer avanzado que sufren de dolor moderado a severo a pesar de un tratamiento con medicamentos opiáceos a dosis máxima. *</li> </ul>	<p>Aprobado para su uso en 27 países (entre ellos España, Canadá, Países Bajos, Reino Unido, Australia, Dinamarca, Suecia, Suiza, Bélgica, Alemania, Italia, Francia, Israel).</p>
<p>* Estos usos terapéuticos solo están aprobados en Canadá e Israel. (dronabinol y la nabilona: derivados sintéticos, activos por vía oral, del THC)</p>			

Tabla 3. Medicamentos basados en cannabinoides, usos y países en los que se permiten (28–30)

El cannabis medicinal se puede utilizar de diferentes maneras: infusión, inhalación, ingestión, cremas, etc. La inhalación es la vía más rápida, porque los principios activos del cannabis van directamente a los pulmones y su absorción se produce antes. Para ello se suele utilizar la vaporización de los cannabinoides (hacen que los principios activos se volatilicen y vayan a los pulmones una vez se han inhalado). La ventaja de vaporizarlos en lugar de quemarlos es que se evitan todos los riesgos de la combustión. Para ello se utilizan vaporizadores, que están reconocidos por agencias reguladoras, como la FDA, como utensilios médicos. El efecto máximo en la inhalación se produce al cabo de 15 minutos, y la duración es de 2-3 horas. Hay que tener en cuenta que la inhalación de cannabis tiene más posibilidades de producir efectos secundarios psicológicos. Sobre todo si el cannabis lleva mucho dronabinol.

En el caso de las infusiones, se debe añadir un poco de aceite, mantequilla o leche entera al agua, porque los cannabinoides son liposolubles y no se solubilizan en agua. En este caso, los efectos se notarán a los 30-90 minutos, el efecto máximo se notará a las 2-3 horas y el efecto puede durar hasta 8 horas después de la administración. Es más difícil encontrar la dosis adecuada en la infusión que en la inhalación, ya que tarda más tiempo en hacer efecto.

En cuanto a la dependencia, el riesgo es relativamente bajo cuando se administra cannabis durante un período corto de tiempo (por ejemplo, como tratamiento para reducir las náuseas y vómitos producidos por la quimioterapia). En el caso de un tratamiento más largo (dolor, esclerosis múltiple...), el riesgo es más elevado, y en dichos casos será muy importante valorar el efecto beneficio/riesgo y tomar una decisión. Algunos usuarios manifiestan padecer síndrome de abstinencia si dejan bruscamente el consumo. Este síndrome, que es moderado, se caracteriza por irritabilidad, nerviosismo, trastornos del sueño, hiperhidrosis (secreción de sudor exagerada) y anorexia. Hay que aclarar que la dependencia viene determinada por factores más psicológicos que físicos. (27)

### 4.3.1. Espasticidad asociada a esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la inflamación y la destrucción selectiva de la mielina en el sistema nervioso central (SNC). Se presenta sobretodo en adultos jóvenes, siendo la primera causa de discapacidad en esta población. Los síntomas más frecuentes son incontinencia, temblores, dolor, espasmos, fatiga y espasticidad.

El único medicamento cannabinoide autorizado en la Unión Europea contra estos síntomas es Sativex®, como tratamiento adicional para la mejoría de los síntomas en pacientes que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento. Su formulación presenta claras ventajas farmacocinéticas respecto al consumo tradicional inhalatorio con el empleo de cannabis, y porque la combinación 1 a 1 de THC y CBD parece reducir drásticamente el riesgo de que se produzcan los efectos psicotrópicos característicos del consumo de cannabis. Su mecanismo de acción se produce por la unión de los cannabinoides a los CB1 localizados en el sistema nervioso y a los CB2 localizados en el bazo y en las células inmunitarias, e inhibe los impulsos nerviosos que originan los espasmos musculares, mejorando la función motora y la rigidez de las extremidades en los pacientes con esclerosis múltiple. (31)

El desarrollo clínico de estos fármacos a base de cannabinoides (nabiximoles) fue complicado y polémico, y no solo por todo los componentes sociológicos que acompañan al cannabis, sino porque los primeros ensayos no mostraron una eficacia sustancialmente diferente del placebo. Solo después del primer ensayo clínico verdaderamente representativo (Novotna, 2011), se estableció la población diana potencialmente beneficiaria del fármaco. En efecto, en este ensayo se encontró que menos de la mitad (42%) de los pacientes son susceptibles de mostrar una respuesta con algún valor clínico. Y ni tan siquiera estos últimos experimentan un mejora adicional importante con respecto al placebo (apenas 0,84 puntos sobre una escala de 11) al continuar el tratamiento durante 12 semanas más. No obstante, esta ligera superioridad sobre el placebo parece mantenerse durante varios años.

Hay que tener en cuenta que la espasticidad es quizás el síntoma más incapacitante de la enfermedad y que empeora notablemente la calidad de vida. Además, los tratamientos antiespásticos actuales (baclofeno, gabapentina, diazepam, etc.) están lejos de ser una respuesta óptima al problema y, por si eso fuera poco, existe una franja de pacientes que tampoco responden a estos últimos fármacos. Es justamente este último grupo el que puede beneficiarse de la eficacia de nabiximoles, dado que otras alternativas potencialmente más eficaces tampoco resultan especialmente atractivas para los pacientes, como la administración intratecal de baclofeno o las inyecciones de toxina botulínica (Cuéllar, 2011). Los estudios más recientes no dejan dudas de la eficacia de los extractos de cannabis en la EM habiéndose encontrado que el alivio es dos veces superior al del placebo. (3,9,32–34)

### 4.3.2. Efectos antieméticos

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

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

Uno de los efectos clínicos más reconocidos de los cannabinoides es el antiemético. Se cree que la acción antiemética de los cannabinoides está mediada por la interacción con el receptor 5-HT3 de la serotonina, además del CB1. Existe un buen número de ensayos clínicos donde se ha evaluado la eficacia del cannabis inhalado en la prevención de las náuseas y vómitos asociados a quimioterapia, aunque no todos ellos los resultados han sido positivos. Por ejemplo, se ha comprobado la falta de eficacia antiemética en pacientes tratados con ciclofosfamida y doxorubicina (antineoplásicos), pero, en cambio sí parece producir un efecto neto diferenciable del placebo en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato (antineoplásico e inmunosupresor). No obstante, muchos de estos estudios son antiguos, con pocos pacientes y con importantes limitaciones metodológicas.

En un pequeño estudio piloto aleatorizado llevado a cabo en España (Durán, 2010), realizado sobre 16 pacientes con náuseas y vómitos refractarios al tratamiento emético convencional, se les administró nabiximoles o placebo. La proporción de pacientes que experimentaron una respuesta completa (desaparición completa de las náuseas y vómitos) fue del 71% (5/7) con nabiximoles y del 22% con placebo (2/9), con una tolerabilidad similar para ambos tratamientos. (3,9,35)

#### **4.3.3. Efectos sobre el apetito**

Los estudios con cannabinoides naturales y sintéticos sobre anorexia y caquexia, en su mayoría son vinculados al cáncer, VIH-SIDA y anorexia nerviosa. De hecho, el aumento de apetito es un efecto ampliamente experimentado por los consumidores habituales de cannabis. La propia anandamida ha demostrado un potente efecto orexígeno en animales de experimentación. El Marinol® está aprobado en distintos países para este fin.

Que los receptores cannabinoides están implicados en el control del apetito lo demuestra la comercialización en 2008 del Rimonabant (Acomplia®), un antagonista selectivo de los receptores CB1 cannabinoides, autorizado para las terapias de reducción de peso en pacientes con sobrepeso y obesidad. Sin embargo, a los pocos meses (enero 2009), la AEMPS informó que la Comisión Europea anuló la comercialización y lo retiró. Esto se debió a la detección de trastornos depresivos y alteraciones del estado de ánimo presentes en hasta un 10% de los tratados y en un 1% ideación suicida.

Se dispone de un ensayo clínico a doble ciego realizado en 139 pacientes y de un estudio multicéntrico abierto realizado sobre 94 pacientes, en los que dronabinol se mostró significativamente más eficaz que el placebo en cuanto a mejorar el apetito y estabilizar (o disminuir) la pérdida de peso en pacientes con anorexia asociada a la infección por VIH; adicionalmente, también se observó una mejora significativa tanto del estado de ánimo como en la aparición de náuseas. (3,9,36)

#### 4.3.4. Efectos sobre el dolor

El dolor es un trastorno universal que supone uno de los mayores retos para la salud pública. El dolor crónico se caracteriza por tener una duración superior a 3-6 meses, y puede persistir inclusive si la causa ha desaparecido. A su vez, puede ser dolor nociceptivo (causado por el tejido inflamado o dañado que activa los nociceptores de un sistema nervioso intacto) y dolor neuropático (causado por una lesión o disfunción del sistema nervioso).

El efecto analgésico de los cannabinoides es uno de los efectos mejor caracterizados. Sus propiedades analgésicas se deben básicamente a la presencia de los receptores cannabinoides CB1 y CB2 a nivel del sistema nervioso central y periférico. El SE se localiza frecuentemente junto al sistema opioide, también presente en las principales estructuras nerviosas implicadas en la transmisión del dolor, y se ha podido observar un efecto sinérgico entre ambos sistemas en el control del dolor. La activación de receptores cannabinoides presentes tanto en la médula como en el cerebro inhibe la transmisión de estas señales dolorosas.

Además, los cannabinoides también pueden contribuir a la modulación del dolor a través de un mecanismo antiinflamatorio; en concreto, hay datos experimentales que confirman un efecto CB2 con cannabinoides que actúan sobre los receptores de mastocitos para atenuar la liberación de agentes inflamatorios, tales como la histamina y la serotonina, y sobre los queratinocitos para que liberen beta-endorfinas, sustancias endógenas que alivian el dolor. Para probar esta hipótesis, los investigadores inyectaron a ratas un componente llamado AM1241 para activar los receptores CB2. Como resultado, estas ratas no retiraron inmediatamente sus patas de una fuente de calor, lo que indica que hubo un cambio en su percepción del dolor. El componente AM1241 no inhibió el dolor en ratones carentes del receptor mu-opioide, al que se unen las beta-endorfinas para producir señales. Según los científicos, el AM1241 estimuló la liberación de beta-endorfinas de la piel de las ratas y de los cultivos humanos de queratinocitos. Un fármaco conocido como AM360 que bloquea la activación de los receptores CB2 paró esta liberación de beta-endorfinas. Estos datos sugieren, según los expertos, que la activación de los receptores CB2 en los queratinocitos estimula la liberación de beta-endorfinas, lo que actúa sobre los receptores mu-opioides y estos a su vez sobre las neuronas para inhibir el dolor.

La eficacia analgésica de los cannabinoides ha sido evaluada en el tratamiento del dolor oncológico, neuropático, postoperatorio y en la artritis reumatoide. El tratamiento más empleado ha sido para dolor de tipo neuropático, siendo actualmente la tercera línea de manejo. Los opioides son recomendados en la mayoría de dolores crónicos desde la primera línea de manejo, debido a su mayor conocimiento.

En un estudio cruzado de doble ciego realizado por Wilsey B., se observó la reacción de treinta y ocho pacientes con dolor neuropático central y periférico que se sometieron a tratamiento con cannabis. Aquí se pudo comprobar que sí hubo una respuesta analgésica sobre estos pacientes, además los efectos psicoactivos fueron mínimos y bien tolerados. (37) Sin embargo, en un estudio realizado por “Clinical Pharmacology and Therapist”, no se observó ningún cambio significativo en la concentración/tiempo en plasma de morfina después de la exposición al cannabis, pero sí se pudo observar una reducción significativa del dolor crónico después de la adición de cannabis vaporizado. Por lo tanto, se concluyó que: “El cannabis vaporizado aumentaba los efectos analgésicos de los opioides sin alterar significativamente los niveles del mismo en plasma, permitiendo que esta combinación logre reducir las dosis del fármaco, junto a sus efectos secundarios”. (38)



Con estos estudios se puede concluir que al administrar conjuntamente cannabinoides con opioides se puede potenciar el efecto analgésico buscado además de aumentar la seguridad ya que se puede reducir la dosis de opioides y consecuentemente la aparición de efectos secundarios producidos por estos.

#### Ventajas de cannabinoides sobre opioides

- Aceptable eficacia analgésica, además no tienen efecto techo. Sus efectos son dosis-dependientes, a mayor dosificación, mayores efectos analgésicos
- Pueden asociarse a otros fármacos coadyuvantes (antidepresivos tricíclicos, anticomociales, paracetamol) y a opioides, para de esta forma conseguir los mejores resultados analgésicos.
- Permiten ser administrados por la mayoría de las vías incluida la inhalatoria.
- Parecen seguros para el tratamiento del dolor moderado a intenso. Su balance beneficio-riesgo parece interesante.
- Debido a que los receptores cannabinoides, a diferencia de los opioides, no se encuentran en las áreas del tronco encefálico que controlan la respiración, no es probable que se produzcan sobredosis letales con el cannabis y los cannabinoides. (3,9,39,40)

#### 4.3.5. Otros usos de los cannabinoides

Los **efectos antitumorales** se les han atribuido a través de mecanismos como la estimulación de la producción de ceramida (sustancia apoptótica), inducción de la autofagia (autodestrucción celular) e inhibición de la proliferación tumoral (mediante expresión de proteínas concretas, como p8) así como de la capacidad de invasión metastásica. Los cannabinoides parecen actuar selectivamente sobre las células tumorales, sin afectar a las células sanas, incluso pueden proteger a éstas de la apoptosis. En este sentido, hay datos experimentales in vitro que confirman este efecto selectivo en células de glioma, induciendo la regresión del tumor en ratones y ratas, mientras que protegen las células gliales (astrocitos y oligodendrocitos) de la apoptosis mediada por el receptor CB1.

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

El cannabis también está siendo utilizado con fines terapéuticos en personas con Trastorno de Estrés Postraumático (**TEPT**). En estudios con animales se ha demostrado que el sistema cannabinoide endógeno está implicado en las respuestas de aprendizaje y extinción del miedo ante estrés inducido en el laboratorio. En al menos un estudio observacional se ha visto que reduce la sintomatología postraumática. Actualmente hay un estudio en preparación para tratar a excombatientes con TEPT con cannabis medicinal. (3,9,41,42)

Son numerosos los estudios, tanto experimentales como clínicos, que avalan el papel de los cannabinoides como hipotensores oculares, regulando de dicha manera el principal factor de riesgo del desarrollo del **glaucoma**. Aunque no conocemos aún el mecanismo exacto, parece que la activación de los receptores CB1, ampliamente expresados en localizaciones implicadas en la producción y excreción del humor acuoso, sería el principal responsable de su efecto hipotensor ocular. (43)

## 5. CONCLUSIONES

- La planta *Cannabis sativa* se viene utilizando como medicina desde hace miles de años por diferentes sociedades.
- Los principales cannabinoides conocidos y con propiedades terapéuticas son el THC y el CBD. El THC posee psicoactividad, mientras que el CBD no.
- La psicoactividad del cannabis es resultado de la proporción entre los cannabinoides psicoactivos (THC y CBN principalmente) y el CBD.
- Los cannabinoides ejercen sus efectos terapéuticos por interacción con el sistema endocannabinoide, cuyos receptores principales son el CB1 y CB2. Este sistema se encarga de regular la homeostasis del cuerpo.
- La amplia distribución de los receptores cannabinoides en el organismo humano es, precisamente, la que hace que el cannabis y los cannabinoides, no curando ninguna enfermedad, actúen sobre la sintomatología de muchas enfermedades aliviando sus síntomas.
- Existen diferentes medicamentos que contienen cannabinoides en su composición: Cesamet®, Marinol®, Sativex®.
- Donde más evidencia hay del papel beneficioso de los cannabinoides es en la esclerosis múltiple, reduciendo temblores y rigidez muscular.
- Otros usos de los cannabinoides en terapéutica que han sido estudiados son antiemético, analgésico, estimulación de apetito, etc.
- El hecho de que hoy se discuta seriamente en varios países la legalización de la marihuana para algunos de estos tratamientos trae consigo que cada vez hay más estudios para encontrar y conocer más acerca de estos usos en la medicina. Pero la prohibición que sufrió y aún sufre en muchos países debido a la creencia de que solo se puede usar con fines lúdicos y/o ilícitos, enlentece la investigación de las propiedades terapéuticas y del desarrollo de preparados farmacéuticos.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Andrés JM, Díaz J, Castelló J, Fabregat A, López P. Drogas de abuso: evaluación de las unidades de conductas. Rev Diagnóstico Biológico. 2002 [citado 11 de mayo de 2019];51(2):63-8. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-79732002000200005](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732002000200005)
2. Caudevilla F. Drogas: conceptos generales, epidemiología y valoración del consumo. Grup Interv en Drog semFYC. 2013 [citado 11 de mayo de 2019];38. Disponible en: [http://www.comsegovia.com/pdf/cursos/tallerdrogas/Curso\\_Drogodependencias/Drogas\\_conceptos\\_generales\\_epidemiologia\\_y\\_valoracion\\_del\\_consumo.pdf](http://www.comsegovia.com/pdf/cursos/tallerdrogas/Curso_Drogodependencias/Drogas_conceptos_generales_epidemiologia_y_valoracion_del_consumo.pdf)
3. Peyraube R, Bouso JC. ¿Marihuana como medicina? [citado 13 de marzo de 2019]; Disponible en: <https://saltonverde.com/wp-content/uploads/2017/09/04-InformeCannabisMedical.pdf>
4. Fundación Daya Cannabis medicinal: una breve guía sobre usos y efectos - Fundación Daya. [citado 8 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.fundaciondaya.org/cannbis-medicinal-usos-efectos-tipos-de-cannabis/>
5. Bruneton J, Villar del Fresno A, Carretero Accame E, Rebuelta Lizabe M. Farmacognosia, fitoquímica, plantas medicinales. Editorial Acirbia; 2001 [citado 8 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.google.com/search?q=Bruneton&oq=Bruneton&aqs=chrome..69i57j0l5.608j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
6. Candela García E, Espada Sánchez JP. Una revisión histórica sobre los usos del cannabis y su regulación. Vol. 6, Salud y drogas. Instituto de Investigación de Drogodependencias, Universidad Miguel Hernández- Campus de Sant Joan; 2006 [citado 7 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/html/839/83960103/>
7. Duran M, Laporte J-R, Capellà D. Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del Cannabis y el sistema cannabinoide. 2004 [citado 14 de mayo de 2019]; Disponible en: <http://w3.icf.uab.es/ficf/es/pub/Cannabis/PublicacionsCannabis/medicinaclinica.pdf>
8. Gobierno de La Rioja. Cannabis. [citado 8 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.infodrogas.org/drogas/cannabis>
9. USOS MEDICINALES DEL CANNABIS. [citado 7 de abril de 2019]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2017/4/10/114433.pdf>
10. Nuevos ligandos de los receptores CB1 y CB2 | Cannabinoides. CSIC - Instituto de Química Mèdica. [citado 11 de marzo de 2019]. Disponible en: [http://www.iqm.csic.es/cannabinoides\\_y\\_ppar/nuevos-ligandos-de-los-receptores-cb1-y-cb2/](http://www.iqm.csic.es/cannabinoides_y_ppar/nuevos-ligandos-de-los-receptores-cb1-y-cb2/)
11. Sistema Endocannabinoide – CE.M.E.SEC. [citado 7 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.cemesec.com/sistema-endocannabinoide/>
12. Ramos Atance JA, Fernández Ruiz J. MONOGRAFÍA CANNABIS adicciones Vol. 12, suplemento 2. 2000 [citado 8 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.fundacioncsz.org/ArchivosPublicaciones/132.pdf#page=42>
13. Mechoulam R, Parker LA. The Endocannabinoid System and the Brain. Annu Rev Psychol. 3 de enero de 2013 [citado 31 de marzo de 2019];64(1):21-47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22804774>
14. Pacher P, Mechoulam R. Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? Prog Lipid Res. abril de 2011 [citado 31 de marzo de 2019];50(2):193-211. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21295074>
15. Uso terapéutico del cannabis: Farmacología básica. Fundación instituto Català de Farmacología. 2007 [citado 18 de marzo de 2019]. Disponible en: [https://w3.icf.uab.es/ficf/es/bin/view/Cannabis/FarmacologiaBasica#Farmacocin\\_tica\\_del\\_cannabis\\_y\\_l](https://w3.icf.uab.es/ficf/es/bin/view/Cannabis/FarmacologiaBasica#Farmacocin_tica_del_cannabis_y_l)

16. Arias Fernández L. FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE TRABAJO FIN DE GRADO TÍTULO: CANNABINOIDES SINTÉTICOS COMO DROGAS DE ABUSO. [citado 8 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LIDIA ARIAS FERNANDEZ.pdf>
17. McPartland JM, Pruitt PL. Side effects of pharmaceuticals not elicited by comparable herbal medicines: the case of tetrahydrocannabinol and marijuana. *Altern Ther Health Med.* julio de 1999 [citado 31 de marzo de 2019];5(4):57-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10394675>
18. ¿Qué es el Cannabidiol? | Fundación CANNA: Investigación y análisis de Cannabis. [citado 8 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.fundacion-canna.es/cannabidiol-cbd>
19. Moya García C, España. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Comisión Clínica. Cannabis realidades, mitos, efectos, tipos ... Ministerio de Sanidad y Política Social, Centro de Publicaciones; 2009 [citado 12 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.murciasalud.es/toxiconet.php?iddoc=167143&idsec=4014#>
20. Rodríguez Carranza R. Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. Vol. 35. [citado 25 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/salmen/sam-2012/sam123i.pdf>
21. Intoxicación por marihuana: MedlinePlus enciclopedia médica. En [citado 18 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000952.htm>
22. Multimedia Encyclopedia - Penn State Hershey Medical Center - Marijuana intoxication - Penn State Hershey Medical Center. [citado 18 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://pennstatehershey.adam.com/content.aspx?productId=117&pid=1&gid=000952>
23. Cannabmed | INFO FARMACOLOGÍA. [citado 18 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.cannabmed.com/index.php/infocannabis/info-farmacologia/>
24. van Amsterdam J, Nutt D, Phillips L, van den Brink W. European rating of drug harms. *J Psychopharmacol.* junio de 2015 [citado 20 de abril de 2019];29(6):655-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25922421>
25. Wagner F, Anthony JC. From First Drug Use to Drug Dependence Developmental Periods of Risk for Dependence upon Marijuana, Cocaine, and Alcohol. *Neuropsychopharmacology.* abril de 2002 [citado 20 de abril de 2019];26(4):479-88. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11927172>
26. Rodríguez U, Carrillo E, Soto E. Cannabinoides: neurobiología y usos médicos. 1 de octubre de 2005 [citado 25 de marzo de 2019]; Disponible en: <https://elementos.buap.mx/num60/htm/3.htm>
27. Borràs R. Cànnabis | FarmaceuticOnline - Web públic del COFB. [citado 7 de abril de 2019]; Disponible en: <https://www.farmaceuticonline.com/es/el-medicamento/607-cannabis>
28. Nabilona: MedlinePlus medicinas. [citado 7 de abril de 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a607048-es.html>
29. DRONABINOL EN VADEMECUM IQB. Monografía revisada: 2014. [citado 7 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d061.htm>
30. Bertotto ME. Uso terapéutico de Cannabis en Argentina y su marco regulatorio. 2018 [citado 14 de mayo de 2019]. Disponible en: [http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2018/04/Cannabis-Informe-CIME-v.final\\_.pdf](http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2018/04/Cannabis-Informe-CIME-v.final_.pdf)
31. PROSPECTO SATIVEX 2,7 mg/2,5 mg SOLUCION PARA PULVERIZACION BUCAL. [citado 25 de abril de 2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/72544/Prospecto\\_72544.html#2-qu-necesita-saber-antes-de-empezar-a-usar-sativex](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/72544/Prospecto_72544.html#2-qu-necesita-saber-antes-de-empezar-a-usar-sativex)

32. Zajicek JP, Hobart J, Slade A, Barnes D, Mattison P, MUSEC Research Group. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. noviembre de 2012 [citado 18 de abril de 2019];83(11):1132. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22791906>
33. Oreja-Guevara C. [Treatment of spasticity in multiple sclerosis: new perspectives regarding the use of cannabinoids]. *RevNeurol*. 2012 [citado 20 de abril de 2019];55(1576-6578 (Electronic)):421-30. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/231211591>
34. Rodríguez NFA, Pérez JAF, Iglesias JCA, Gallego RM, Veiga BL, Cotelo NV. Actualidad de las plantas medicinales en terapéutica. *Acta Farm Port*. 2015 [citado 14 de mayo de 2019];4(1):42-52. Disponible en: [http://www.grupoberbes.es/uploads/2/6/0/1/26011151/2015\\_plantas\\_medicinales.pdf](http://www.grupoberbes.es/uploads/2/6/0/1/26011151/2015_plantas_medicinales.pdf)
35. Muñoz HR, Ibacache ME, Mertz VF. Eficacia de la dexametasona en el tratamiento agudo de náuseas y vómitos posoperatorios: Comparación con droperidol y ondansetrón. *Rev Med Chil*. junio de 2006 [citado 19 de abril de 2019];134(6):697-702. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872006000600004&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872006000600004&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
36. Andries A, Frystyk J, Flyvbjerg A, Støvring RK. Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: A randomized controlled trial. *Int J Eat Disord*. enero de 2014 [citado 19 de abril de 2019];47(1):18-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24105610>
37. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial of Cannabis Cigarettes in Neuropathic Pain. *J Pain*. junio de 2008 [citado 20 de abril de 2019];9(6):506-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18403272>
38. Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid–Opioid Interaction in Chronic Pain. *Clin Pharmacol Ther*. 2 de diciembre de 2011 [citado 20 de abril de 2019];90(6):844-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22048225>
39. Los científicos descubren un nuevo mecanismo del organismo humano para reducir el dolor. [citado 11 de abril de 2019]; Disponible en: <https://www.europapress.es/ciencia/laboratorio/noticia-cientificos-descubren-nuevo-mecanismo-organismo-humano-reducir-dolor-20050208135847.html>
40. Torres LM, Trinidad JM, Calderón E. Potencial terapéutico de los cannabinoides. *Rev la Soc Española del Dolor*. junio de 2013 [citado 20 de abril de 2019];20(3):132-6. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462013000300005&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462013000300005&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
41. Lafenêtre P, Chaouloff F, Marsicano G. The endocannabinoid system in the processing of anxiety and fear and how CB1 receptors may modulate fear extinction. *Pharmacol Res*. noviembre de 2007 [citado 20 de abril de 2019];56(5):367-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17951068>
42. Cameron C, Watson D, Robinson J. Use of a synthetic cannabinoid in a correctional population for posttraumatic stress disorder-related insomnia and nightmares, chronic pain, harm reduction, and other indications: A retrospective evaluation. *J Clin Psychopharmacol*. octubre de 2014 [citado 20 de abril de 2019];34(5):559-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24987795>
43. Pinar-Sueiro S, Rodríguez-Puertas R, Vecino E. Aplicaciones de los cannabinoides en glaucoma. Vol. 86, *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. Sociedad Española de Oftalmología; 2011 [citado 15 de mayo de 2019]. p. 16-23. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0365-66912011000100004&script=sci\\_arttext&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0365-66912011000100004&script=sci_arttext&tlng=es)