



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: PLANTAS MEDICINALES ORIGEN
DE DROGAS DE ABUSO, ADICCIONES Y
TRATAMIENTO: CANNABIS SATIVA.**

Autor: María Rodríguez García. 49158118B

Fecha: Julio 2019.

Tutor: Rubén Martín Lázaro.

ÍNDICE

1	RESUMEN.....	3
1.1	ABREVIATURAS.	4
1.2	PALABRAS CLAVE.....	4
2	INTRODUCCIÓN.	4
3	OBJETIVOS.....	5
4	MATERIAL Y MÉTODOS.	5
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	6
5.1	DESCRIPCIÓN DE LA PLANTA.....	6
5.2	COMPOSICIÓN QUÍMICA.	6
5.3	MECANISMO DE ACCIÓN.....	7
5.4	FORMAS DE CONSUMO.	8
5.5	ADICCIÓN.....	9
5.6	TRATAMIENTO	10
5.7	PERSPECTIVA TERAPÉUTICA	11
5.8	PERSPECTIVA TOXICOLÓGICA.....	14
6	CONCLUSIONES.	16
7	BIBLIOGRAFÍA.....	17

1 RESUMEN.

La legalización del cannabis para su uso medicinal es un tema de controversia mundial y con una gran repercusión en los medios en los últimos años.

Si bien fue descubierta en la antigüedad fue a partir del siglo XIX cuando comenzaron a describirse sus usos terapéuticos, convirtiéndose en la actualidad en una de las drogas más aceptadas y consumidas en el mundo.

Por ello se ha analizado en este trabajo tanto la perspectiva terapéutica como la toxicológica de *Cannabis sativa*, llevándose a cabo una revisión bibliográfica, con la búsqueda de artículos de carácter científico de distintas bases de datos, descrita en el apartado 3 de materiales y métodos.

Como resultado se ha obtenido que *Cannabis sativa* presenta un papel a tener en cuenta en la paliación de náuseas y vómitos asociados a quimioterapia, analgesia, glaucoma o epilepsia refractaria, sin embargo, son demasiados los riesgos que deben asumirse al administrar cannabis medicinal, ya que por la gran cantidad de efectos secundarios que puede desencadenar su consumo, el balance riesgo beneficio no es positivo. Estos efectos secundarios son en su mayor parte provocados por el principal componente psicoactivo: THC, así bien hay otros componentes que podrían resultar útiles, siendo más seguros como es el caso del cannabidiol que carece de propiedades psicoactivas (ya que no suele unirse al receptor CB1) y sirve como modulador de los efectos adversos causados por THC, o el cannabinoil cuya actividad psicoactiva es mucho menor a la del THC. ⁽¹⁾

1. ABSTRACT.

The legalization of cannabis for medicinal use is a subject of global controversy and has had a great impact on the media in recent years.

Although it was discovered in antiquity it was from the 19th century when its therapeutic uses began to be described, becoming today one of the most accepted and consumed drugs in the world.

Therefore, this work has analyzed both the therapeutic and the toxicological perspective of *Cannabis sativa*, carrying out a literature review with the search of scientific articles from different databases, described in section 3 of materials and methods.

As a result, it has been obtained that *Cannabis sativa* has a role to take into account in the palliation of nausea and vomiting associated with chemotherapy, analgesia, glaucoma or refractory epilepsy, however, there are too many risks that must be taken when administering medicinal cannabis, since Because of the large number of side effects that can trigger its consumption, the balance risk benefit is not positive.

These side effects are mostly caused by the main psychoactive component: THC, well there are other components that could be useful, being more secure as is the case of cannabidiol that lacks psychoactive properties (since it does not usually bind to the CB1 receptor) and serves as a modulator of the adverse effects caused by THC, or cannabinoil whose psychoactive activity is much lower than that of THC.

1.1 ABREVIATURAS.

- Δ 9-tetrahidrocannabinol = THC.
- Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías=EMCDDA.
- *Cannabis sativa*= *C.sativa*.

1.2 PALABRAS CLAVE.

“*Cannabis sativa*”, “medical cannabis”, “marihuana”, “THC” “toxicity”, “therapeutic”, “addiction”, “treatment”, “CB1 receptor”, “CB2 receptor”, “sistema endocanabinoide”, “GPR55 receptor”, “GPR18 receptor” .

2 INTRODUCCIÓN.

Cannabis sativa L., denominada también cáñamo indio o cáñamo indiano, debido a que la primera referencia encontrada de esta sustancia se corresponde con textos vedas de la India, en los que se la describía como droga chamánica, ⁽²⁾ es una planta cuyo origen se remonta a las primeras sociedades humanas de carácter agrícola de Asia, a lo largo de la historia se ha empleado esta especie con distintos fines, tales como recreativos o terapéuticos. ⁽³⁾

Aunque no fue hasta finales del siglo XIX cuando el cannabis se consideró tratamiento para dolor crónico, depresión, alteraciones del sueño, asma o pérdidas de apetito, hasta que en el siglo XX comenzaron las restricciones en su uso. ⁽⁴⁾

En la actualidad tras la legalización de la marihuana medicinal en Canadá el pasado año, se ha reabierto el debate entre los que se posicionan a favor y los que están en contra de esta medida.

En estos momentos la planta del cannabis, *Cannabis sativa*, se encuentra entre las drogas más consumidas en el mundo junto con el alcohol y el tabaco ⁽⁵⁾, y en el caso particular de España, cada vez genera una mayor aceptación entre la población más joven, que inicia su consumo a edades más tempranas según las últimas estadísticas. ⁽⁶⁾



Figura 1. Prevalencia de consumo de cannabis entre los estudiantes de Enseñanzas Secundarias de 14-18 años, según edad (%). España, 2016 ⁽⁶⁾

3 OBJETIVOS.

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es realizar una revisión bibliográfica para establecer una comparativa, basándonos en el mecanismo de acción, entre el perfil terapéutico de *Cannabis sativa* y los efectos tóxicos que esta misma especie puede causar en nuestro organismo. Por tanto este es el objetivo más destacable, estudiar la dualidad tóxico-terapéutica de esta sustancia.

Otros objetivos de este trabajo son determinar las causas de la adicción a esta sustancia para poder así establecer el tratamiento adecuado para esta adicción.

4 MATERIAL Y MÉTODOS.

Para llevar a cabo este Trabajo de Fin de Grado se ha realizado una revisión bibliográfica, en primer lugar con la búsqueda de artículos de carácter científico en distintos buscadores científicos como Pubmed, Science-direct o Google Scholar empleando como palabras clave: “*Cannabis sativa*” AND “medical cannabis”, “marihuana”, “hashish”, “THC”, “CBD”, “cannabis” AND “toxicity”, “therapeutic”, “cannabis” AND “adiction”, “cannabis” AND “treatment”, “CB1 receptor”, “CB2 receptor”, “sistema endocannabinoide”, “endocannabinoid system”, “GPR55 receptor” AND “GPR18”, “2-araquidonilglicerol”, “anandamide”, “withdrawal síndrome”, “sativex”, “marinol”, “cesamet”, “epidiolex”, “Cannabis” AND “epilepsy”, “cannabis” AND “pain”, “cannabis” AND “glaucoma”

Para la selección de artículos se ha realizado una acotación de fecha, abarcando los últimos diez años, aunque la mayor parte de los mismos se encuentran dentro de los cinco últimos años.

Además también se ha obtenido información del EMCDDA (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías), Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.1 DESCRIPCIÓN DE LA PLANTA.

Cannabis sativa es una planta herbácea anual perteneciente a la familia Cannabaceae, es además dioica, es decir presenta un pie femenino y otro masculino, siendo el femenino el de mayor relevancia, pues de él se obtienen los principales compuestos activos.

Estos compuestos van a encontrarse principalmente en las flores de la planta femenina, en menor medida en las hojas y en el pie masculino y prácticamente nulos son los niveles en tallos y semillas. ⁽³⁾

Se encuentra ampliamente distribuida en zonas templadas y tropicales ya que se desarrolla mejor en suelos húmedos ricos en nitrógeno. ⁽⁷⁾

En cuanto a la morfología la planta está constituida por hojas opuestas con de cinco a siete segmentos en la base y alternas con tres segmentos en la parte superior; las flores masculinas se presentan en panículas y las femeninas en cimas, el fruto de la planta es un fruto en aquenio.

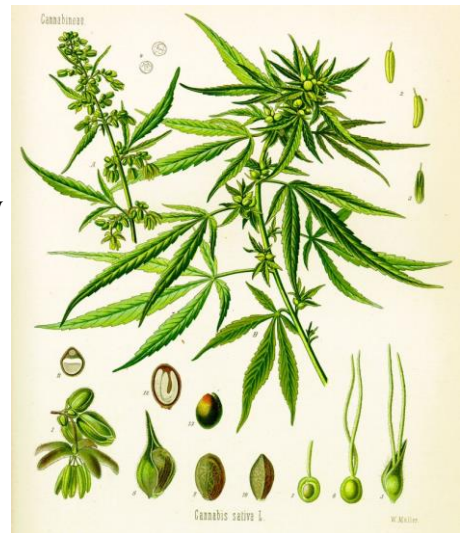


Figura 2. Lámina de *Cannabis sativa* L.

5.2 COMPOSICIÓN QUÍMICA.

Los compuestos psicoactivos presentes principalmente en las sumidades floridas de *C. sativa* se denominan cannabinoides, son de naturaleza terpenofenólica, de los casi 400 compuestos que contiene esta planta, solo unos 60 son clasificados dentro de este grupo.

El principal responsable de las propiedades psicoactivas y primer compuesto aislado (Gaoni, Mechoulam, 1964) es el Δ^9 -tetrahidrocannabinol o Δ^9 -THC que posee cuatro estereoisómeros siendo el (-)-trans-isómero el que se produce de manera natural (EMCCDA), otros cannabinoides naturales son el Δ^8 -tetrahidrocannabinol, el CBD (Cannabidiol) o, en muestras envejecidas Cannabinol (CBN). ^(8,9)

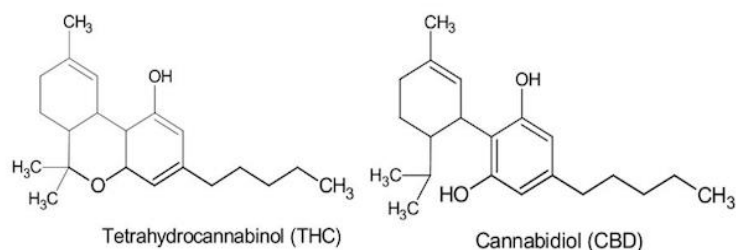


Figura 3. Estructuras de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (izda) y Cannabidiol (dcha).⁽¹²⁾

Atendiendo a la composición química se han diferenciado 3 variedades de plantas:

- Tipo droga pura: esta variedad presenta un elevado contenido en THC (2-6%) y carece de CBD, este tipo de planta se va a localizar en zonas de climas cálidos.
- Tipo intermedio: tanto las concentraciones de THC como de CBD son bajas, esta variedad se va a encontrar en zonas cálidas mediterráneas.
- Tipo fibra: las concentraciones de THC son menores al 0,25% y las de CBD son mayores a las del tipo intermedio; estas plantas se desarrollan en climas templados y son cultivadas con fines industriales.

5.3 MECANISMO DE ACCIÓN.

Hasta el momento se han identificado dos receptores específicos de membrana para cannabinoides, ambos pertenecientes a los receptores acoplados a proteína G:

- Receptor CB1, localizado en sistema nervioso central principalmente, en hipocampo, corteza, ganglios basales, cerebelo o hipotálamo, siendo responsable de la sensación de relajación, aumento de la percepción auditiva y visual, analgesia, depresión de la actividad motora y catalepsia; este mismo receptor también puede actuar a nivel del sistema nervioso periférico: en bazo, amígdalas, útero, ovario, próstata y corazón produciendo taquicardia, vasodilatación, estimulación del apetito o inhibición de la motilidad intestinal y en los testículos.
- Receptor CB2: localizado principalmente en células del sistema inmune tales como células mieloides, macrófagos y monocitos en bazo y amígdalas, este receptor será el responsable del efecto inmunosupresor del cannabis.

Además de estos dos receptores principales, se ha descubierto recientemente la presencia de otro tipo de receptores correspondientes a la familia de los receptores huérfanos acoplados a proteína G: GPR55, sobre los que se han realizado estudios sobre la Enfermedad de Parkinson y sobre epilepsia aún sin resultados concluyentes y GPR18.

El receptor GPR18, el cual tiene una elevada expresión en testículos, bazo, leucocitos de sangre periférica y ganglios linfáticos, tiene un papel potencial en el control del sistema inmunitario y por tanto en inflamación. ^(10,11)

A parte de los ligandos exógenos como son los fitocannabinoides THC(que funciona como agonista parcial CB1 y CB2) o CBD (antagonista CB1), en el año 1992 se caracterizó el primer endocannabinoide a partir del cerebro de cerdo, éste prime cannabinoide endógeno se conoce como anandamida, otro importante es el 2-araquidonilglicerol, aislado primero en intestino, páncreas y bazo de perro, creyéndose que se trataba de un ligando periférico hasta su posterior hallazgo en cerebro, en una concentración mayor a la anandamida.

Tanto la anandamida como el 2-araquidonilglicerol son agonistas para los receptores CB1 y CB2, siendo mayor su potencia para el CB1. ⁽¹²⁾

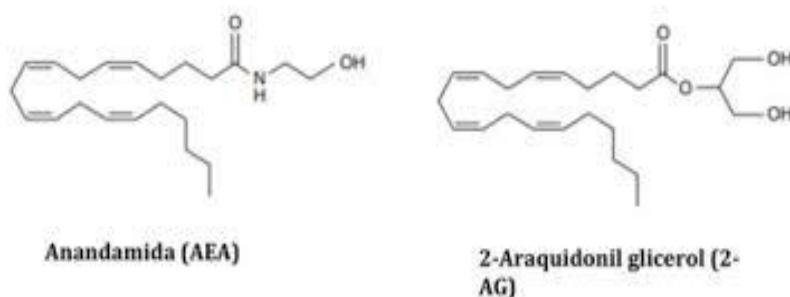


Figura 4. Estructuras de los ligandos endógenos Anandamida (izda) y 2-AG (dcha) ⁽¹²⁾

5.4 FORMAS DE CONSUMO.

1. Preparados para el consumo:

- Picadura: también conocida como marihuana o maría, corresponde a las flores y hojas de la planta femenina, desecadas y troceadas, su color puede estar entre el verde y el marrón oscuro, esta preparación contiene entre un 1 y un 2% de THC.
- Polvo: otras denominaciones son hash, hachís o chocolate, corresponde a los pelos de hojas y flores femeninas, su aspecto es compacto y untuoso variando el color del amarillo al marrón, esta forma contiene entre un 4-11% de THC.
- Resina o charas: se obtiene por sacudidas manuales de las flores femeninas, contiene un 50% de THC.
- Extracto: otros nombres para esta preparación son hachís líquido o aceite de hachís, consiste en una extracción mediante disolventes de las sustancias que se encuentran en los pelos, va del verde oscuro al negro y contiene hasta un 65% de THC. ⁽¹²⁾

Generalmente estos preparados suelen mezclarse con tabaco para su consumo final, bien mezclando parte de tabaco con parte de picadura o polvo de cannabis o bien añadiendo unas gotas de extracto al cigarrillo para fumarlo posteriormente. Puede mezclarse además con alimentos, o a modo de infusión. ⁽¹²⁾

2. Vías de administración.

- Inhalada: consumida en forma de cigarrillos, los cannabinoides son absorbidos a nivel pulmonar, y por tanto la entrada del THC a la sangre va a ser muy rápida, así como su distribución, siendo similar a la administración intravenosa.
- Oral: en este caso la biodisponibilidad va a verse reducida debido al efecto de primer paso hepático e intestinal, por ser sensibles estos compuestos al jugo gástrico y por su paso a circulación enterohepática. Por tanto será necesaria una mayor dosis para alcanzar el mismo efecto que por vía inhalada.
- Tópica: mayor seguridad al disminuir los efectos secundarios a nivel sistémico. ⁽¹³⁾

5.5 ADICCIÓN.

Toda sustancia perteneciente a la categoría de droga de abuso, es susceptible de iniciar un proceso adictivo, dado que poseen propiedades reforzantes; la adicción es una enfermedad de tipo psiquiátrico caracterizada por el consumo abusivo de una sustancia, bien para obtener una sensación placentera o de bienestar o bien para evitar las consecuencias negativas por su abstinencia.

Así el proceso adictivo se crea por refuerzo, pero se mantiene para evitar las consecuencias negativas de la abstinencia, lo que suele provocar recaídas; además de por este motivo también son causadas por estrés o re-exposición a la droga.

La adicción se produce porque los cannabinoides van a activar circuitos de recompensa; los cannabinoides como ya hemos visto son compuestos psicoactivos que actúan a nivel de sistema nervioso a través de receptores, como los CB1, situados en neuronas de diversos circuitos encefálicos, entre ellos el sistema de refuerzo o recompensa cerebral, de él forman parte las neuronas dopaminérgicas, activadas por estos cannabinoides. ⁽¹⁴⁾

El nivel de riesgo adictivo depende de la predisposición genética, el estilo de vida, frecuencia de uso y la edad en que comienza el consumo frecuente de marihuana. En la población general, el riesgo de volverse adicto a la marihuana es del 9%, pero el riesgo se duplica en adolescentes que alguna vez probaron marihuana, y es del 25-50% en usuarios diarios.

El uso regular de cannabis puede provocar una tolerancia moderada, es decir, los efectos se ven disminuidos con el tiempo y se necesita una mayor cantidad para obtener el mismo efecto. La tolerancia puede aparecer con dosis repetidas durante varias semanas con efectos diferentes.

En cuanto a la dependencia, esta puede ser psíquica lo que supone dificultad para limitar o reducir el consumo, debido a un fuerte deseo de continuar consumiendo la droga o física en la que el cuerpo se ha habituado a funcionar bajo los efectos de las drogas, en este caso puede producirse un síndrome de abstinencia no grave, al cesar el consumo de la sustancia caracterizado por: irritabilidad, insomnio, ansiedad, náuseas y vómitos, sudoración y alucinaciones. ⁽¹⁴⁾

5.6 TRATAMIENTO DE LA ADICCIÓN.

Debido a que los índices de mortalidad directa por cannabis son muy reducidos o incluso nulos, se tiene cierta idea de inocuidad que no se corresponde con la realidad, ya que, que no provoque muertes directamente, no significa que no pueda ocasionarlas de manera indirecta, por ejemplo accidentes de tráfico por alteración de las percepciones o laborales.

Para abordar el tratamiento de la adicción al cannabis se dan dos vías, bien la de tratar los trastornos inducidos por el cannabis o bien el tratamiento para conseguir la cesación cannábica.

- Trastornos inducidos:

La primera opción es la no intervención: el consumo de cannabis, por sí mismo, no requiere ningún tratamiento específico, ya que en que el síndrome de abstinencia, si existe, no interfiere significativamente en la vida cotidiana del usuario. La dependencia física, si existe, no es problemática. Por ello no suele haber necesidad de prescribir medicamentos de tolerancia cruzada con el THC, incluso llegándose a considerar desaconsejable si queremos que el paciente aprenda a afrontar las consecuencias de sus actos sin tener que depender de medidas farmacológicas. ⁽¹⁵⁾

Sin embargo sí se llevan a cabo intervenciones psicoterapéuticas, entre las que destacan las estrategias motivacionales y las cognitivo-conductuales. ⁽¹⁵⁾

También se puede llevar a cabo lo conocido como talk down o tranquilización verbal del paciente sin necesidad de llegar a recurrir a ningún tipo de fármaco.

Pero hay situaciones en las que la persona adicta requiere algo más que simple tranquilización verbal, es entonces cuando pueden administrarse benzodicepinas, teniendo siempre en cuenta los riesgos adictivos que esto puede conllevar ejemplos de este tratamiento serían benzodicepinas como el nitrazepam o fármacos como el zolpidem (análogo de benzodicepinas) estos van a ser útiles para acabar con las alteraciones del sueño producidas por la retirada del cannabis, también se emplean inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina y citalopram)para ansiedad o cuadros depresivos.

Otros fármacos empleados para los síntomas de la abstinencia al cannabis pueden ser algunos antipsicóticos tales como quetiapina o mirtazapina.

Además se han empleado fármacos que actúan específicamente sobre el sistema endocanabinoide, de los cuales se obtienen resultados muy positivos, ejemplos de estos fármacos son los antagonistas cannabinoideos; cannabidiol, nabilona o dronabinol.

La otra vía consiste en medidas para cesar el consumo de cannabis, esto se consigue haciendo que el paciente sea consciente del problema que tiene, eliminar prejuicios, creencias y teniendo en cuenta el entorno y ambiente del paciente.

Se le informa, además de las restricciones legales de la sustancia que consume y de lo que su tenencia o consumo le podría acarrear.

Para alcanzar esta cesación cannábica se llevan a cabo técnicas de psicoterapia o técnicas de incentivo-desincentivo para el aprendizaje de destrezas sociales o la prevención de recaídas. ^(12,16)

5.7 PERSPECTIVA TERAPÉUTICA

Los principales procesos patológicos en los que bien el cannabis o bien los cannabinoides parecen haber demostrado alguna eficacia terapéutica son: náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia, espasticidad muscular, esclerosis múltiple, lesiones de médula espinal, dolor, anorexia, epilepsia o glaucoma. ⁽¹³⁾

La información más contrastada para el posible uso terapéutico de los cannabinoides es la perteneciente a su eficacia en náuseas y vómitos relacionados con quimioterapia anticancerosa.

Existen gran variedad de ensayos clínicos por método doble ciego con nabilona y dronabinol; la nabilona es el único cannabinoide para uso terapéutico autorizado en el Reino Unido, mientras que el dronabinol es Δ^9 THC en aceite de sésamo y está autorizado en Estados Unidos. Se realizaron un total de 30 ensayos clínicos en 1.366 pacientes, cuyos resultados fueron que, en pacientes con quimioterapia de riesgo emetógeno moderado, el dronabinol y la nabilona tienen una eficacia antiemética (riesgo relativo = 1,28; intervalo de confianza del 95%, 1,08-1,51) y antinauseosa (riesgo relativo = 1,38; intervalo de confianza del 95%, 1,18-1,62) superior a la de otros antieméticos de primera generación tales como proclorperazina y metoclopramida. Como conclusión se obtuvo que sería necesario tratar a 6 pacientes con cannabinoides para ahorrar un episodio de náusea, y a 8 para ahorrar un episodio de vómito, en el caso de que todos hubieran recibido un antiemético convencional. Sin embargo en el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia de alto o bajo riesgo emetógeno, los cannabinoides no mostraron ventajas sobre los antieméticos convencionales. ⁽¹⁷⁾

-Cannabinoides en epilepsia:

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes, un 30% de los pacientes con epilepsia tienen una forma resistente al tratamiento, asociada con una morbilidad grave y un aumento de la mortalidad. Entre los dos cannabinoides más comunes, el cannabidiol (CBD) tiene mejores efectos terapéuticos, su potencial como antiepiléptico es mayor que en el caso del THC.

El mecanismo antiepiléptico exacto de esta sustancia (CBD) actualmente se desconoce, pero modula diversos sistemas endógenos, pudiendo tener un papel en el efecto anticonvulsivo.

Además según ensayos de seguridad de esta sustancia, se puede decir que tiene un perfil de seguridad aceptable, siendo la mayoría de efectos adversos de carácter leve.

La FDA ha aprobado el aceite de CBD de grado farmacéutico para dos epilepsias de inicio en la infancia: el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut. ^(18, 19, 20)

-Cannabinoides en glaucoma:

El glaucoma representa varias neuropatías ópticas que derivan en una ceguera irreversible a través de la pérdida progresiva de las células ganglionares de la retina. La reducción de la presión intraocular se conoce como el único factor modificable en el tratamiento de este problema. La aplicación de cannabinoides exógenos es útil para disminuir la PIO y por tanto se consideran un tratamiento potencial para el glaucoma. El efecto neuroprotector de estos agentes se ha descrito recientemente a través de la modulación del sistema endocannabinoide en el ojo. ^(21, 22)

-Cannabis y dolor:

Se ha comprobado la eficacia tanto para dolor de tipo inflamatorio como neuropático, mediante la administración oral de Δ^9 -THC (2.2–10 mg / día) se ha visto reducido el dolor en pacientes con lesión medular y esclerosis múltiple.

Con dosis más bajas de nabilona (1 mg / día) también se ha demostrado un alivio del dolor en pacientes con síndrome neuronal y con neuropatía periférica diabética.

Puede darse también la administración sublingual de Δ^9 Spray THC / CBD (en un rango de dosis entre 2.5 y 120 mg / día) produciendo actividad analgésica en pacientes con dolor neuropático.

A pesar de los puntos positivos se detectaron algunos efectos adversos en pacientes tratados con cannabis, entre ellos trastornos del sistema nervioso, psiquiátricos y síntomas gastrointestinales. Además, en algunos pacientes que recibieron extractos enriquecidos con THC se pudieron observar hipotensión transitoria e intoxicación con una dosis inicial rápida.

Otros efectos adversos de carácter leve son mareos, sequedad de boca o irritación de garganta.

Se ha probado la administración de dronabinol en pacientes tratados con opioides para el dolor, obteniéndose buenos resultados; estos resultados sugieren que los cannabinoides podrían ser una buena alternativa como terapia complementaria con opioides y podría reducir las dosis requeridas de opioides y disminuir por lo tanto, sus efectos adversos. ⁽²³⁻²⁹⁾

Existen fármacos en cuya composición hay como principio activo un cannabinoide, estos fármacos son:

-Sativex®.

Es el único fármaco que contiene cannabinoides autorizado en España, su autorización se produjo en julio de 2010 en nuestro país y está aprobada actualmente en Alemania, Italia, Reino Unido, Suecia, Suiza, Noruega, Austria, Dinamarca, Finlandia, Islandia, Polonia, Israel, Australia, Nueva Zelanda, México, Colombia, Canadá y Kuwait.

Consiste en una solución para pulverización de color amarillo-marrón, administrada por vía mucosa oral.

Cada pulverización de 100 microlitros contiene: 2,7 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y 2,5 mg de cannabidiol (CBD) de *Cannabis sativa L.*

Sativex está indicado como tratamiento para la mejoría de los síntomas en pacientes adultos con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple, que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento.⁽³⁰⁾



Figura 5. Presentación del medicamento Sativex®. (30)

-Marinol®

Este medicamento no se distribuye en España, pero sí en Estados Unidos (donde fue autorizado en 1985), Alemania, Canadá, Sudáfrica, Australia y Nueva Zelanda.

Como principio activo contiene dronabinol.

Se presenta en forma de cápsulas de glicerina de 2,5mg, 5mg, o 10 mg. Por lo tanto su administración es vía oral.

Está indicado para paliar los vómitos y náuseas causados por la quimioterapia, se administra cuando otros medicamentos no han causado el efecto esperado en los pacientes, también se administra para tratar la pérdida de apetito que causa la pérdida de peso en las personas con SIDA; este uso fue aprobado en el año 1992. (31,32)



Figura 6. Presentación del medicamento Marinol®.

-Cesamet®:

Este medicamento está aprobado en Estados Unidos (1985), Canadá, Reino Unido, Irlanda y Australia, en España de momento no.

Contiene como principio activo nabilona, un análogo sintético que va a interactuar con los mismos receptores que el THC.

Su administración es por vía oral, en forma de cápsulas de 0.5 o 1 mg de nabilona.

Se emplea para paliar el dolor crónico en pacientes que sufren cáncer, esclerosis múltiple, fibromialgia y dolor neuropático. Está indicado para paliar síntomas como los vómitos y náuseas derivados de la quimioterapia. (33)



Figura 7. Presentación del medicamento Cesamet®.

-Epidiolex®: Se trata de un extracto de Cannabis de grado farmacéutico, conteniendo 99% de CBD, producido por la Compañía Farmacéutica GW Pharmaceuticals. El Epidiolex® ha obtenido la designación de medicamento huérfano por la FDA en Estados Unidos y por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento de los Síndromes de Lennox-Gastaut, Dravet y otros similares, fue aprobado recientemente, en junio de 2018. (31)



Figura 8. Presentación del medicamento Epidiolex®.

5.8 PERSPECTIVA TOXICOLÓGICA.

Muchos factores pueden influir en los efectos agudos del cannabis, estos son: la relación entre los contenidos de THC / CBD, dosis, modo de consumo, estilo de vida del consumidor, entorno, predisposición del consumidor, frecuencia del uso de cannabis y otras drogas, y polimorfismos genéticos. A las mismas dosis de esta sustancia, dos personas pueden tener diferentes efectos, y además, una misma persona puede con la misma dosis desarrollar efectos

muy diferentes dependiendo del entorno en el que se encuentre, pudiendo darse efectos depresores con el consumo en solitario y euforizantes con un consumo social, o dependiendo también de la predisposición del individuo a la sustancia.

Se diferencia entre los efectos del cannabis a corto y largo plazo; entre los efectos a corto plazo se encuentran efectos de tipo fisiológico tales como anestesia, hipotermia, hipotensión ortostática, aumento del flujo sanguíneo en determinadas áreas cerebrales, catalepsia, a nivel cardiovascular se produce taquicardia, también se dan aumentos en sed y apetito.

A pesar de que algunos de los efectos son buscados: euforia, relajación, sensación de bienestar... Son mayores los efectos no deseados o secundarios: alucinaciones, delirios, aumento del tiempo de reacción, retraso en la psicomotricidad, alteración de percepciones tanto interna como externa, retiro social y emocional, déficit de atención y fluidez verbal, aumento de la ansiedad, disforia, paranoia y ataques de pánico.

Los efectos anteriormente mencionados se relacionan con los dos receptores de cannabinoides, especialmente con el receptor Cb1: el receptor CB1 está en el cerebro, siendo por lo tanto responsable de la sensación de relajación, el incremento de la percepción visual y auditiva, analgesia, depresión de la actividad motora o catalepsia; al encontrarle además en Sistema Nervioso Periférico va a ser responsable de estimular el apetito, provocar vasodilatación, taquicardia e inhibir la motilidad intestinal.^(34,35)

En cuanto a los efectos ocasionados por un consumo crónico de cannabis cabe destacar:

-Efectos en el aparato respiratorio: a pesar de que el consumo de cannabis puede dar lugar a broncodilatación a bajas frecuencias de consumo, efecto que puede resultar beneficioso en determinados consumidores, aunque en otros, como por ejemplo consumidores asmáticos tratados con otros broncodilatadores no ya que puede producir un efecto rebote, son mayores los efectos negativos que esto acarrea.

En primer lugar hay que tener en cuenta la toxicidad del humo (cinco veces superior a la del tabaco); el humo de marihuana contiene veinte veces más amoníaco, entre tres y cinco veces más cianuro de hidrógeno, óxidos nitrosos y algunas aminas aromáticas, y 50-70% más de hidrocarburos carcinógenos que el humo de tabaco.

Debido a la inhalación de cannabis, se produce de manera habitual la irritación del sistema respiratorio, pudiendo ocasionar bronquitis crónica, además, la función respiratoria se ve disminuida y se producen cambios patológicos en tejidos pulmonares promoviendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

También puede inducirse o empeorarse la ronquera, disnea, faringitis o EPOC y aumentar el riesgo de sufrir tumores pulmonares, además de los nasofaríngeos.

Generalmente los efectos dañinos de esta sustancia van a depender de la frecuencia y profundidad de inhalación de la misma.⁽³⁶⁾

-Efectos en el sistema cardiovascular: existe una relación directa entre efectos a nivel cardiovascular y uso de cannabinoides, estos efectos son explicados debido a la acción vasoconstrictora del cannabis; el efecto más frecuente es la taquicardia (asociado a otros efectos no cardiovasculares como agitación y náuseas) seguido de un aumento de la presión arterial, a pesar de que produce también hipotensión ortostática.

Sin embargo, a parte de estos, existen también efectos más graves tales como hemorragia subaracnoidea e infarto agudo de miocardio.⁽³⁷⁾

En cuanto a efectos vasculares independientes de las arterias coronarias, se dan gran cantidad

de accidentes cerebrovasculares asociados al consumo de marihuana en pacientes jóvenes. A pesar de la estimada baja toxicidad de los cannabinoides, han sido notificadas muertes por isquemia cerebral y cardíaca en intoxicaciones agudas. Además en un estudio cruzado de 3882 pacientes que habían sufrido infarto de miocardio se demostró que el consumo agudo de cannabis aumenta significativamente el riesgo de sufrir un ataque cardíaco.

-Efectos en el sistema inmune: debido a que el receptor de cannabinoides CB2 se expresa en numerosas células del sistema inmune tales como linfocitos B,T, células natural killer o macrófagos se dice que los cannabinoides tienen un efecto inmunosupresor en enfermedades autoinmunes u otros procesos inflamatorios, como esclerosis múltiple, aterosclerosis, enfermedades reumáticas, asma, enfermedades gastrointestinales y hepáticas.

A parte de esto, hay evidencia de que la disminución de la actividad de las células T, inducida por los cannabinoides, da lugar a una mayor tasa de carcinomas de células escamosas de la cabeza y cuello.

-Otros trastornos fisiológicos pueden ser: esteatosis hepática, especialmente en la hepatitis C, síndrome de hiperemesis del cannabis caracterizado por episodios recurrentes de náuseas y vómitos, inflamación de la conjuntiva del ojo (conjuntivitis) como consecuencia de la acción vasoconstrictora, se ha encontrado además asociación entre el consumo de esta sustancia y el almacenamiento de grasa visceral y resistencia a la insulina. ^(34, 35,36)

-Trastornos psicológicos: entre los que destaca principalmente el conocido como síndrome amotivacional, caracterizado por apatía, desinterés, pasividad, introversión, letargia, conformismo, retardo psicomotor, falta de objetivos a largo plazo o escaso interés en cualquier actividad, producido en consumidores habituales de cannabis. No existen hipótesis científicas que expliquen este síndrome, y al darse generalmente en población joven adolescente, puede pensarse que simplemente estas actitudes sean solo rasgos de su personalidad. ^(34, 35,36)

-El abuso de cannabis además de estar relacionado con alteraciones de la motivación y la cognición se asocia también a un mayor riesgo de desarrollar diversas psicopatologías, como la adicción o la esquizofrenia. ⁽³⁸⁾

En población sana el consumo de cannabis puede llegar a causar paranoia o esquizofrenia, además en pacientes con esquizofrenia este consumo puede conducirles a episodios psicóticos. Otro factor importante en el desarrollo de esta patología es la edad, ya que el riesgo es mayor en población joven que en edad avanzada. ⁽³⁹⁾

6 CONCLUSIONES.

-Cannabis sativa es una planta cuyas primeras referencias datan de las civilizaciones asiáticas de carácter agrícola de la antigüedad y es en la actualidad la droga más consumida del mundo junto con alcohol y tabaco.

-A pesar de su antigüedad es mucha la información que se ha ido extrayendo en los últimos años acerca de su mecanismo de acción, su composición o sus efectos, pero también son muchos los datos que aún se desconocen, por lo que se precisa de investigación o ensayos clínicos que demuestren su verdadera eficacia.

-Pese a la actual legalización de la marihuana medicinal en diferentes países tales como Canadá o diversos estados de los Estados Unidos, los datos extraídos no nos proporcionan una relación riesgo-beneficio positiva.

- Los efectos secundarios son en su mayor parte provocados por el principal componente psicoactivo: THC, aunque existen otros componentes con propiedades terapéuticas y a la vez más seguros, como es el caso del cannabidiol que carece de propiedades psicoactivas, o el cannabinal cuya actividad psicoactiva es mucho menor a la del THC.

-Se requiere, además, la adopción de nuevas medidas legales que regulen la situación de la marihuana medicinal, así como la regularización de su cultivo para poder estandarizarlo, lo que supone conocer qué componentes activos y en qué proporción se van a encontrar en nuestra planta, pudiendo prever el efecto y facilitando las labores de investigación, ya que los resultados serán reproducibles.

-*Cannabis sativa*, como cualquier droga de abuso, crea una cierta adicción al activar circuitos de recompensa cerebrales, en los que tienen un papel fundamental las neuronas, principalmente las dopaminérgicas.

-El tratamiento de la adicción es en primera instancia de no intervención, también se llevan a cabo técnicas de tranquilización verbal; solo en los casos en los que esto no sea suficiente se recurre al empleo de fármacos como las benzodiacepinas, (con el riesgo adictivo que esto conlleva) o análogos de estas (zolpidem) para los trastornos del sueño producidos por el síndrome de retirada cannábico.

-También se emplean inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para cuadros de depresión o ansiedad.

7 BIBLIOGRAFÍA.

1. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Br J Pharmacol. agosto de 2011;163(7):1344-64.
2. Jaury P. Cannabis. EMC - Tratado de Medicina. 1 de enero de 2006;10(2):1
3. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. J Ethnopharmacol. 5 de diciembre de 2018;227:300-15.
4. Paut Kusturica M, Tomas A, Sabo A, Tomić Z, Horvat O. Medical cannabis: Knowledge and attitudes of prospective doctors in Serbia. Saudi Pharm J. marzo de 2019;27(3):320-5
5. EMCDDA | Cannabis profile (chemistry, effects, mode of use, pharmacology, medical use, control status). Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis>
6. ESTADÍSTICAS 2018. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Disponible en: <http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadistica>

- [s/pdf/2018OEDA-ESTADISTICAS.pdf](#)
7. Monografía de Cannabis, Comunidad de Madrid. Disponible en:
<http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DMonografia+canabis.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1220433868472&ssbinary=true>
 8. Sociedad Española de Investigación de Cannabinoides (2013). <http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/guiab%C3%A1sicacannab.pdf>
 9. Ramos Atance, J. A.; Fernández Ruiz, J. AMOS ATANCE, J. A. Uso de los cannabinoides a través de la historia. Adicciones, [S.l.], v. 12, p. 19-30, jun. 2000. ISSN 0214-4840. Disponible en:
<<http://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/670>>. Fecha de acceso: 20 jun. 2019
 10. Jacobson MR, Watts JJ, Boileau I, Tong J, Mizrahi R. A systematic review of phytocannabinoid exposure on the endocannabinoid system: Implications for psychosis. Eur Neuropsychopharmacol. 2019;29(3):330-48.
 11. Guerrero-Alba R, Barragán-Iglesias P, González-Hernández A, Valdez-Morales. Some Prospective Alternatives for Treating Pain: The Endocannabinoid System and Its Putative Receptors GPR18 and GPR55. Front Pharmacol. 2018;9:1496
 12. Monografía Cannabis Disponible en:
<http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/cannbis.pdf>
 13. Pinar-Sueiro S, Rodríguez-Puertas R, Vecino E. Aplicaciones de los cannabinoides en glaucoma. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. enero de 2011;86(1):16-23
 14. Curran HV, Freeman TP, Mokrysz C, Lewis DA, Morgan CJA, Parsons LH. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. Nat Rev Neurosci. mayo de 2016;17(5):293-306.
 15. Arias Horcajadas F. Tratamiento de los trastornos psiquiátricos asociados al consumo de cannabis. Trastornos Adictivos. 1 de julio de 2011;13(3):113-8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575097311700241>
 16. Panlilio LV, Justinova Z. Preclinical Studies of Cannabinoid Reward, Treatments for Cannabis Use Disorder, and Addiction-Related Effects of Cannabinoid Exposure. Neuropsychopharmacology. enero de 2018;43(1):116-41.
 17. Olano Espinosa E, Lozano Polo A, Grifell Guàrdia M, Pinet Ogué MC, Isorna Folgar M, Moreno Arnedillo JJ. ¿Por qué y cómo tener en cuenta al cannabis en nuestros pacientes fumadores? Atención Primaria [Internet]. 28 de diciembre de 2018 [citado 19 de junio de 2019]; Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656718301707>
 18. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. The Lancet Neurology. 1 de marzo de 2016;15(3):270-8.
 19. O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. Epilepsy Behav. 2017;70(Pt B):341-8.
 20. Reddy DS, Golub VM. The Pharmacological Basis of Cannabis Therapy for Epilepsy. J Pharmacol Exp Ther. 1 de abril de 2016;357(1):45-55.
 21. Novack GD. Cannabinoids for treatment of glaucoma. Curr Opin Ophthalmol. marzo de 2016;27(2):146-50.

22. Panahi Y, Manayi A, Nikan M, Vazirian M. The arguments for and against cannabinoids application in glaucomatous retinopathy. *Biomed Pharmacother.* febrero de 2017;86:620-7.
23. Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI. Medical Use of Cannabinoids. *Drugs.* noviembre de 2018;78(16):1665-703.
24. Bruni N, Della Pepa C, Oliaro-Bosso S, Pessione E, Gastaldi D, Dosio F. Cannabinoid Delivery Systems for Pain and Inflammation Treatment. *Molecules.* 27 de septiembre de 2018;23(10).
25. Romero-Sandoval EA, Kolano AL, Alvarado-Vázquez PA. Cannabis and Cannabinoids for Chronic Pain. *Curr Rheumatol Rep.* 5 de octubre de 2017;19(11):67.
26. Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. *Adv Pharmacol.* 2017;80:437-75.
27. Meng H, Johnston B, Englesakis M, Moulin DE, Bhatia A. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg.* 2017;125(5):1638-52.
28. Byars T, Theisen E, Bolton DL. Using Cannabis to Treat Cancer-Related Pain. *Semin Oncol Nurs.* junio de 2019;35(3):300-9.
29. Mallick-Searle T, St Marie B. Cannabinoids in Pain Treatment: An Overview. *Pain Manag Nurs.* abril de 2019;20(2):107-12.
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS- CIMA. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72544/FT_72544.pdf
31. Researching the Potential Medical Benefits and Risks of Marijuana - 07/12/2016 - 07/12/2016 [Internet]. 2019 [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/congressional-testimony/researching-potential-medical-benefits-and-risks-marijuana-07122016-07122016>
32. [Accessdata.fda.gov.](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s0291bl.pdf)(2017) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s0291bl.pdf
33. [Accessdata.fda.gov.](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s0111bl.pdf)(2018). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s0111bl.pdf
34. Temple LM, Leikin JB. Tetrahydrocannabinol – friend or foe? – Debate. *Clinical Toxicology.* 7 de mayo de 2019;1-7.
35. Soyka M, Preuss U, Hoch E. [Cannabis-induced disorders]. *Nervenarzt.* marzo de 2017;88(3):311-25.
36. Solymosi K, Köfalvi A. Cannabis: A Treasure Trove or Pandora's Box? *Mini Rev Med Chem.* 2017;17(13):1223-91.
37. León OJ, Aguiar LG, Quevedo LA, Jara AB. Efectos cardiovasculares debido al consumo de cannabinoides. *Revista Colombiana de Cardiología.* 1 de mayo de 2018;25(3):230-5.
38. Verdejo-García A. Efectos neuropsicológicos del consumo de cannabis. *Trastornos Adictivos.* 1 de julio de 2011;13(3):97-101.
39. Moustafa AA, Salama M, Peak R, Tindle R, Salem A, Keri S, et al. Interactions between cannabis and schizophrenia in humans and rodents. *Rev Neurosci.* 26 de 2017;28(7):811-23.