

# Cannabis y cannabinoides:

## perspectiva actual de su uso terapéutico

Benjamín Cid Bourié\* y Carlos Fernández Moriano

\* Farmacéutico. Dirección de Internacional. Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España.

### Resumen

Cid Bourié B, Fernández Moriano C. Cannabis y cannabinoides: perspectiva actual de su uso terapéutico. Panorama Actual Med. 2020; 44(431): 158-177

En los últimos años el debate mundial sobre el uso medicinal del cannabis se ha intensificado. La demanda de ciertos colectivos de pacientes sobre la utilización de preparados estandarizados a base de cannabis para aliviar determinados síntomas o mitigar sus dolencias plantea nuevos retos en la terapéutica y en el ámbito de la jurisprudencia. Además, la legalización del cannabis para otros usos que no se circunscriban al ámbito médico genera gran controversia por el hecho de que su consumo podría derivar en un problema importante de Salud Pública, más aún cuando se está comprobando que las concentraciones de tetrahidrocannabinol (THC) en los preparados a base de

cannabis se ven incrementados con respecto a las de cannabidiol (CBD). Por lo tanto, la aplicación de políticas sanitarias que regulen el uso medicinal del cannabis y permitan o restrinjan el acceso a determinadas preparaciones resulta imprescindible para preservar la salud de los pacientes.

El presente artículo pretende realizar una revisión profunda sobre el conocimiento de la farmacología y el potencial terapéutico del cannabis, con especial referencia a su situación actual –uso medicinal vs. uso recreativo– en España y a nivel internacional, tanto de consumo como en la legalidad vigente.

### INTRODUCCIÓN

El interés científico por el uso medicinal (o uso médico, del inglés *medical use*) de preparados derivados de la planta del cannabis está siendo un importante foco de atención en los últimos años. Tal y como se recogió en la Convención Única de Estupeficientes de 1961, con la palabra **cannabis** se designa a “*las sumidades, floridas o con fruto, de la planta cannabis (a excepción de las semillas y las hojas no unidas a las sumidades) de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe*”. Se entiende por **planta del cannabis o marihuana** a todas las plantas del género *Cannabis* (familia *Cannabaceae*), y la **resina de cannabis o hachís** hace

referencia a aquella parte separada, en bruto o purificada, obtenida de la planta del cannabis. La trascendencia de estas definiciones radica en que a partir de ellas se establecerán los controles que caracterizarán el uso de la planta y sus partes aplicables en la fabricación de medicamentos, cosméticos o complementos alimenticios.

Existen distintas variedades (en ocasiones denominadas subespecies) de cannabis de posible utilidad en terapéutica. El *Cannabis indica*, catalogado por Jean-Baptiste Lamarck en 1783, es una variedad de cannabis originaria de Asia Central (Pakistán, Afganistán, etc.) y ampliamente cultivada en Quebec y el resto de Canadá. Suele proporcionar especímenes con mayores concentraciones en tetrahidrocannabinol (THC)

que *Cannabis sativa*, la variedad más común en casi todo el mundo, que fue descrita por primera vez por Carl Von Linneo en 1753. Más tarde, en 1924, Dmitrij Janichevsky catalogó una nueva variedad de cannabis, *Cannabis ruderalis*, principalmente cultivada en el norte del Himalaya y al sur de Rusia y cuyo contenido en THC era mínimo.

En la actualidad, las variedades de cannabis más ricas en THC, que son aquellas más susceptibles de tráfico ilegal, se obtienen de cultivos hidropónicos (que emplean disoluciones minerales en vez de suelo agrícola) y producciones domésticas. Para la resina del cannabis, los cambios en las concentraciones de THC se han atribuido a la introducción de variedades de cannabis provenientes de Marruecos con

niveles muy superiores de THC de lo esperado, especialmente desde 2011. Además de esto, el mejor precio –en comparación con la propia planta– al que se puede encontrar actualmente en el mercado ilegal ha fomentado que la resina de cannabis parezca ser ahora más atractiva, desde el punto de vista del consumo recreativo, para los consumidores europeos de cannabis (Freeman *et al.*, 2019).

## HISTORIA

Para entender mejor la situación actual del uso del cannabis y cannabinoides, es importante poner en contexto la evolución que éste ha experimentado a lo largo de su historia.

El inicio del cultivo del cannabis se circunscribe a la zona de Asia central. La primera evidencia de su uso se encontró en China, donde descubrimientos arqueológicos reportaron el uso de sus fibras para fines textiles. El emperador chino, Shen Nung, descubridor del té, del ginseng y de la efedrina, es considerado como la primera persona que describió las propiedades y el uso terapéutico del cannabis en su compendio de plantas medicinales *Pen Ts'ao*, escrito en el año 2737 a.C. (Li *et al.*, 1974). Desde China, el cannabis se extendió a India, donde su uso se encuentra estrechamente asociado con rituales religiosos (Ben Amar *et al.*, 2018). De hecho, el *Atharvaveda*, una colección de textos hinduistas de origen anónimo, la considera como una de las plantas sagradas, refiriendo de ella que *es fuente de felicidad, aporta la alegría y trae la libertad* (Touwn *et al.*, 1981).

Los efectos psicoactivos de la planta eran ya bien conocidos en la India, posiblemente debido a la forma en que se preparaba. La preparación más débil era el *Bhang*, que consistía en las hojas secas de las cuales las flores se eliminaban cuidadosamente. Una preparación más fuerte era el *Ganja*, que

se preparaba con las flores de la planta femenina. Y la más fuerte de todas era el *Charas*, hecho exclusivamente de la resina procedente de las flores femeninas que contenían los tricomas en los cuales se encuentran la mayor concentración de cannabinoides activos. En Persia, el efecto de la planta ya se empezaba a conocer, haciéndose una distinción clara entre sus efectos eufóricos iniciales y sus efectos disforicos tardíos (Touwn *et al.*, 1981).

Por otra parte, la introducción del cannabis en Europa parece remontarse a la época de los pueblos escitas<sup>1</sup>, quienes fumaban los granos de cannabis y experimentaban la manifestación de sus efectos euforizantes. Como se ha indicado previamente, no fue hasta 1753 cuando el botánico sueco Carl von Linneo describe la primera variedad de cannabis, dándole el nombre de *Cannabis sativa* e introduciendo dicha especie en su obra *Species plantarum* (“Las especies de las plantas”). En el siglo posterior, en 1830, el profesor de farmacología y botánico Theodor Friedrich Ludwig Nees von Esenbeck habla abiertamente de la utilización terapéutica del cannabis en numerosos problemas del sistema nervioso con menos efectos que los derivados del opio o el beleño (*Hyoscyamus spp.*). Nueve años más tarde, en 1839, el médico irlandés William O'Shaughnessy describe por primera vez las propiedades analgésicas, orexígenas, antieméticas, antiespásticas y anticonvulsivantes del cannabis (Ben Amar *et al.*, 2018).

En el siglo XX se producen acontecimientos de gran notoriedad en la historia del uso del cannabis. En 1940, los investigadores americanos Adams, Hunt y Clark aíslan el cannabidiol de la marihuana (Burstein, 2015). Un año después, el cannabis se retira de la doceava edición de la Farmacopea americana, perdiendo así su legitimidad terapéutica (Russo *et al.*, 2003). En 1964, los israelíes Raphael Mechoulam y Yechiel Gaoni, aislaron e identificaron por primera vez el  $\Delta^9$ -tetrahi-

drocannabinol (THC), al que nombran inicialmente como  $\Delta^1$ -trans-tetrahidrocannabinol (Mechoulam *et al.*, 1965). La identificación del THC supuso la dinamización de la investigación farmacológica sobre los cannabinoides, lo que condujo a un mejor entendimiento del sistema endocannabinoide y los receptores implicados. Fue así como se llegó a la caracterización de los receptores CB1 por William Devane y sus colegas en 1988 (Devane *et al.*, 1988) y de los receptores CB2 por Sean Munro y colaboradores en 1993 (Munro *et al.*, 1993).

A nivel internacional, destacan tres fechas de vital importancia que marcarán las limitaciones en el uso que se haga de los preparados estandarizados con cannabis y desencadenarán la “problemática” actualmente existente en torno al empleo medicinal de la planta y de sus principios activos. En el año 1961 se incluyó el cannabis y su resina, así como los extractos y tinturas, en la lista I y IV de la **Convención Única sobre Estupefacientes de las Naciones Unidas** como droga sin usos médicos. Ello supondría que las sustancias y productos incluidos en estas listas estarían sujetos a fiscalización, pasando a la consideración de estupefacientes, y por tanto, en el caso de España, su producción, fabricación, exportación, importación, distribución y comercialización requeriría la autorización previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Por otro lado, la adopción del **Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas** de febrero de 1971 establece una categorización en cuatro niveles, donde los tetrahidrocannabinoides quedaban inscritos en la Lista I, y el dronabinol<sup>2</sup> y sus estereoisómeros en la lista II. No obstante, en el año 1992, esta clasificación se verá ligeramente modificada en España debido a la Orden Ministerial del 27 de febrero de 1992, del Ministerio de Sanidad y Consumo, *por la que se transfiere el  $\Delta^9$ -THC de la Lista I a la Lista II, anexas al Convenio de*

1 Se describió la presencia de estos pueblos de origen iranio en amplias zonas de la estepa euroasiática occidental y central, desde alrededor del siglo IX a.C. hasta el siglo IV d.C.

2 **Dronabinol** es una forma específica de tetrahidrocannabinol, concretamente, el enantiómero (–)-trans- $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol.

*Sustancias Sicotrópicas de 1971*, la cual obligaba a las entidades interesadas en actuar como fabricantes, importadoras, exportadoras, distribuidoras o dispensadoras de la sustancia a adecuarse a las exigencias legales para los productos psicotrópicos de la Lista II del anexo I del Real Decreto 2829/1977.

Por último, en **1988**, la ONU celebra la **Convención contra el Tráfico Ilícito de Sustancias Estupefacientes y Sicótropas** (la llamada Convención de Viena) que afianza la fiscalización de estas sustancias. No obstante, tal y como indicó la **Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE)** de Naciones Unidas en su último informe de 2018 (ONU, 2019), el uso de cannabinoides con fines médicos está permitido con arreglo a los tratados de fiscalización internacional de drogas únicamente si los Estados cumplen los requisitos de los tratados que se han concebido para impedir la desviación a fines no médicos. Además, los gobiernos que permitan el uso medicinal de los cannabinoides deberán vigilar y evaluar los efectos de los programas de cannabis medicinal y velar para que, en la práctica, esos programas no se utilicen para legalizar el cannabis con fines no médicos.

## FARMACOLOGÍA

### RECEPTORES CANNABINOIDES

En los años ochenta y noventa, Mechoulam y colaboradores (Harvey *et al.*, 1991; Devane *et al.*, 1992) empezaron a trabajar experimentalmente con derivados cannabinoides marcados con isótopos radioactivos y consiguieron establecer mapas de sus receptores en el organismo. En 1990, se describió por primera vez la estructura molecular del **receptor CB1**, que se distribuye principalmente en el sistema nervioso central (SNC). De hecho, es especialmente relevante la abundancia de receptores CB1 en las regiones del cerebro responsables del movimiento

(ganglios basales, cerebelo), del procesamiento de la memoria y control del apetito (amígdala, hipocampo) y de la modulación del dolor (ciertas partes de la médula espinal y sustancia gris periacueductal); en corteza cerebral la cantidad de receptores es más moderada, y mínima en tronco cerebral.

En 1993 se describió la estructura del **receptor CB2**, el cual se encuentra predominantemente distribuido en elementos del sistema inmunitario (bazo y células inmunitarias), habiéndose postulado que los receptores CB2 son responsables de un efecto inmunomodulador en el mecanismo de los cannabinoides. Además, no se descarta la presencia de otros tipos de receptores cannabinoides (por ejemplo, el receptor GPR55) que pudiesen presentar un efecto similar.

## ENDOCANNABINOIDES

Se han identificado tres familias principales de lípidos endógenos, derivados de ácidos grasos poliinsaturados, que se unen con mayor o menor afinidad a los receptores CB1 y CB2 y producen los mismos efectos que el THC en modelos de experimentación animal, es decir, antinocicepción, inmovilidad, reducción de la actividad espontánea e hipotermia. Éstas serían las siguientes (Izzo *et al.*, 2009):

- **Anandamida y otras etanolamidas:** descubierta en 1992, la anandamida está constituida por una molécula de ácido araquidónico unida por un enlace amida a la etanolamida. Presenta afinidad por el receptor CB1 y comparte gran parte de los efectos del THC. Tiene una duración de acción corta, degradándose de manera rápida por las amidasas del organismo. Se ha aislado tanto en el SNC como en los tejidos periféricos de ratas y seres humanos, y sus concentraciones más altas se encuentran a nivel de hipocampo, núcleo estriado y cerebelo; en el tálamo, aunque la densidad de los receptores CB1 es baja, también se han detectado concentraciones elevadas de

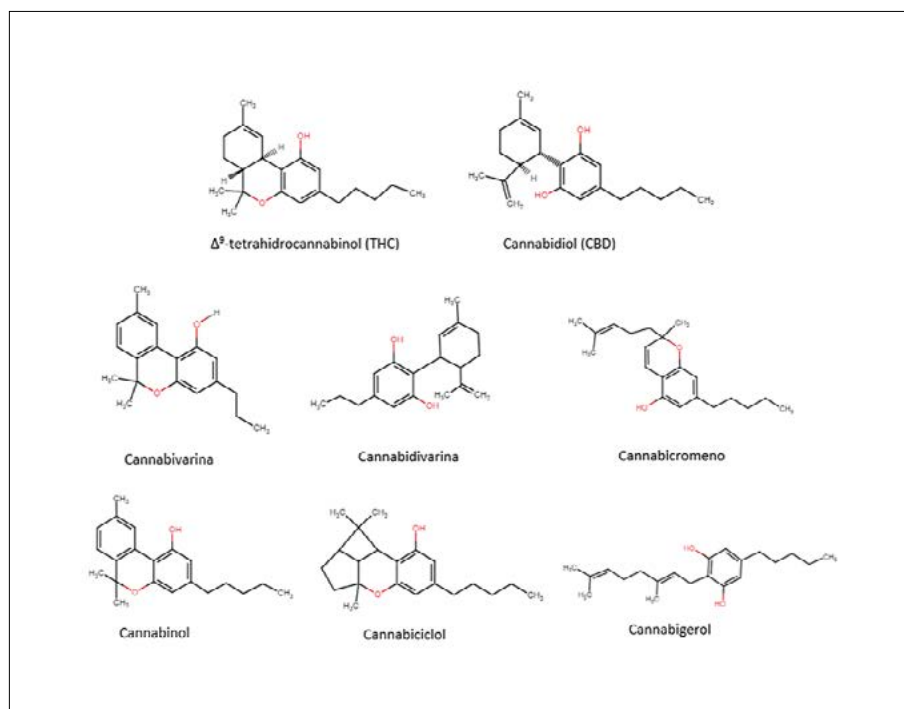
anandamida. En tejidos periféricos se ha aislado en bazo, corazón y pulmones, plasma y líquido cefalorraquídeo. Entre otras etanolamidas que se unen a los receptores cannabinoides y que tendrían *actividad cannabimimética* pueden destacarse la homo-gamma-linoleiletanolamida y la docosatetraeniletanolamida.

- **2-araquidonil-glicerol (2-ARA-G):** fue el segundo endocannabinoide caracterizado (en 1995). Químicamente relacionado con la anandamida y con estructura de prostaglandina, 2-ARA-G es el único endocannabinoide del grupo de los ésteres del ácido araquidónico y parece que participa en la regulación de la sensación de apetito y de la temperatura corporal. Se encuentra sobre todo en SNC y en intestino; en el SNC hay concentraciones elevadas en tronco cerebral, núcleo estriado e hipocampo, y sus concentraciones más bajas se han descrito en corteza cerebral y cerebelo.
- **Noladina** (éter de 2-araquidonil-glicerol): este endocannabinoide se une a los receptores CB1 y CB2 y ha mostrado efectos sedantes, hipotérmicos, analgésicos e inhibidor de la motilidad intestinal en animales de experimentación.

## FITOCANNABINOIDES

Los fitocannabinoides o **cannabinoides de origen vegetal** son aquellos que proceden directamente de la planta de *Cannabis* y son los que se consumen con fines médicos. En la planta existen alrededor de 400 compuestos, de los cuáles más de 120 son fitocannabinoides, que aparecen junto a una amplia variedad de terpenos y flavonoides. Entre los más relevantes y mayoritarios (**Figura 1**) encontramos el **Δ9-tetrahidrocannabinol (THC)** y el **cannabidiol (CBD)**, los cuales se sintetizan a partir de un compuesto común de partida denominado cannabigerol (CBGA). También encontraríamos algunos antagonistas de receptores cannabinoides, como la cannabidavi-

Figura 1. Estructura química de los principales cannabinoides naturales.



rina y la tetrahydrocannabivarina, que mediante ese antagonismo podrían tener un papel compensatorio en los efectos psicomiméticos del THC. Otros derivados naturales cannabinoides son el cannabícromeno, cannabigerol y el Δ<sup>8</sup>-tetrahydrocannabinol.

- **THC<sup>3</sup>**: agonista parcial de los receptores CB1 y CB2. Es el principal componente psicoactivo o con efecto psicógeno del cannabis, localizado principalmente en los tricomas de los cogollos de las flores femeninas. Por vía oral, la absorción del THC es lenta, irregular y con alta variabilidad interindividual. Su biodisponibilidad es generalmente baja, pudiendo variar entre un 5 y un 10%, debido a que es destruido parcialmente por el jugo gástrico y también sometido a metabolización hepática de primer paso (a 11-OH-THC, un potente metabolito psicoactivo). Su efecto máximo se alcanza a los 2 h después de su ingesta y suele durar de 2 a 6 h. Las concentraciones plasmáticas de THC pueden verse modificadas por la presencia de alimentos, en especial por los lípi-

dos, que aumentarían su absorción hasta en un 95%. Por vía inhalatoria (inhalación de humo procedente de cigarrillos, pipas de agua o vaporizadores), la absorción es mucho más rápida y la cantidad absorbida dependerá de la forma en que se fume, pudiendo variar la concentración entre un 10-50% según la profundidad de las inspiraciones y la retención del humo en los pulmones.

- **CBD<sup>4</sup>**: el CBD actúa como un modulador alostérico negativo del receptor CB1. Este efecto es terapéuticamente importante ya que un agonismo puro estaría limitado por sus efectos psicomiméticos y un antagonismo puro estaría limitado por sus efectos depresivos. La evidencia científica respalda que el CBD atenúa los efectos psicomiméticos del THC, posiblemente por modulación del sistema dopaminérgico mesolímbico. También se ha demostrado que el CBD activa el receptor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub> (responsable de su efecto ansiolítico tipo buspirona) y los receptores vanilloides TRPV1 y TRPV2 (relacionados con su efecto

analgésico). Antagoniza, además, otros receptores como el α-1 adrenérgico, los receptores opioides de tipo μ y el receptor GPR55, con los efectos analgésicos asociados, y se cree que también podría actuar como inhibidor enzimático de las fosfolipasas A2, las ciclooxigenasas de tipo 1 y 2 (COX-1 y COX-2), así como del enzima ácido graso amida hidrolasa (FAAH) (Deutsch, 2016).

## TERPENOIDES

Recientes investigaciones apoyan que los terpenos o terpenoides, aún a baja concentración, podrían influir en los beneficios terapéuticos del cannabis y sus fitocannabinoides, así como en la disminución de los efectos secundarios del THC. Algunos de especial mención serían: el limoneno, con conocidos efectos antidepresivos, el pineno, que atenúa el déficit de memoria a corto plazo generado por el THC, el mirceno, con efectos sedantes, y el beta-cariofileno, que estimula el receptor no psicoactivo CB2 provocando un efecto antiinflamatorio y analgésico (Russo *et al*, 2017).

## NABIXIMOLES

Bajo el término de **nabiximol** se designa al extracto normalizado de hojas y flores de cáñamo indiano (*Cannabis sativa*) que contiene en su composición varios cannabinoides, fundamentalmente THC y CBD. El nabiximol más conocido es el contenido en el medicamento Sativex®, comercializado en España en 2010, que consiste en una solución para pulverización bucal que contiene 27 mg de THC y 25 mg de CBD por ml. Los extractos originales provienen de dos cepas de *Cannabis sativa* específicamente desarrolladas como fuente natural de cannabinoides, una productora preferente de THC y la otra de CBD. Los extractos son obtenidos mediante dióxido de

3 El **dronabinol**, THC o Δ<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol, es un derivado parcialmente saturado del núcleo del cromeno, una versión heterocíclica con un átomo de oxígeno del fenantreno.

4 Por su parte, el **cannabidiol** (CBD) es la forma abierta del dronabinol, por rotura del anillo oxigenado (pirano) que da lugar a un segundo grupo hidroxilo (-OH) libre y, sobre todo, a una estructura molecular mucho más flexible que el dronabinol.



carbono líquido y contienen aproximadamente un 60% de THC y CBD, y un 10% de otros cannabinoides.

El Sativex® fue autorizado por primera vez en Canadá en el año 2005 y se encuentra autorizado a nivel de la FDA (*Food and Drug Administration*) estadounidense y en gran parte de los países de la Unión Europea (incluido España), en cuyos casos ha entrado por procedimiento descentralizado. Ha sido aprobado 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.

## MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de los cannabinoides endógenos y exógenos es específico, y diferente respecto a la gran parte de los neurotransmisores. La síntesis de los cannabinoides endógenos se realiza a nivel de neurona postsináptica, actuando por tanto como mensajeros retrógrados. La otra gran particularidad de los cannabinoides reside en que no se acumulan en vesículas y, una vez liberados, se unen a los receptores CB1 y CB2, receptores ambos que se encuentran asociados a proteínas G.

Se han postulado varios mecanismos de acción para los cannabinoides (**Figura 2**). A grandes rasgos, su unión a los citados receptores inhibe la adenilciclase y la síntesis de AMPc intracelular. Pueden activar la fosfolipasa A2 por la vía de las MAP quinasas (MAPKs), activando la síntesis de ácido

araquidónico. Los receptores CB1 y CB2, una vez activados, también pueden utilizar la vía de las cinasas MAPK para aumentar o potenciar la expresión del gen Krox-2, relacionado con el crecimiento. Los receptores CB1, a diferencia de los CB2, también pueden modular la actividad de canales iónicos, bloqueando los canales de calcio voltaje-dependientes y aumentando la conductancia de los canales de potasio y su concentración intracelular. La disminución de calcio y el incremento de potasio favorecen la hiperpolarización de la membrana y la disminución de la liberación de neurotransmisores en el terminal presináptico.

## EL CASO DEL CANNABIDIOL

A diferencia del THC (cuya estatus se trata más en detalle en el resto de este artículo), el cannabidiol (CBD) es una sustancia que se encuentra menos fiscalizada. En noviembre de 2017, el Comité de Expertos de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) de la sección en Farmacodependencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) concluyó que, en estado puro, el CBD no parece ser nocivo para el organismo ni tener riesgo de abuso. Por consiguiente, al no tratarse de una sustancia objeto de fiscalización por sí misma sino únicamente como componente de extractos del cannabis, la evidencia actual no justificaba un cambio de esta situación para incluirla entre las sustancias fiscalizadas. Este hecho implica que su producción y suministro no estarían sujetos a los controles internacionales y, por tanto, que su situación legal queda a merced de los legisladores nacionales.

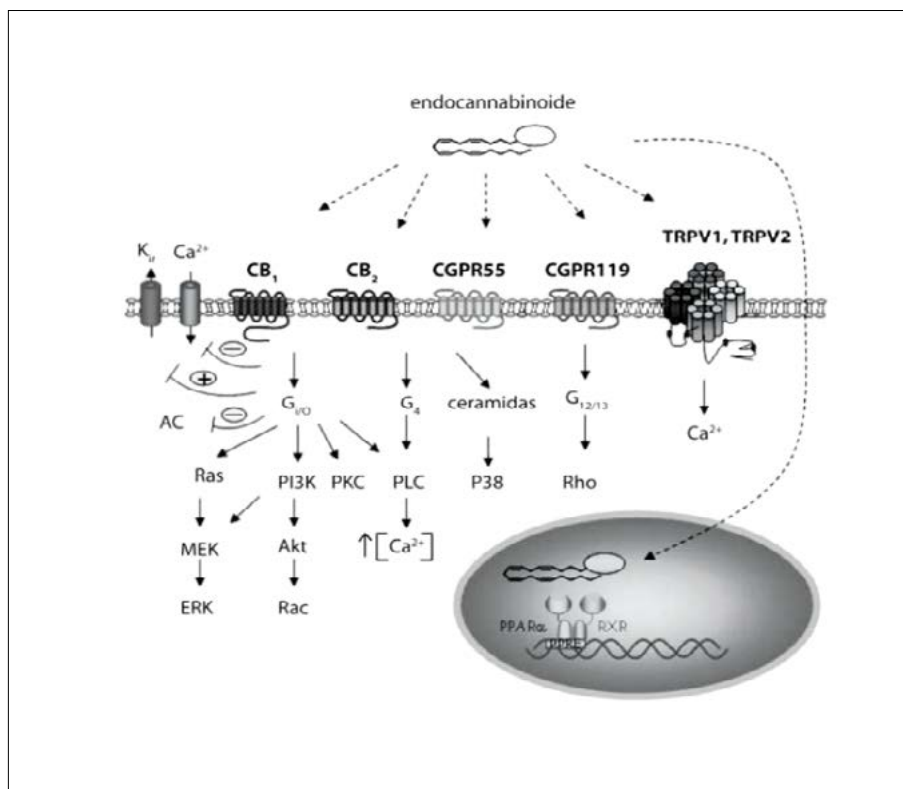
Con respecto a su valor en terapéutica, cabe destacar que en abril de 2018 el panel asesor de la FDA estadouni-

dense recomendó por unanimidad la aprobación acelerada del medicamento huérfano Epidyolex® (una solución oral de cannabidiol a concentración de 100 mg/ml), indicado en el tratamiento –complementario– junto a clobazam de convulsiones<sup>5</sup> asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut o al síndrome de Dravet para pacientes desde los 2 años, al demostrar mejoras significativas de las crisis epilépticas en dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, doblemente ciegos y controlados por placebo.

Cada uno de esos estudios constó de un periodo inicial de 4 semanas, un periodo de ajuste posológico de 2 semanas y un periodo de mantenimiento de 12 semanas; durante todo ese tiempo, casi todos los pacientes (94%), que tenían una media de edad de 9 años, estaban en tratamiento concomitante con  $\geq 2$  fármacos antiepilépticos. El cannabidiol –a las dos dosis evaluadas (10 y 20 mg/kg/día)– demostró una eficacia estadísticamente significativa en la reducción de la frecuencia de las crisis de caída cada 28 días (variable principal), superior en 23-43 puntos porcentuales a la obtenida con placebo; el porcentaje de pacientes respondedores –con una reducción  $\geq 50\%$  en crisis atónicas– fue también numéricamente superior con cannabidiol (43-63% vs. 24-37% con placebo).

El 25 de junio de 2018, Epidyolex® fue finalmente autorizado por la FDA pasando a ser el primer producto basado en CBD disponible en el mercado estadounidense. En Europa, la Comisión Europea (CE) ha aprobado recientemente –en septiembre de 2019– la comercialización de Epidyolex®, convirtiéndose así en el primer medicamento de origen vegetal derivado del cannabis autorizado en Europa para el tratamiento de la epilepsia; es

5 Se desconocen los mecanismos precisos por los que el cannabidiol ejerce sus efectos anticonvulsivos en humanos, pero se descarta que lo ejerza mediante la interacción con los receptores cannabinoides. Se ha postulado que reduce la hiperexcitabilidad neuronal mediante una modulación del calcio intracelular a través del receptor acoplado a proteínas G 55 (GPR55) y los canales del receptor de potencial transitorio vaniloide 1 (TRPV1), además de la modulación de las señales mediadas por adenosinas mediante la inhibición de la recaptación celular de adenosinas a través del transportador equilibrativo de nucleósidos 1 (ENT-1).

**Figura 2.** Mecanismo de acción propuesto para los cannabinoides. Tomada de (Díaz, 2012).

previsible que se comercialice de manera efectiva en España en los próximos meses.

## POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS CANNABINOIDES

En las últimas décadas se ha planteado el uso terapéutico del cannabis con finalidad estrictamente paliativa (no curativa) de cuadros de ansiedad, insomnio, dolor, espasmos, anorexia y náuseas y vómitos que no respondan satisfactoriamente a los fármacos convencionales, generalmente en pacientes con patologías de la médula espinal, cáncer, VIH/SIDA, neuropatías intratables o tics asociados al síndrome de Gilles de Tourette. No obstante, la evidencia clínica actualmente disponible sobre el uso del cannabis y de los cannabinoides es limitada y fragmentada, con estudios cuestionables metodológicamente.

Los escasos datos procedentes de ensayos clínicos controlados indican que los cannabinoides alivian los síntomas de algunas enfermedades, habiéndose descrito diversos efectos farmacológicos que se resumen en la siguiente figura (**Figura 3**). No obstante, son precisos más y mejores estudios para dilucidar completamente los efectos terapéuticos del Cannabis.

En primer lugar, el uso de los cannabinoides como **agentes antieméticos** es cuestionable. Se carece de datos sólidos de ensayos clínicos para comparar el efecto antiemético de los cannabinoides con respecto a los antieméticos más modernos, empleados la gran parte de ellos en las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. Se dispone, no obstante, de datos derivados de pequeños estudios clínicos –no controlados o controlados por placebo– que muestran la controversia de los resultados de eficacia antiemética del cannabis inhalado<sup>6</sup>. Son necesarios

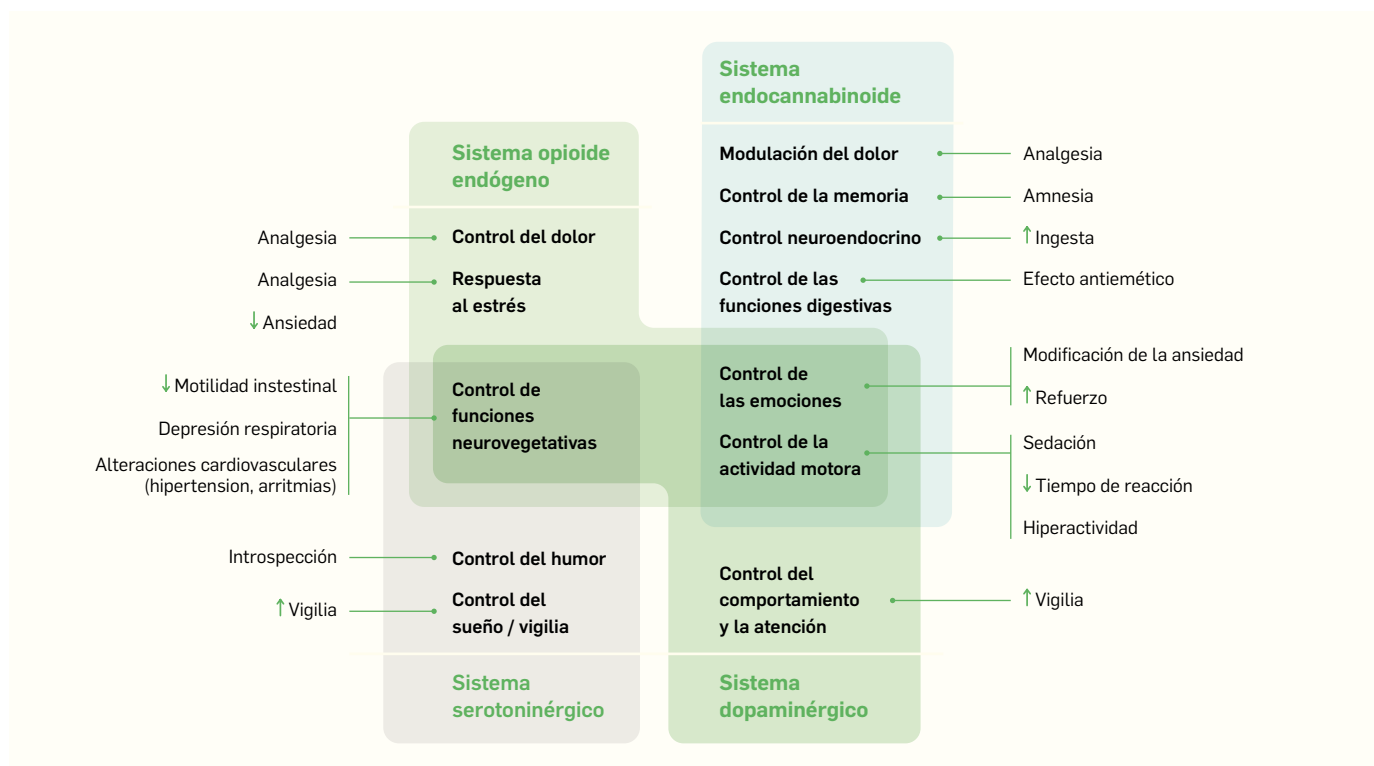
más estudios que permitan extraer conclusiones robustas sobre el papel de los cannabinoides en pacientes con cáncer, y no hay indicios por el momento para contemplar la posibilidad que los cannabinoides puedan llegar a ser sustitutos de los setrones u otros antieméticos en la actual farmacoterapia. Actualmente, en Estados Unidos hay dos medicamentos (Cesamet® y Canemes®) autorizados por la FDA que contienen el principio activo **nabilona** (cannabinoides sintéticos similares al THC), que se pueden emplear como anti-nauseosos y antieméticos en pacientes que reciben quimioterapia.

Datos experimentales preclínicos sugieren que los endocannabinoides están implicados en el control de los circuitos eméticos, pudiendo estar mediada la acción antiemética de los cannabinoides por la interacción con el receptor 5-HT<sub>3</sub> de la serotonina. Los receptores CB<sub>1</sub> y los receptores 5-HT<sub>3</sub> se encuentran relacionados en neuronas GABA-érgicas, donde tienen efectos opuestos sobre la liberación de GABA, aunque también puede haber una inhibición directa de las corrientes de iones reguladas por el receptor 5-HT<sub>3</sub> a través de vías ajenas al receptor CB<sub>1</sub>. Sea como fuere, se ha demostrado que los antagonistas de los receptores CB<sub>1</sub> provocan emesis en animales de experimentación, acción que es invertida mediante la administración de agonistas cannabinoides. La participación del receptor CB<sub>1</sub> en la prevención de la emesis ha sido demostrada por la capacidad de los antagonistas de este receptor para revertir los efectos del THC y otros agonistas sintéticos del receptor CB<sub>1</sub> en la supresión de vómitos causados por cisplatino y por cloruro de litio en animales de experimentación (Cuéllar, 2017).

Sin embargo, resulta curioso destacar el síndrome de hiperémesis que algunos pacientes presentan a raíz del consumo abusivo de marihuana. Este cuadro clínico –descrito como tal por

6 En la prevención de las náuseas y vómitos asociados a quimioterapia, por ejemplo, se ha comprobado la falta de eficacia antiemética del cannabis inhalado en pacientes tratados con ciclofosfamida y doxorubicina, pero, en cambio sí parece producir un efecto neto diferenciable del placebo en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato.

Figura 3. Principales implicaciones fisiológicas de los cannabinoides. Adaptada de (Fernández del Pozo et al., 2008).



primera vez en 2004– se manifiesta en forma de náuseas y vómitos cíclicos y fuerte dolor abdominal que cesan con duchas y baños muy calientes y que no suelen responder fácilmente a fármacos antieméticos tipo metoclopramida (Allen et al., 2004; Sorensen et al., 2016).

En relación a su **potencial orexígeno**, parece que el sistema cannabinoide endógeno puede actuar como regulador del comportamiento alimentario (por ejemplo, la anandamida ha demostrado un potente efecto orexígeno en animales de experimentación). Está presente tejidos periféricos, incluyendo adipocitos, donde se encuentra implicado en múltiples funciones que afectan al equilibrio energético, al metabolismo de la glucosa y, especialmente, de los lípidos, así como en las neuronas del sistema mesolímbico, donde modula el sistema de recompensa/motivación implicado en la regulación del apetito y de la adicción a las drogas.

Que los receptores cannabinoides están implicados en el control del apetito

to 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, la AEMPS informó pocos meses después (enero 2009) de la decisión de la Comisión Europea de anular la autorización su comercialización, procediéndose a su retirada definitiva. El motivo de la retirada fue la detección de una frecuencia anormalmente alta de trastornos depresivos y otras alteraciones del estado de ánimo con síntomas depresivos, presentes hasta en un 10% –e ideación suicida en el 1%– de los pacientes tratados con rimonabant.

Hay que subrayar también que el dronabinol (Marinol®) fue aprobado en Estados Unidos en 1999 para su uso como estimulante del apetito en pacientes con síndrome de emaciación<sup>7</sup> o pérdida de peso corporal relacionado con el SIDA. En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado

por placebo que incluyó un total de 139 pacientes, el fármaco demostró una eficacia estadísticamente superior a placebo en las escalas de puntuación empleadas para evaluar el apetito a las 4 y 6 semanas, manteniéndose la mejora del apetito y del peso corporal más allá de ese periodo. Tras su administración oral, el dronabinol tiene un inicio de acción aproximadamente a 0,5-1 h, con un efecto máximo alcanzado a las 2-4 h; la duración de sus efectos psicoactivos es de 4 a 6 horas, si bien el efecto estimulante del apetito del dronabinol puede continuar durante 24 h o más. No obstante, no hay datos concluyentes para establecer la utilidad del dronabinol en la estimulación del apetito en personas con otros trastornos como la anorexia nerviosa o la caquexia en cáncer.

Por otro lado, se ha evaluado en ensayos clínicos de fase 3 –con resultados positivos– la eficacia y seguridad de los cannabinoides en el **tratamiento de los espasmos musculares** en esclerosis múltiple, lo que ha conducido en última

7 Pérdida involuntaria de más de 10% del peso corporal (particularmente de masa muscular) y por lo menos 30 días ya sea de diarrea o de debilidad y fiebre.

# —El uso terapéutico del cannabis se plantea frente a cuadros de ansiedad, insomnio, dolor, espasmos y náuseas que no respondan satisfactoriamente a los fármacos convencionales—

instancia a la aprobación y comercialización del Sativex®, una solución para pulverización bucal de nabiximoles (2,7 mg/100 µl de THC y 2,5 mg/100 µl de CBD de *Cannabis sativa*).

Si bien al menos dos estudios sugirieron una relevancia clínica cuestionable para el medicamento, con diferencias frente a placebo en la escala NRS<sup>8</sup> escasamente significativas, un amplio ensayo simple ciego (N= 572 pacientes con esclerosis múltiple y espasticidad) incorporó un período inicial de prueba de 4 semanas de tratamiento previo a la aleatorización y demostró que el 48% de pacientes alcanzaba en ese periodo una reducción de al menos el 20% en la escala NRS para síntomas de espasticidad. El 42% de pacientes tenía una reducción de al menos 3 puntos en dicha escala, y fueron quienes se sometieron a la aleatorización (a tratamiento activo o placebo) y a una fase doble ciego posterior de 12 semanas de tratamiento. Entre quienes tuvieron respuesta tras las 4 semanas iniciales, el 74% de pacientes tratados con Sativex® y el 51% del grupo placebo alcanzaron una reducción del 30% en la puntuación NRS a la semana 16. La mayoría de las variables secundarias (como frecuencia de espasmos al día, interrupción del sueño por espasticidad o recorrido cronometrado de 10 m) mostraron un patrón similar a favor

de la eficacia significativa de Sativex® frente a placebo.

De forma interesante, también se demostró el beneficio del tratamiento con Sativex® a largo plazo en un ensayo de retirada aleatorizado, con grupos paralelos y controlado con placebo, que incluyó 36 pacientes que habían estado usando el medicamento una media de 3,6 años. Tras 28 días, se observó una reducción del 67% en el riesgo de fracaso terapéutico (44% de los pacientes tratados con Sativex® vs. 94% con placebo), entendiendo éste como el tiempo hasta un aumento del 20% en la escala NRS o la retirada prematura del tratamiento aleatorizado. En cuanto a su potencial adictivo, un estudio específico demostró que una dosis de 4 pulverizaciones seguidas de Sativex® no tenía un efecto significativamente distinto frente a placebo, aunque dosis de 8-16 pulverizaciones seguidas mostraron un potencial adictivo comparable al de dosis equivalentes de dronabinol (AEMPS, 2018).

Por lo que respecta a la **eficacia analgésica** en casos del **dolor crónico no oncológico** (DCNO) –entidad que engloba dolor neuropático, artritis, dolor lumbar, dolor de cabeza y cuello y cefalea–, Andreae y colaboradores (Andreae *et al.*, 2015) publicaron un meta-análisis bayesiano de 5 ensa-

yos aleatorizados y controlados que incluyeron a un total de 178 pacientes con diversos tipos de dolor neuropático tratados con la hierba del cannabis vaporizada e inhalada. Se evaluó a los pacientes durante un máximo de 2 semanas. Los autores observaron que los pacientes que consumieron hierba del cannabis vaporizada tenían el triple de probabilidades (razón de posibilidades –OR– de 3,2) de referir una reducción del dolor del 30% que los que recibieron placebo.

La probable eficacia de los cannabinoides frente a placebo fue también evaluada por Stockings y colaboradores (Stockings *et al.*, 2018), quienes publicaron una revisión exhaustiva de ensayos clínicos controlados y estudios observacionales. El porcentaje de pacientes con DCNO tratados con cannabinoides que lograron una reducción de la intensidad del dolor se situó en un 29%, en comparación con el 26% de quienes recibieron placebo; sin embargo, una mayor proporción de pacientes tratados con cannabinoides notificó acontecimientos adversos. Por ello, los autores concluyeron que la evidencia del perfil beneficio-riesgo de los cannabinoides en el tratamiento del DCNO era limitada.

Se ha postulado que el efecto analgésico de los cannabinoides puede estar me-

8 Numeric Rating Scale (NRS): escala validada empleada como variable principal de eficacia en la mejoría de los síntomas de pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple. Es una escala de clasificación numérica de 0 a 10 puntos, en la que los pacientes indicaron el nivel medio de sus síntomas relacionados con la espasticidad durante las últimas 24 horas, y en la que 0 corresponde a ausencia de espasticidad y 10 a la peor espasticidad posible.



diado por mecanismos supraspinales, espinales y periféricos, actuando tanto en las vías ascendentes como descendentes del dolor, ya que los receptores CB1 se encuentran tanto en el sistema nervioso central (y, como los receptores opioides, en mayor proporción en las regiones del cerebro que regulan el procesamiento nociceptivo) como en las terminaciones nerviosas periféricas; en cambio, los receptores CB2 están localizados predominantemente en tejido periférico y solo en niveles muy bajos en el SNC. Al efecto modulador del dolor también puede contribuir un mecanismo antiinflamatorio; en concreto, hay datos experimentales que confirman tal efecto –vía receptores 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 mejorar la liberación de opioides endógenos analgésicos. Además, varios estudios han sugerido un efecto analgésico sinérgico cuando los cannabinoides se combinan con opioides, entre los cuales parece existir una interacción farmacocinética. Así, un estudio realizado sobre 21 pacientes con dolor crónico a quienes se les administró una pulverización de cannabis junto con morfina o oxicodona en formas orales de liberación sostenida

de durante 5 días demostró que quienes recibieron la combinación tuvieron una disminución adicional estadísticamente significativa en su puntuación media de dolor en ese periodo; por el contrario, quienes recibieron cannabis y oxicodona no presentaban efectos analgésicos aditivos (Cuéllar, 2017).

También se ha abogado en muchas ocasiones por el uso terapéutico paliativo del cannabis y los cannabinoides para controlar una amplia variedad de síntomas **en pacientes con cáncer terminal** mediante el control del dolor, la estimulación del apetito, la reducción de la ansiedad y la mejora del sueño. Los autores de una revisión sistemática y meta-análisis (Mucke *et al.*, 2018) de la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad de los cannabinoides en medicina paliativa, que incluyó datos de 9 estudios (considerados con riesgo de sesgo moderado) y un total de 1.561 participantes, no observaron diferencias significativas entre los cannabinoides y el placebo en cuanto a la mejora del aporte calórico, el apetito, las náuseas o los vómitos, el dolor o el sueño en los pacientes con cáncer terminal. Del mismo modo, tampoco encontraron evidencia de alta calidad de que los cannabinoides fueran especialmente útiles para tratar la anorexia o la

caquexia en los pacientes oncológicos. Por tanto, podría concluirse los datos hasta ahora disponibles son escasos, de limitada calidad y tamaño muestral, y se necesitan ensayos más extensos y rigurosos para evaluar la utilidad de los cannabinoides en cuidados paliativos oncológicos.

La evidencia más sólida del uso terapéutico de los cannabinoides ha sido la recientemente surgida sobre su papel como **antiepiléptico**. Los padres de niños con epilepsia resistente han reivindicado en numerosas ocasiones el interés de los aceites ricos en CBD en la reducción de la frecuencia y duración de las crisis ictales. Diversos ensayos clínicos y revisiones han mostrado que la adición de CBD a los antiepilépticos convencionales reduce significativamente la frecuencia de las crisis epilépticas en niños con síndrome de Dravet o síndrome de Lennox-Gastaut.

Sin embargo, también existen en la bibliografía científica algunas revisiones que apuntaban a la necesidad de más ensayos clínicos para determinar las dosis de CBD que de forma fiable tendrían efectos antiepilépticos con un mínimo impacto de acontecimientos adversos y de potencial de interacción con otros antiepilépticos, como

**Tabla 1.** Evidencia científica actualmente disponible sobre el uso medicinal del cannabis y cannabinoides. Adaptada de (EMCDDA, 2019).

Enfermedad/síntomas	Productos evaluados	Robustez de la evidencia	Limitaciones
Náuseas y vómitos (por quimioterapia)	Cannabinoides	Débil	Ausencia de datos en comparación con antieméticos más nuevos y eficaces
Emaciación (VIH)	Dronabinol o THC	Débil	Escasa evidencia en casos no relacionados en VIH
Espasticidad (asociada a esclerosis múltiple)	Nabiximoles	Moderada	El efecto en las puntuaciones clínicas es limitada
Dolor (crónico no oncológico, neuropático)	Cannabis y cannabinoides	Moderada	Efecto pequeño en comparación con placebo
Paliativos (cáncer)	Cannabinoides	Insuficiente	Se necesitan ensayos más extensos y mejor diseñados
Epilepsia infantil	CBD	Moderada	Se necesitan más estudios para investigar la posología, interacciones con otros fármacos y uso en otras formas de epilepsia
Otros usos médicos	Cannabis o cannabinoides	Insuficiente	Se necesitan ensayos más extensos y mejor diseñados

las benzodiacepinas. A este respecto, conviene recordar que la combinación de clobazam junto al cannabidiol se ha autorizado como medicamento a nivel de las agencias reguladoras estadounidense y europea (FDA y EMA respectivamente) en el tratamiento de las crisis epilépticas en el síndrome de Dravet y Lennox-Gastaut. Queda aún por dilucidar si el CBD podría ser de utilidad para otros tipos de epilepsia resistente en niños y adultos.

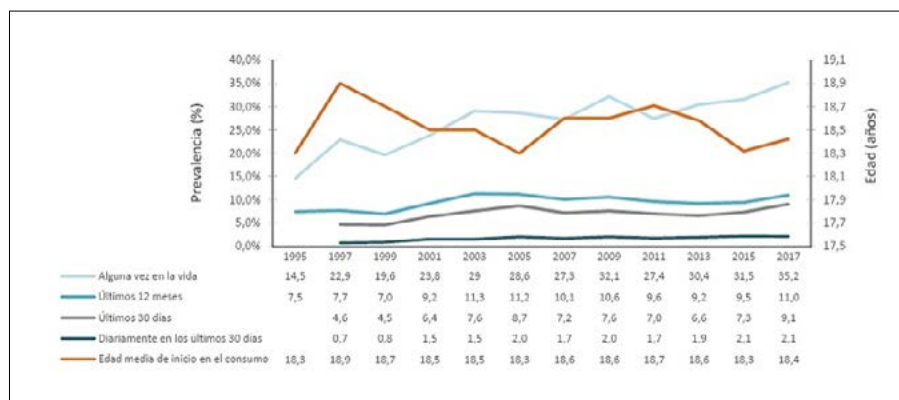
Por último, algunos grupos de pacientes y de médicos han defendido el uso del cannabis y cannabinoides para paliar o tratar otro tipo de afecciones, tales como trastornos depresivos, trastornos del sueño, algunos tipos de dolor crónico (diferentes a los incluidos en ensayos clínicos anteriormente mencionados), trastornos neurológicos degenerativos o afecciones inflamatorias intestinales (como la enfermedad de Crohn), entre otros. La realización de estudios más amplios y robustos son necesarios para evaluar el potencial terapéutico de los cannabinoides, tanto solos como en combinación con otros fármacos.

La siguiente tabla (**Tabla 1**) refleja de forma resumida las posibles patologías que se han planteado como posibles indicaciones del tratamiento con cannabinoides.

## USO RECREATIVO VS. USO MEDICINAL Y USO CIENTÍFICO

Se entiende por *cannabis de uso recreativo* aquel que es consumido con el objetivo de obtener sensaciones placenteras. Si se analizan más en detalle los usos lúdico-recreativos del cannabis, cabe destacar el papel que tiene el THC como la principal sustancia psicoactiva que provoca una distorsión de la percepción del tiempo, del espacio y de las sensaciones (sonidos, olores, colores, tacto, etc.). El uso recreativo o lúdi-

**Figura 4.** Evolución de la prevalencia de consumo de cannabis y edad media de inicio del consumo en la población española de 15-64 años (%). Tomada del Informe EDADES 1995-2017.



co del cannabis se circunscribe, en la mayoría de los casos, en un tiempo limitado (por ejemplo, un fin de semana); sin embargo, si su uso se hace extensible en el tiempo, el cese de dicho hábito puede acarrear un *síndrome de abstinencia* que cursa con irritabilidad, ansiedad y depresión transitoria, entre otros síntomas. Si bien el cannabis produce una abstinencia suave en comparación con el tabaco, el alcohol u otras sustancias, resulta imprescindible prestar atención al consumo de cannabis en poblaciones especiales como adolescentes y menores de edad, ya que el consumo de cannabis a estas edades –en que no se ha completado el desarrollo cognitivo– se ha relacionado con una mayor probabilidad de desarrollar trastornos psicóticos y depresivos en la edad adulta (Horcajadas et al., 2017).

Se alude al *uso medicinal* del cannabis cuando éste es utilizado para tratar o aliviar síntomas asociados a ciertas enfermedades. Así pues, se hace referencia al mismo cuando se emplean derivados cannabinoides en distintas formas farmacéuticas para su uso en patologías con un diagnóstico médico establecido, tales como epilepsia, dolor crónico, náuseas y vómitos por quimioterapia, inapetencia y pérdida de peso en enfermedades crónicas (como el SIDA, la tuberculosis o cáncer...), espasmos de esclerosis múltiple, etc. La designación como *cannabis de uso con fines científicos* es apropiada cuando se utilizan los cannabinoides en investi-

gación biomédica, como potenciales estrategias terapéuticas frente a patologías diferentes de las aquí citadas (o, también, si se investigan en una de esas mismas enfermedades pero en poblaciones de pacientes diferentes).

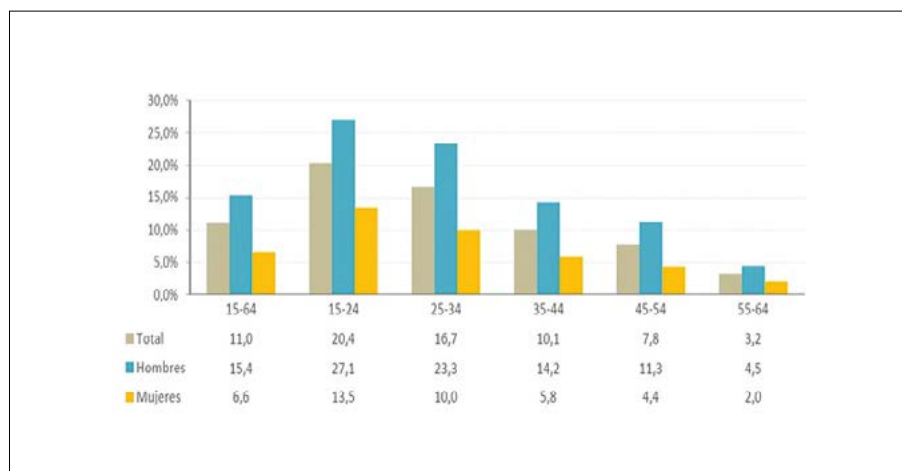
## CONSUMO DE CANNABIS EN ESPAÑA

Según se recoge en el Informe EDADES 1995-2017 sobre alcohol y otras drogas en España<sup>9</sup> realizado por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, **el cannabis es la droga con mayor prevalencia de consumo en España en la franja de población entre los 15 a 64 años.** En 2017, el 35,2 % de la población reconoce haber consumido cannabis alguna vez en la vida. Los datos en el 2015 se situaban en un 31,5 % de consumo, lo que evidencia una tendencia alcista en las tasas de consumo. La edad media de inicio de consumo se sitúa en los 18,4 años, dato que se ha mantenido constante en los distintos estudios. Analizando la prevalencia de consumo de cannabis en función del sexo y de la edad, se observa que es mayor en hombres que en mujeres (15,4% vs 6,6% en el año 2017), hecho aplicable a todos los tramos de edad (**Figura 4**).

En función de la **edad**, la prevalencia de consumo de cannabis disminuye

9 Disponible en: [http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/EDADES\\_2017\\_Informe.pdf](http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/EDADES_2017_Informe.pdf)

**Figura 5.** Prevalencia de consumo de cannabis en los últimos 12 meses en la población española de 15-64 años, según sexo y edad (%). España, 2017. Tomada del *Informe EDADES 1995-2017*.



a medida que aumenta la edad, tanto en hombres como en mujeres (**Figura 5**). La máxima prevalencia para ambos sexos se identifica en el colectivo de 15 a 24 años, donde el 20,4% reconoce haber consumido cannabis en el último año, proporción que se reduce hasta el 16,7% entre personas de 25 a 34 años, situándose en el 10,1% y el 7,8% en los grupos etarios de 35 a 44 años y de 45 a 54 años, respectivamente, y bajando por debajo del 5% en personas de 55 a 64 años (3,2%).

Atendiendo al **tipo de cannabis**, el consumo de marihuana está más extendido que el de hachís. El 48,3% declara haber fumado principalmente marihuana, porcentaje que se reduce a más de la mitad para aquellos que han consumido mayoritariamente hachís (21,9%). El 29,8% restante reconoce haber consumido los dos tipos en una proporción similar. Hay que subrayar, a este respecto, que la forma de **consumo de cannabis más habitual es junto a tabaco**, y de hecho, nueve de cada diez consumidores de cannabis reconocen haberlo consumido mezclándolo con tabaco, reduciéndose esta proporción hasta el 33,3% entre quienes no han consumido cannabis, lo que confirma la estrecha relación en términos de consumo que existe entre ambas sustancias (**Figura 6**).

Por último, el mismo *Informe EDADES* recoge que, entre quienes nunca han consumido cannabis, un 2,4% de en-

cuestados indican que lo probaría –bien en forma de hachís o de marihuana– si fuera una droga legal: por edad, son los más jóvenes (15 a 17 años) quienes en una mayor proporción –6,3%– manifiestan que probarían el cannabis si éste fuera legal frente al 2,3% en el grupo de 18-64 años (resultando en esa media del 2,4% de la población de 15 a 64 años), lo cual redunda en la importancia de la educación sanitaria a los más jóvenes.

## CONSIDERACIONES LEGALES

### USO RECREATIVO Y MEDICINAL DEL CANNABIS EN ESPAÑA

#### Uso recreativo

El Código Penal español, en su artículo 368, prohíbe la *producción, la venta y el tráfico de cannabis*, pero no la posesión y/o el consumo para uso personal. No obstante, está totalmente prohibido la posesión y/o el consumo en lugares públicos. El cultivo y consumo en clubes sociales de cannabis está permitido, siempre que éste sea de carácter privado y no lucrativo, esto es, que los propios clubes cultiven y distribuyan el cannabis en un círculo privado donde esté restringida la entrada a sus miembros,

y para satisfacer sus necesidades personales. En enero de 2016, se estima que operaban aproximadamente 1.000 clubes de este estilo en toda España, distribuyéndose mayoritariamente en Cataluña y País Vasco.

El autocultivo de cannabis es un fenómeno que cada vez tiene más seguidores y se desarrolla tanto en entornos de exterior como en interior. Desde un punto de vista penal, el cultivo es uno de los supuestos contemplados con penas por el artículo 368 del Código Penal, pero en los casos de autocultivo, que generalmente suele ir destinado al consumo propio, no se sanciona penalmente (no es delictivo); no obstante, desde el punto de vista administrativo, sí puede emprenderse un proceso sancionador por actos relacionados con el autocultivo.

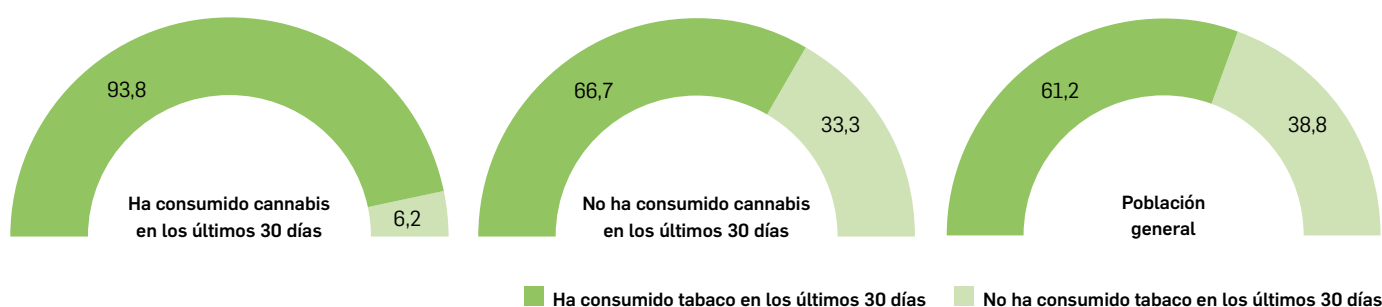
#### Uso medicinal

La **dispensación del cannabis** para uso terapéutico no es punible penalmente en España cuando se cumplan los siguientes supuestos:

- la persona destinataria de la sustancia debe ser un enfermo con síntomas para los que está indicado terapéuticamente la administración del cannabis; y
- la dispensación se haga directamente al paciente, evitando así las intermediaciones a terceras personas; y
- la dispensación se enmarque dentro de un tratamiento curativo o paliativo tras la prescripción del profesional sanitario.

Al analizar el uso medicinal desde la posibilidad o no de que se pueda convertir en una infracción administrativa, es importante distinguir entre los conceptos de cannabis, hachís y THC. Los dos primeros productos forman parte de las listas I y IV de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961, mientras que el principio activo THC se incluye en la lista I de la Convención sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971.

**Figura 6.** Prevalencia del consumo de tabaco en los últimos 30 días en función de que se haya consumido cannabis en los últimos 30 días o no y en la población general. España, 2017. Tomada del *Informe EDADES 1995-2017*.



Ambas Convenciones han sido ratificadas por el Estado español y sus criterios han sido adaptados a la legislación española por medio de la Ley 17/1967<sup>10</sup> y el Real Decreto 2829/1977<sup>11</sup> así como por la modificación que implica la Orden Ministerial de 27 de febrero de 1992<sup>12</sup> según la cual se transfiere el THC de la lista I a la lista II del Real Decreto de 1977. Este último cambio supone que las medidas de fiscalización sean menos rígidas, facilitando la prescripción facultativa del THC.

Queda patente, por tanto, que existe una fuerte restricción legal en el caso de la marihuana y el hachís, que quedan fiscalizados en la normativa internacional. Así, **en España no está permitido el uso del cannabis con fines terapéuticos**, sino solo en investigación científica y clínica, e igualmente no están permitidos los programas de uso con fines médicos. En cambio, el THC tiene más opciones de utilización terapéutica, como se verá más adelante.

A día de hoy, el medicamento Sativex® –y tal vez próximamente el medicamento Epidyolex® (que está autorizado pero aún no comercializado)– pueden ser dispensados con receta médica en farmacias comunitarias, tras una prescripción inicial a nivel hospitalario por el médico especialista (ambos medicamentos están calificados por la AEMPS como de Diagnóstico Hospitalario).

A este respecto, conviene subrayar que la comercialización de medicamentos que contengan cannabinoides estará supeditada a los siguientes preceptos:

- El extracto de cannabis está incluido en la lista I de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes. Las sustancias y productos incluidos en esta lista de fiscalización tienen la consideración de **estupefacientes** y, por tanto, su producción, fabricación, exportación, importación, distribución y comercialización requerirá de su **autorización por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**.
- Como sustancia estupefaciente, el cannabis, su resina, así como sus extractos y tinturas, se regirán por los artículos contenidos en el **RD 1675/2012**, de 14 de diciembre, *por el que se regulan las recetas oficiales y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano y veterinario*.
- La venta o dispensación al público de preparados a base de estupefacientes solamente podría efectuarse a través de las **oficinas de farmacia** legalmente establecidas, siguiendo los mismos protocolos de prescripción médica o dispensación farmacéutica que los medicamentos estupefacientes.

- **No se permiten otros usos** de los estupefacientes más allá de los **industriales, terapéuticos, científicos y docentes autorizados**.

- Siempre que un producto se presente como poseedor de **propiedades farmacológicas** podría considerarse medicamento y necesitar de autorización de comercialización emitida por la AEMPS.

Puesto que el cannabis medicinal no está regulado en España, el cultivo de cannabis o la producción de derivados para su comercialización solo se permite en caso de exportación a una empresa debidamente autorizada en su país de origen, y cumpliendo el Artículo 28 de la Convención Única de 1961 sobre estupefacientes. Es decir, sería preciso aplicar a ese cultivo el mismo sistema de fiscalización establecido en el Artículo 23 para la fiscalización de la adormidera.

A falta de autorización, tanto en España como por parte de algunos países europeos, para la introducción de medicamentos que contienen cannabinoides en su composición, se pueden plantear algunas **estrategias** que podrían permitir a determinados pacientes el **acceso** a los mismos. Entre ellas, cabe destacar los **programas de uso compasivo** o **Early Access** que en España se regula a través el Real Decreto 1015/2009,

<sup>10</sup> Ley 17/1967, de 8 de abril, *por la que se actualizan las normas vigentes sobre estupefacientes*.

<sup>11</sup> Real Decreto 2829/1977, de 6 de octubre *por el que se regulan las sustancias y preparados medicinales psicotrópicos, así como la fiscalización e inspección de su fabricación, distribución, prescripción y dispensación*.

<sup>12</sup> Orden de 27 de febrero de 1992 *por la que se transfiere el Delta-9-THC de la Lista I a la Lista II, anexas al Convenio de Sustancias Sicotrópicas de 1971*.



de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Esta norma fundamentalmente vino a respaldar el hecho de que los medicamentos en fase de investigación –antes de su autorización– pueden ser de utilidad en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida, y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. De forma similar, como ha ocurrido con la nabilona, la legislación española contempla la posibilidad de traer un medicamento por **medicación extranjera** siempre que no haya alternativa posible o exista un problema de desabastecimiento que impida intercambiar un medicamento por otro.

## USO RECREATIVO Y MEDICINAL DEL CANNABIS EN EUROPA

A continuación, se exponen las diferentes circunstancias que se presentan a lo largo de diversos países de la Unión Europea.

### Países Bajos

Países Bajos es un país popularmente reconocido por su tolerancia respecto al consumo de marihuana, y los *coffee shops* de Ámsterdam la venden en distintas formas y cepas desde el año 1976. No obstante, se trata realmente de una tolerancia *de facto* por parte de las autoridades, ya que el consumo

recreativo de cannabis sigue siendo ilegal oficialmente.

El marco neerlandés representa un ejemplo de un sistema muy consolidado que permite un acceso relativamente amplio a los medicamentos que contienen cannabinoides y los preparados de cannabis. Desde el 2003, cualquier médico está autorizado a prescribir la hierba del cannabis para para tratar los síntomas de determinadas enfermedades como la esclerosis múltiple o dolor crónico, siempre que los tratamientos habituales y los medicamentos aprobados no hayan tenido el efecto deseado o hayan provocado demasiados efectos adversos.

El cannabis es allí producido, bajo licencia, por una empresa privada, Bedrocan®, que comercializa diferentes preparados con distinto contenido en THC y CBD que pueden ser dispensados por el farmacéutico tras la presentación de la correspondiente receta médica (**Tabla 2**), si bien estos productos no tienen la consideración de medicamento “al uso”. Por tanto, la dispensación de cannabis medicinal se hace exclusivamente a través de las farmacias en envases de 5 gramos y los pacientes solo pueden obtener el cannabis en la forma de *flos*, o sea, las flores femeninas secas enteras, o como flores granuladas, con distintos contenidos controlados y estandarizados de CBD y THC (y que están particularmente recomendadas para una enfermedad u otra).

La prevalencia del uso medicinal del cannabis ha aumentado considera-

blemente desde 6,9 usuarios por cada 100.000 habitantes en 2010 a 24,6 por 100.000 en 2016. Este incremento ha sido especialmente significativo debido a la autorización a partir de 2015 de los aceites de cannabis. Conviene señalar a este respecto que los preparados a base de cannabis se reembolsan por parte del sistema nacional de salud holandés, no así por parte de las compañías privadas de seguros de salud.

### Alemania

En Alemania, las demandas recientemente ganadas por 8 pacientes ante el Tribunal Constitucional Federal supusieron el desarrollo de políticas que consolidaban el acceso a los cannabinoides y al cannabis con fines médicos. En 2017, el Instituto Federal de Medicamentos y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad Federal permitió a las farmacias locales dispensar flores y extractos de cannabis, la mayor parte de ellos importados de Países Bajos a un alto precio.

La prescripción de preparados de cannabis no se limita a determinados especialistas, ni su uso se limita a indicaciones terapéuticas específicas. Así pues, los pacientes aquejados de cualquier patología grave para la que no exista ningún tratamiento convencional o frente a la cual los pacientes han recurrido –sin éxito terapéutico– a todas las vías de tratamiento posibles (o si éstos no se consideran convenientes) podrán adquirir flores secas de cannabis (*flos*) y extractos estandarizados a base de cannabis en una farmacia, cuando haya expectativas de que el tratamiento con cannabis medicinal sea beneficioso.

Alemania también tiene autorizados medicamentos que contienen nabilona y nabiximoles, que se pueden adquirir bajo prescripción médica y son reembolsados por el Sistema Nacional de Salud alemán, y las compañías de seguros pueden sufragar los gastos. Junto a Austria y Eslovenia, la preparación de fórmulas magistrales a base de dronabinol es posible.

**Tabla 2.** Tipos de productos con derivados del cannabis comercializados en Países Bajos.

Producto	CBD (%)	THC (%)
<b>Bedrocan®</b> (flores secas)	22%	< 1%
<b>Bedrobinol®</b> (flores secas)	22%	< 1%
<b>Bediol®</b> (granulado)	6.3%	8%
<b>Bedica®</b> (granulado)	14%	< 1%
<b>Bedrolite®</b> (granulado)	< 1%	9%



# —En España no se permite, a día de hoy, el uso del cannabis con fines terapéuticos. Tan solo se permite en los ámbitos de la investigación científica y clínica—

## Italia

La situación actual del cannabis en Italia es bastante similar al caso español. Los medicamentos que contienen dronabinol o nabilona no se encuentran autorizados, y el único medicamento a base de cannabinoides es el Sativex®, que se reembolsa por el Sistema Nacional de Salud. En 2013, mediante un decreto ministerial se añadieron a la Lista de Sustancias con Actividad Terapéutica (del año 2007) los extractos de la planta del cannabis y los compuestos activos de origen vegetal. Esto permite desde entonces a los médicos prescribir preparados de cannabis para uso medicinal en pacientes elegibles. En 2017 se aclararon las indicaciones terapéuticas, posibilitando a cualquier médico recetar a un paciente concreto un medicamento con cannabis o derivados cannabinoides y a la farmacia comunitaria dispensar aquellos preparados importados desde Holanda.

Por otra parte, a partir de 2014 se ha extendido el cultivo a nivel nacional de dos variedades vegetales de cannabis bajo la supervisión del Ministerio de Sanidad italiano. A partir de estas plantaciones, se procederá a elaborar dos formulaciones, una de ellas con un contenido de THC del 13-20% y de CBD del 1% y la otra con un contenido de THC del 6% y de CBD del 8%. El consumo recreativo del cannabis está descriminalizado en Italia, pero todavía no es plenamente legal.

## Portugal

Portugal ha sido uno de los últimos países en despenalizar el consumo de cannabis medicinal el pasado mes de febrero de 2019, como consecuencia de la entrada en vigor de la Ley 33/2018. Con este fin también se emitió el pasado 15 de enero el Decreto Ley 8/2019, que reglamentaba la utilización de todo derivado del cannabis con fines médicos. De esta forma, el gobierno luso será el encargado de controlar toda la cadena de producción, desde el cultivo de la planta hasta su preparación y distribución, facilitando el acceso a aquellos productos que demuestren su respectiva calidad y seguridad y que los pacientes podrán adquirir en las farmacias previa receta médica.

## República Checa

La República Checa aplica un modelo que refleja las restricciones que un país puede establecer para limitar el uso de cannabis y medicamentos que contienen cannabinoides con fines médicos. Los medicamentos que contienen dronabinol o nabilona no se pueden adquirir como medicamentos autorizados. Sativex® sí se encuentra autorizado, pero no es reembolsado –como ocurre en el Reino Unido– por el Sistema Nacional de Salud checo ni por las compañías de seguros; de hecho, es un medicamento que actualmente no se encuentra comercializado en ese país.

Además, la prescripción de preparados de cannabis está limitada a médicos

especialmente capacitados (actualmente solo 57), como oncólogos y psiquiatras. Solo se pueden prescribir para un número muy reducido de indicaciones médicas (cáncer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y psoriasis), según lo establecido en una orden ministerial de 2015, y la cantidad máxima a recetar por paciente se estableció en 180 g/mes. A nivel de oficina de farmacia, solo hay alrededor de 41 farmacias registradas para la dispensación. Si bien inicialmente el suministro de preparados de cannabis (Bedrocan®) procedía de Países Bajos, el cultivo local por un único productor ha ido monopolizando el mercado, con el suministro de variedades definidas de cannabis al gobierno checo para su distribución.

## Suiza

El modelo suizo incluye como medicamentos autorizados los que contienen dronabinol (con permiso especial) y también nabiximol.

En 2011, Suiza dictó una ley que permitía el uso medicinal del cannabis en circunstancias excepcionales bajo el seguimiento de la Oficina Federal de Salud Pública (OFSP). Desde entonces, el reembolso del precio del nabiximol se realiza tras previa solicitud a la compañía aseguradora privada, que evaluará y decidirá sobre cada caso individual. Sin embargo, en la práctica, la mayoría de los pacientes (91%) que los han usado han visto declinada su solicitud de reembolso –excepto en casos de espasticidad asociada a

**Figura 7.** Disponibilidad de los preparados de cannabis para uso medicinal en la Unión Europea. Tomada de (EMCDDA, 2018).



tratamientos. Las modificaciones legales relativas a la concesión de licencias entraron en vigor el 30 de octubre de 2016, y a partir del 1 de noviembre pasó a ser legal la utilización del cannabis medicinal, si bien los productos medicinales de cannabis sólo estarían disponibles para grupos específicos de pacientes bajo estrecha supervisión médica. La legislación aprobada prevé que la dispensación del cannabis medicinal se haga por las farmacias y por los servicios hospitalarios de farmacia.

Sin embargo, las políticas de implantación del cannabis para uso medicinal encontraron una férrea oposición por parte del colectivo galeno, quienes argumentaban la escasa evidencia del uso medicinal del cannabis en comparación con otras alternativas de tratamiento para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, la espasticidad, el dolor neuropático y la epilepsia. Esta situación se ha visto agravada en parte por el solapamiento del sistema australiano a nivel federal, estatal y territorial. Además, el sistema sanitario australiano no cubre los costes de la importación de los productos de cannabis, y los pacientes que requieran, por ejemplo, CBD de alta calidad farmacéutica para el tratamiento de la epilepsia, deberán aportar alrededor de 400 dólares australianos (unos 250 €).

## Canadá

Canadá fue uno de los países pioneros en establecer un programa nacional para el uso medicinal del cannabis, en parte por la evolución histórica que han conformado los diferentes casos. En 1999, el gobierno federal estableció un programa de acceso excepcional que, tras demandas judiciales y quejas por parte de los pacientes, se desarrolló hasta un programa de acceso ampliado como el existente en California. Fue en abril de 2001 cuando el gobierno canadiense legisló para facilitar que los pacientes tuvieran acceso al cannabis con fines médicos. Los pacientes candidatos eran aquellos que padecían una enfermedad terminal y

esclerosis múltiple- y han tenido que hacer frente a un pago de entre 400 y 500 dólares mensuales.

Los médicos debían solicitar una licencia individual para cada paciente que le permitía disponer de un THC sintético comercializado (dronabinol) o de una tintura a base de *Cannabis sativa* con un 5% de THC preparada por un farmacéutico. Como requisito indispensable, el médico debe aportar la documentación clínica del paciente, describiendo el beneficio probable del paciente para la enfermedad “potencialmente mortal”, así como el consentimiento informado del paciente para disponer y utilizar el producto con cannabis. Actualmente, se permite el consumo de productos que contengan niveles de THC  $<1\%$ .

A modo resumen, se puede concluir que **los medicamentos que contienen cannabinoides se encuentran autorizados en muchos países de la Unión Europea**. Alemania, Reino Unido, Italia, Holanda, Dinamarca, Polonia y Portugal figuran como los países europeos que tienen aprobado el uso

medicinal del cannabis. Sin embargo, **los medicamentos que contienen nabiximoles están disponibles en la mayoría de los países**, incluido España. La disponibilidad de los medicamentos con nabilona o dronabinol sintético es menor, presentes en un tercio de los estados miembros (**Figura 7**). En cuanto a los términos de financiación, por lo general los sistemas nacionales de salud reembolsan los tratamientos si se cumplen determinadas condiciones, como la aprobación previa o la prescripción por parte de un especialista.

## USO RECREATIVO Y MEDICINAL DEL CANNABIS A NIVEL INTERNACIONAL

## Australia

En febrero de 2016, el gobierno federal australiano introdujo disposiciones de acceso especial para productos con cannabis para fines médicos que permitiesen a los facultativos instaurar

una esperanza de vida inferior a 12 meses, pacientes con esclerosis múltiple, lesión o enfermedad de la médula espinal, dolor oncológico, VIH, artritis y epilepsia, así como aquellos pacientes que tenían una “enfermedad grave” que no se hubiera aliviado con tratamiento convencional. Los pacientes con estas afecciones o los cuidadores de dichos pacientes podían conseguir el cannabis, bien solicitándolo al Gobierno o bien a través de licencias por las que se permitía el cultivo de cannabis para uso medicinal. La insatisfacción por la calidad y el precio del cannabis del gobierno canadiense convirtieron el cultivo propio (o, por parte, de una persona designada) en la práctica más habitual. Este sistema estuvo en vigor hasta el 2013 y la farmacia no tenía papel alguno en la dispensación del cannabis medicinal.

El nuevo marco legal introducido ese año prohibía la producción propia y establecía una red de productores debidamente acreditados. Los pacientes debían consultar con su médico y obtener una prescripción para uso medicinal de cannabis si el clínico lo consideraba justificado. Con dicha acreditación y con la receta médica, los usuarios o pacientes debían registrarse con el productor-proveedor de su elección, que le suministraría el cannabis o sus derivados (planta fresca, planta seca, aceite, materias primas para elaboración de comestibles) directamente en sus domicilios, por correo. Con este sistema, la farmacia tampoco tenía papel en la distribución o dispensación de la marihuana medicinal. No obstante, es reseñable resaltar que la *Asociación Canadiense de Farmacéuticos* (CPhA) considera que la marihuana medicinal y recreativa son productos completamente diferentes, destinados a usarse de maneras muy distintas. Considera que autorizar la gestión y distribución por las farmacias del cannabis medicinal supondría la puesta en marcha de un sistema que aseguraría la integridad del sistema médico, ayudando a prevenir la aparición de un mercado ilícito.

El pasado 17 de octubre de 2019, Canadá fue uno de los primeros países

en legalizar el cultivo y el consumo del cannabis recreativo.

## Estados Unidos

Las indicaciones del uso medicinal del cannabis y las posibilidades de los pacientes de obtenerlo presentan una gran variación en la legislación de los distintos estados de los EEUU: algunos estados permiten el uso medicinal solo de preparados de cannabis a base de CBD, otros permiten que el uso medicinal del cannabis sea definido por los médicos y pacientes y otros que la venta de cannabis medicinal se lleve a cabo en dispensarios minoristas a cualquier persona bajo indicación del médico.

Actualmente, el uso medicinal de la marihuana está legalmente autorizado en 28 estados más el Distrito de Columbia, es decir, en una clara mayoría de los estados, incluyendo los de mayor población. El pasado 8 de noviembre de 2018 se realizaron referéndums relativos a la marihuana en varios estados, y Arkansas, Florida y Dakota del Norte se unieron a la lista de los que autorizan el uso medicinal. Por otro lado, California, Maine, Massachusetts y Nevada votaron a favor de su legalización para uso recreativo, alineándose con Alaska, Colorado, Oregón, Washington y el Distrito de Columbia (en total, 8 estados y el distrito federal), que ya habían legalizado anteriormente que los adultos mayores de 21 años pudieran comprar, transportar y poseer una cantidad variable de cannabis para uso recreativo. El estado de Arizona votó en sentido contrario. Los estados que permiten el uso recreativo de cannabis solo autorizan la venta por entidades registradas y con una licencia especial, pero los adultos la pueden compartir entre sí; en todos los casos, la venta de cannabis está regulada y sujeta al pago de impuestos.

Debido a la clasificación federal del cannabis en la Lista I de la Convención Única sobre Estupefacientes, su dispensación en farmacias no es posible, incluso en los estados que permiten el uso medicinal. Por eso, la dispensación

del cannabis se realiza en dispensarios específicos que, en algunos estados, están a cargo de farmacéuticos. Los productores (bajo licencia del estado) solo pueden proveer a dispensarios de su propio estado, y los dispensarios solo pueden dispensar cannabis a pacientes también dentro del mismo estado.

La Asociación Estadounidense de Farmacéuticos (APhA) emitió un comunicado en 2015 acerca del papel de los farmacéuticos en el cuidado de pacientes que utilizan cannabis. Entre otras cosas, se aboga por que el farmacéutico recoja y documente información en la ficha del paciente sobre el uso de cannabis y sus componentes y proporcione consejo apropiado al paciente. Igualmente, apoyaba la participación del farmacéutico en el suministro de cannabis y sus diversos componentes (THC, CBD), siempre que los datos científicos disponibles respalden el uso medicinal legítimo de los productos y los sistemas de administración, y las leyes o reglamentos federales, estatales o territoriales permitan a los farmacéuticos suministrarlos. No obstante, esta APhA se oponía a la participación del farmacéutico en el suministro de cannabis y sus diversos componentes para uso exclusivamente recreativo.

## Israel

La Asociación de Farmacéuticos de Israel (AFI) se posicionó desde el principio favorable a la legalización del cannabis con fines médicos, pero con la condición de que la venta no se hiciera directamente por el productor a los pacientes autorizados (tal como se estaba haciendo antes del 2016), sino defendiendo que hubiera una separación clara entre productores, prescriptores y dispensadores, como para cualquier otro medicamento. Esta asociación subrayaba que las farmacias ofrecerían las garantías necesarias a una dispensación y uso responsable, al evaluar el conjunto de la medicación del paciente y sus posibles interacciones, efectos adversos y contraindicaciones.

En Israel se estableció legalmente que la dispensación del cannabis medicinal se hará a través de las farmacias comunitarias autorizadas a tal efecto, tras la emisión de una licencia por la AFI a los farmacéuticos que lo deseen y realicen un ciclo formativo específico sobre los aspectos farmacoterapéuticos y toxicológicos del cannabis, su uso responsable y aspectos legales y logísticos relacionados con su distribución, conservación y documentación. No obstante, son limitados los datos sobre pacientes que reciben cannabis en Israel. El Ministerio de Sanidad indicó en 2013 que se había concedido una autorización para utilizar cannabis con fines médicos a 1.518 pacientes con cáncer y 4.864 pacientes con dolor crónico. Desde julio del 2014, se han concedido autorizaciones para una reducida lista de indicaciones aprobadas, entre ellas el tratamiento del cáncer, enfermedades inflamatorias intestinales, dolor neuropático (después de 1 año de tratamiento en una clínica para el dolor) y enfermedades neurológicas, tales como esclerosis múltiple, enfermedad del Parkinson y síndrome de Tourette.

## Uruguay

A finales de 2013, el Parlamento uruguayo aprobó la ley que regula la producción, distribución y uso del cannabis, la cual permite, bajo condiciones reguladas, la siembra, cultivo y

cosecha de marihuana tanto para uso recreativo como para su uso medicinal, siendo el **primer país del mundo en legalizar el uso recreativo**.

La ley preveía limitar el consumo recreativo a 40 g por mes y persona, y que los usuarios estuvieran inscritos en un registro centralizado. La norma estipula la distribución del cannabis en farmacias pero, sin embargo, los farmacéuticos uruguayos, agrupados en la *Asociación Uruguaya de Química y Farmacia* (AQFU) se opusieron a la distribución de una droga para uso recreativo en las farmacias comunitarias. El punto principal de esta posición es que, como centro sanitario, la farmacia comunitaria no puede ser un proveedor de sustancias recreativas y que, obviamente, el uso recreativo del cannabis puede tener importantes efectos deletéreos. Por el momento, la distribución en farmacias no ha llegado a concretarse y pocas farmacias (cerca de 50 en todo el país) solicitaron la pertinente licencia.

## PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

A la vista de todo lo anterior, parece evidente que el profesional farmacéutico tiene un papel fundamental desde la farmacia comunitaria y hospitalaria, y de igual modo como agente proactivo

en Salud Pública desde las Administraciones Públicas, Asociaciones y Colegios profesionales y Direcciones de Salud Pública, en lo referente a la posible detección y prevención de un consumo inadecuado o no indicado de cannabis, tanto recreativo como medicinal. A este respecto, el cannabis no deberá ser tratado de manera diferente a otros medicamentos y principios activos sobre los que el farmacéutico ya proporciona activamente consejos de salud.

La farmacia comunitaria, al ser el establecimiento sanitario más ubicuo, cercano y accesible para el paciente o sus familiares, adquiere un papel clave en la lucha contra las drogodependencias, bien sea de cannabis o de otra sustancia adictógena. La labor asistencial del farmacéutico se debe centrar, pues, en ayudar a prevenir una futura adicción o un fenómeno de síndrome de abstinencia en personas que ya han iniciado esa adicción y pretenden cesar en el hábito.

La elaboración de campañas o sesiones formativas puede resultar fundamental para ayudar a entender a los padres el efecto perjudicial que tiene el consumo de cannabis –principalmente mezclado con tabaco en cigarrillos (coloquialmente conocidos como *porros*)– sobre el cerebro de sus hijos adolescentes o adultos jóvenes. Las consecuencias en los adolescentes pueden ser devastadoras, al ser el cannabis la sustan-

**Tabla 3.** Principales características de los medicamentos con cannabinoides autorizados en España. El titular de ambos medicamentos es el laboratorio GW Pharma (International).

Medicamento	Sativex®	Epidyolex®
Código nacional	672225	727061
Principios activos y dosis	Dronabinol (delta-9-THC) y cannabidiol de <i>Cannabis sativa</i> L. 2,7 mg y 2,5 mg por cada 100 µ	Cannabidiol 100 mg/ml
Forma farmacéutica	Solución para pulverización bucal	Solución oral
Estado de comercialización	Comercializado (desde 01/03/2011)	Autorizado No Comercializado
Características de prescripción	Receta. Diagnóstico Hospitalario (estupefacientes)	Receta. Diagnóstico Hospitalario (estupefacientes)
Estado de financiación	Financiado en dispensación hospitalaria (Dispensación Hospitalaria sin cupón precinto)	–
Grupo ATC	N02BG10 – Otros analgésicos y antipiréticos. Cannabinoides.	N03AX24 – Otros antiepilépticos. Cannabidiol.



cia que podría impedir un adecuado desarrollo tanto personal (incluyendo desarrollo físico) como profesional. Igualmente, la concienciación que debe realizar el profesional farmacéutico en las mujeres embarazadas resulta fundamental. Por un lado, debe desmontar la falsa creencia de que el fumar cannabis puede ser la solución para evitar o tratar vómitos y mareos durante el embarazo. Por otro, en la atención a una mujer embarazada, el farmacéutico puede y debe realizar actividades preventivas, subrayando en el momento de la dispensación los posibles efectos que las drogas (tabaco, alcohol, cannabis, etc.) pueden acarrear tanto en su salud como en la de su hijo, sin dejar de insistir sobre su papel como madre para educar a sus hijos en unos hábitos de vida saludables.

En general, se desaconseja el consumo del cannabis durante el embarazo y la lactancia, ya que la mayoría de las sustancias psicoactivas del cannabis difunden a través de la placenta y de la barrera lacto-sanguínea, habiéndose documentado en ocasiones la aparición de trastornos en el comportamiento de los niños nacidos de madres consumidoras habituales de cannabis.

En esta línea, que el farmacéutico de atención primaria cree sinergias con otros profesionales implicados en la educación de los jóvenes (como psicólogos o maestros), así como con profesionales de la salud como pediatras y enfermeros, será indispensable para brindar una atención personalizada o grupal a personas que presenten problemas de abuso o dependencia y que pretendan seguir un proceso de deshabitación al cannabis, alcohol u otras drogas. De igual manera, la colaboración con los Centros de Atención a las Drogodependencias (CAD) sería de gran utilidad para el abordaje interdisciplinar de los pacientes y poder ofrecer un tratamiento integral que, además de afrontar el propio consumo, contemple aspectos sanitarios, psicológicos, sociales, laborales y familiares.

Desde un punto de vista farmacológico, el farmacéutico, como profesional

experto en el medicamento, juega un rol clave en la identificación y prevención de posibles interacciones que el cannabis, consumido tanto con fines recreativos como en su uso medicinal, y las preparaciones farmacéuticas con cannabinoides pueden inducir respecto a otros fármacos, evitando o minimizando así posibles eventos adversos. Uno de los más característicos asociado al consumo de cannabis es el efecto sedante aditivo cuando se combina con fármacos miorelajantes y depresores del sistema nervioso central (incluyendo otras sustancias como el alcohol); estos efectos aditivos podrían originar una serie de síntomas variables, tales como euforia, confusión o somnolencia, y podrían alterar las habilidades para conducir, utilizar máquinas y aumentar el riesgo de caídas. También puede tener relevancia clínica el incremento de toxicidad de algunos antidepresivos (fluoxetina, tricíclicos, etc.), de los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas o de la taquicardia asociada a los agentes anticolinérgicos.

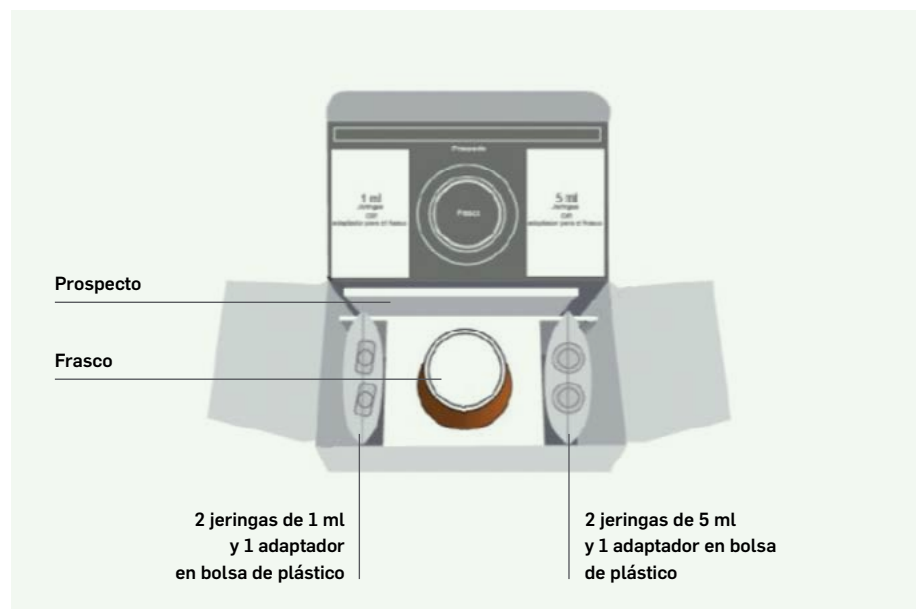
El farmacéutico es, pues, un profesional sanitario clave en la optimización de la terapéutica farmacológica con aquellos medicamentos que contienen cannabinoides (cuyas características se resumen en la **Tabla 3**), así como del uso de aquellos preparados estandarizados que el farmacéutico pueda dosificar a

un paciente concreto, como ya ocurre en otros países diferentes a España.

En el caso particular del Sativex®, como consecuencia de su forma de administración por pulverización, el farmacéutico puede instruir al paciente sobre cómo usarlo, guiándole acerca del número óptimo y la técnica de las pulverizaciones. Este medicamento se administra únicamente por vía bucal, preferentemente en la cara interna de la mejilla o debajo de la lengua; puede usarse con o sin alimentos, si bien su administración junto a alimentos puede afectar a la cantidad del medicamento absorbida por el organismo y, en la medida de lo posible, se debe recomendar el empleo diario del mismo de la misma manera en relación con la toma de alimentos (por ejemplo, siempre un determinado tiempo antes o después de las comidas) para obtener así un efecto terapéutico uniforme.

Por su parte, el Epidyolex®, cuya comercialización en España puede esperarse en los próximos meses, presenta un sistema de dosificación complejo. Se trata de una solución oral en cuyo envase vienen dos jeringas para uso oral de 1 ml y dos jeringas para uso oral de 5 ml más sus correspondientes adaptadores. En el envase se incluye además una jeringa de recambio de cada tamaño en caso de que la primera se dañe o se pierda (**Figura 8**).

**Figura 8.** Envase del medicamento Epidyolex®. Tomada de su ficha técnica.





Tras el cálculo de la dosis por parte del médico de acuerdo al peso corporal, el farmacéutico podrá ser de extraordinaria ayuda para el paciente, ajustando la cantidad del medicamento (en número de ml) que el paciente debe tomar al día, cuántas veces debe tomarlo y con qué jeringa tomar la dosis. A este respecto, la puesta en marcha de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales resultará fundamental a la hora de ofrecer al paciente una red de asistencia farmacéutica en línea con sus necesidades, mejorando en último término los resultados en su farmacoterapia.

Asimismo, desde el punto de vista de la Administración, el farmacéutico debe formar e informar acerca de los tratamientos farmacológicos a base de cannabinoides, bien aquellos que ya se encuentren actualmente comercializados, así como los de autorización y comercialización reciente. Esta función la debe realizar conforme a la evidencia clínica existente, “combatiendo” los rumores sobre posibles beneficios del cannabis que no han sido a día de hoy totalmente contrastados.

## PERSPECTIVAS DE FUTURO

A modo de resumen, podríamos destacar los siguientes puntos:

- La eventual autorización de uso de nuevos medicamentos o productos que contengan cannabis o cannabinoides a través de la dispensación en farmacia comunitaria debe seguir los mismos protocolos de prescripción médica y dispensación farmacéutica que los medicamentos estupefacientes, salvo que se proceda a modificar la legislación vigente.
- Dado que el contenido cuali- y cuantitativo de cannabinoides en el cannabis puede estar sujeto a grandes diferencias según su variedad botánica o técnica de cultivo, sería recomendable que cualquier ordenamiento sanitario que pretenda legalizar el uso medicinal del cannabis o cualquiera de sus derivados lo haga basándose exclusivamente en formas farmacéuticas debidamente normalizadas o estandarizadas.
- Son precisos estudios clínicos más amplios y metodológicamente más rigurosos, controlados con placebo y con comparadores activos, en todas las indicaciones clínicas propuestas para las cuales aún no se han autorizado medicamentos que contengan cannabinoides
- No está científicamente justificado el uso recreativo del cannabis ni de los cannabinoides en pacientes terminales, más allá de los usos medicinales mencionados.
- Las políticas sanitarias de los gobiernos deberían encaminarse a velar por que los programas no se utilicen para legalizar el cannabis con fines no médicos en función de la presión social. Además, deberían vigilar la prescripción para evitar el uso indebido e inadecuado de los medicamentos, por lo cual deberían acotar el uso únicamente a aquellos cannabinoides de uso medicinal que garanticen su seguridad y eficacia.
- Las Agencias reguladoras deberán velar por la limitación de las indicaciones a aquellos casos con evidencia científica robusta y permitir a los pacientes acudir –excepcionalmente– a programas de acceso en circunstancias especiales a otros productos derivados del cannabis cuando se hayan agotado todos los recursos terapéuticos disponibles.
- La farmacia comunitaria en ningún caso debería ser proveedor de sustancias recreativas y que puedan tener efectos nocivos para la salud de la población, tales como alcohol, drogas (incluyendo marihuana) o tabaco. En general, la farmacia tiene un papel clave como agente proactivo en la prevención y lucha contra las adicciones, y la utilización de la farmacia comunitaria para la venta de sustancias nocivas pervierte su propia identidad como establecimiento sanitario, integrado en el Sistema Nacional de Salud, cuyo deber es garantizar el acceso de la población a los medicamentos y productos sanitarios para el tratamiento o prevención de enfermedades.
- La misión del farmacéutico debe estar dirigida a atender las necesidades de los pacientes en relación a los medicamentos que utilizan (incluyendo aquellos que contengan cannabinoides), colaborando con las administraciones sanitarias para garantizar la prestación farmacéutica y desarrollando aquellas cuestiones que estén relacionadas con la salud y dentro de su ámbito de actuación profesional. En definitiva, el farmacéutico ayudará a los pacientes en el proceso de uso seguro, efectivo, eficiente y responsable de la farmacoterapia, implicándose en la consecución de resultados en salud.
- La posibilidad de que un establecimiento sanitario como la farmacia comunitaria se emplee para la dispensación de productos con cannabis o cannabinoides con fines no medicinales provocaría una reducción de la percepción del riesgo del consumo de estas sustancias por parte de la población, y generaría una actitud de aprobación. Por el contrario, se trata de un establecimiento sanitario idóneo para desarrollar políticas de deshabituación y prevención en materia de drogas, lo cual ha sido ampliamente probado en España desde los años 90 (en que se iniciaron distintas iniciativas en algunas comunidades autónomas) con programas como la dispensación de metadona o los programas de prevención del sida (y la dispensación de kits de autodiagnóstico de la infección por VIH), programas de intercambio de jeringuillas, dispensación de antirretrovirales, etc. Conviene recordar que las farmacias son establecimientos sanitarios estratégicos y, en muchos casos, la única estructura sanitaria frecuentada por usuarios de drogas.

# Bibliografía

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha Técnica Epidyolex®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191389001/FT\\_1191389001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191389001/FT_1191389001.html)
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha Técnica Sativex®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72544/FT\\_72544.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72544/FT_72544.html)
- Aguilar S, Gutiérrez V, Sánchez L, Nougier M.** Políticas y prácticas sobre cannabis medicinal en el mundo. International Drug Policy Consortium. 2018
- Allen JH, de Moore GM, Heddle R, Twartz JC.** Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. Gut. 2004; 53(11): 1566-70.
- Andreae M, Carter G, Shaparin N, Suslov K, Ellis R, Ware M et al.** Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: a meta-analysis of individual patient data. Journal of Pain. 2015; 16: 1221-32.
- Arias-Horcajadas F.** Revisión sobre el consumo de cannabis como factor de riesgo de la esquizofrenia. Adicciones. 2007 Vol 19(2), 191-204. Madrid, España. <http://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/316>
- Arias-Horcajadas F, Szerman N, Vega O, Barsurte I, Mesías B.** Chapter 7 - Dual Disorders in Cannabis Misuse. En: Handbook of Cannabis and Related Pathologies - Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment. 2017. Ed. Academic Press, pp 61-9.
- Ben Amar M.** Le cannabis: pharmacologie et toxicologie. Ed. Centre québécois de lutte aux dépendances 2018. ISBN: 978-1-7750792-1-7.
- Burstein S.** Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. Bioorg Med Chem. 2015; 23(7): 1377-85. DOI:10.1016/j.bmc.2015.01.059.
- Cuellar Rodríguez S.** Usos medicinales del cannabis. Panorma Actual Med. 2017; 41(402): 285-95.
- Deutsch DG.** A Personal Retrospective: Elevating Anandamide (AEA) by Targeting Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) and the Fatty Acid Binding Proteins (FABPs). Front Pharmacol. 2016; 7: 370.
- Devane W, Dysarz F, Johnson M, Melvin L, Howlett A.** Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. Mol Pharmacol. 1988; 34(5): 605-13.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G et al.** Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science. 1992; 258(5090): 1946-9.
- Díaz Arteaga A.** Regulación de la expresión y función del receptor GPR55 en la homeostasis energética y metabólica. Tesis Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela. 2012.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA).** Developments in the European cannabis market. Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo, 2019. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11391/TDAU19001ENN.pdf>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA).** Uso médico del cannabis y los cannabinoides: preguntas y respuestas para la elaboración de políticas. Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo, 2018. Disponible en: [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584\\_TD0618186ESN\\_PDF.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ESN_PDF.pdf)
- Fernández del Pozo B, Díez González L.M, Martínez Uruñuela A.** Bases fisiopatológicas y genéticas de la drogadicción. Curso Drogodependencias. 2008. Módulo I, Capítulo 5.
- Freeman T, Groshkova T, Cunningham A, Sedefov R, Griffiths P, Lynskey, M.** Increasing potency and price of cannabis in Europe, 2006-2016. Addiction. 2019; 114: 1015-23.
- Harvey DJ, Samara E, Mechoulam R.** Urinary metabolites of cannabidiol in dog, rat and man and their identification by gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr. 1991; 562(1-2): 299-322.
- Izzo A, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R.** Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. Trends Pharmacol Sci. 2009; 30(10): 515-27. DOI: 10.1016/j.tips.2009.07.006.
- Li HL, Lin H.** An archaeological and historical account of cannabis in China. Econ Bot. 1974; 28(4): 437-47.
- Mechoulam R, Gaoni Y.** A total synthesis of dl-delta-1-tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish. J Am Chem Soc. 1965; 87: 3273-5.
- Mucke M, Weier M, Carter C, Copeland J, Degenhardt L, Cuhls H et al.** Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2018; 9: 220-34.
- Munro S, Thomas K, Abu-Shaar M.** Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Nature. 1993; 365: 61-65. DOI: 10.1038/365061a0
- Organización de Naciones Unidas.** Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de estupefacientes correspondiente a 2018. 2019. Disponible en: [https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2018/Annual\\_Report/Annual\\_Report\\_2018\\_S.pdf](https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2018/Annual_Report/Annual_Report_2018_S.pdf) (último acceso a 14 de enero de 2020)
- Russo E, McPartland J.** Cannabis is more than simply delta (9)-tetrahydrocannabinol. Psychopharmacology. 2003; 165(4): 431-2.
- Russo EB, Marcu J.** Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. Adv Pharmacol. 2017; 80: 67-134. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.03.004.
- Sorensen C, DeSanto K, Borgelt L, Phillips K, Monte A.** Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment-a Systematic Review. J Med Toxicol. 2017; 13(1): 71-87. DOI: 10.1007/s13181-016-0595-z
- Stockings E, Campbell G, Hall W, Nielsen S, Zagic D, Rahman R et al.** Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic non-cancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies, Pain. 2018 159: 1932-43.
- Touwn M.** The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. J Psychoactive Drugs. 1981; 13(1): 23-34.



# BOT PLUS

## AHORA, MÁS Y MEJOR

Hoy, BOT PLUS, la base de datos de información sanitaria del Consejo General de Colegios Farmacéuticos, cuenta con una nueva imagen y funcionalidades, y es, además, más digital que nunca. Ya lo verás.