Aplicaciones terapéuticas por acción de los cannabinoides

Ricardo Plancarte-Sánchez,¹ Armando Mansilla-Olivares,² Víctor Alfonso De los Reyes-Pacheco¹ y Fernando Meneses-González³

¹Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Cancerología; ²Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; ³Academia Nacional de Medicina. Ciudad de México, México

Resumen

El interés por los cannabinoides se hizo evidente entre las décadas de 1940 y 1950. Aunque no se conocía el principio activo de la planta, se sintetizaron compuestos con actividad cannabinomimética, los cuales fueron investigados en animales y en la clínica. El más probado fue el $\Delta 6\alpha, 10\alpha$ -THC hexilo. Las acciones antiepilépticas del $\Delta 6\alpha, 10\alpha$ -THC dimetilheptil fueron estudiadas en varios niños; en algunos casos se obtuvieron resultados positivos. El $\Delta 6\alpha, 10\alpha$ -THC dimetilheptil se diferencia del sinhexil en que su cadena lateral es dimetilheptilo en vez de n-hexilo. El primer cannabinoide aislado de *Cannabis sativa* fue el cannabinol, si bien su estructura fue correctamente caracterizada varios años después. El cannabidiol fue aislado algunos años más tarde y caracterizado posteriormente por Mechoulam y Shvo. Durante 2013, la Academia Nacional de Medicina y la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, a través del Seminario de Estudios sobre la Globalidad, decidieron realizar una revisión sistemática sobre un tema tan complejo como controvertido: la relación entre la marihuana y la salud. En los últimos años se han realizado estudios con cannabis en varias enfermedades: ensayos clínicos controlados sobre espasticidad en esclerosis múltiple y sobre lesiones medulares, dolor crónico fundamentalmente neuropático y trastornos del movimiento (Gilles de Latourette, distonía, discinesia por levodopa), asma y glaucoma, así como ensayos clínicos no controlados sobre Alzheimer, neuroprotección, hipo intratable, epilepsia, dependencia al alcohol y opioides y procesos inflamatorios.

PALABRAS CLAVE: Cannabinoides. Tetrahidrocannabinol. *Cannabis sativa*. Dolor crónico. Dolor neuropático.

Abstract

The interest on cannabinoids became evident between the 1940 and 1950 decades. Although the active substance of the plant was not known, a series of compounds with cannabinomimetic activity were synthesized, which were investigated in animals and clinically. The most widely tested was $\Delta 6\alpha, 10\alpha$ -THC hexyl. $\Delta 6\alpha, 10\alpha$ -THC dimethylheptyl (DMHP) antiepileptic effects were studied in several children, with positive results being obtained in some cases. DMHP differs from sinhexyl in that its side chain is DMHP instead of n-hexyl. The first cannabinoid isolated from *Cannabis sativa* was cannabinol, although its structure was correctly characterized several years later. Cannabidiol was isolated some years later and was subsequently characterized by Mechoulam and Shvo. In 2013, the National Academy of Medicine and the Faculty of Medicine of the National Autonomous University of Mexico, through the Seminar of Studies on Entirety, decided to carry out a systematic review on a subject that is both complex and controversial: the relationship between marijuana and health. In recent years, studies have been conducted with cannabis in several diseases: controlled clinical trials on spasticity in multiple sclerosis and spinal cord injury, chronic, essentially neuropathic, pain, movement disorders (Gilles de Latourette, dystonia, levodopa dyskinesia), asthma and glaucoma, as well as non-controlled clinical trials on Alzheimer's disease, neuroprotection, intractable hiccups, epilepsy, alcohol and opioid dependence and inflammatory processes.

KEY WORDS: Cannabinoids. Tetrahidrocannabinol. *Cannabis sativa*. Chronic pain. Neuropathic pain.

Correspondencia:

Armando Mansilla-Olivares
E-mail: armandoautor1@gmail.com

Fecha de recepción: 14-12-2018
Fecha de aceptación: 17-12-2018
DOI: 10.24875/GMM.18004928

Gac Med Mex. 2019;155:307-318
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Introducción

El 19 de junio de 2017, en el Diario Oficial de la Federación se publicaron reformas y adiciones relacionadas con el uso del tetrahidrocannabinol (THC), así como de los isómeros y variantes estereoquímicas, derivados farmacológicos de *Cannabis sativa*, *indica* y *americana* (en adelante marihuana). La polémica que se ha desarrollado en el ámbito político y académico, así como las inquietudes que han surgido en la población, en relación con los efectos conocidos y poco conocidos por el uso de la marihuana, han permitido la redacción del presente trabajo. Aquí se realiza una revisión de las aplicaciones terapéuticas reportadas con el uso de los derivados del cannabis, haciendo énfasis en el papel que desempeñan los cannabinoides y, con ello, contribuir a la comprensión del probable uso terapéutico de esta planta y sus derivados.¹

Planta del cannabis

La planta del cannabis es un término que agrupa al género *Cannabis*, que comprende las plantas *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis americana* y *Cannabis ruderalis*. En general, al cannabis se le conoce como marihuana y tiene por lo menos un poco más de 100 diferentes sinónimos; en la Tabla 1 se presentan algunos.¹

Se estima que la prevalencia del consumo de marihuana en el mundo es de 3.8 %, que significa aproximadamente 183.3 millones de usuarios. Uno de los problemas centrales es el consumo de la marihuana por individuos menores de 18 años. En 23 países miembros, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico ha estimado que 9.3 % de los hombres de 15 años consumieron marihuana en los últimos 30 días y 6.3 % de las mujeres de la misma edad.^{2,3} En México, la prevalencia del consumo de marihuana alguna vez en la vida en la población de 12 a 65 años es de 8.6 %, 2.1 % en el último año (se estiman en 1.8 millones de ese grupo de edad) y 1.2 % en el último mes. En la población de 12 a 17 años de edad, 5.3 % reportó haber consumido marihuana.⁴ En una muestra de estudiantes de secundaria y bachillerato de México se ha informado una prevalencia de consumo de marihuana alguna vez de 10.6 %, 12.9 % fue del sexo masculino y 8.4 % del femenino.⁵

El *Cannabis*, específicamente la especie *sativa*, es una planta herbácea que crece espontáneamente en regiones tropicales y subtropicales y contiene entre 400

a 537 componentes químicos y cerca de 100 cannabinoides.^{6,7} Es difícil precisar con exactitud el momento en que se inició la utilización de algún preparado procedente de *Cannabis sativa*. Su origen se ubica en Asia Central y su uso ha sido descrito en la farmacopea china como parte de la medicina tradicional. Fue un médico iraní, sir William B. O'Shaughnessy, radicado en Calcuta, quien evaluó científicamente, y por primera vez, el valor terapéutico de la planta; publicó sus hallazgos a inicios del siglo XIX.^{8,9}

El uso de sus compuestos a lo largo de la historia ha presentado variantes, como sucede con las propiedades curativas asociadas con su consumo, dentro del marco de conocimientos médicos existentes en cada época. Los efectos que produce, principalmente sobre el cerebro, fueron asociados con la práctica religiosa. Actualmente su consumo está ampliamente extendido por todo el mundo, sin tener ninguna relación con aspectos religiosos como en el pasado. El uso principal, por sus efectos psicotrópicos, es lúdico, aunque se asocien propiedades terapéuticas.¹⁰⁻¹³

Las acciones que se han desarrollado para el consumo legal de la marihuana han sido diversas e incluyen el cultivo, comercialización y uso. Se han realizado diversas modificaciones legales en relación con la posesión y consumo personal del cannabis, como la despenalización y descriminalización de la posesión y consumo. En la Tabla 2 se muestran las diversas disposiciones que se han adoptado en algunos países de la Unión Europea.¹⁴

En México, el 19 de junio de 2017, en el Diario Oficial de la Federación se publicaron reformas y adiciones relacionadas con el uso del THC, así como los isómeros, variantes estereoquímicas y derivados farmacológicos de *Cannabis sativa*, *indica* y *americana* (marihuana). El artículo 235 Bis de la Ley General de Salud indica que “[...] la Secretaría de Salud deberá diseñar y ejecutar políticas públicas que regulen el uso medicinal de los derivados farmacológicos de *Cannabis sativa*, *indica* y *americana*, o marihuana, entre los que se encuentra el THC, sus isómeros y variantes estereoquímicas, así como normar la investigación y producción nacional de los mismos”.¹⁵

Los cannabinoides

En el estudio e investigación de los cannabinoides y sus propiedades farmacológicas se reconocen por lo menos tres etapas:

- La investigación sobre *Cannabis* que abarca desde la descripción de la misma en la farmacopea

Tabla 1. Sinónimos de la marihuana

Aceite	Alfalfa	Chora	Coffe	Chabela	Chichara	Chipiturca
Churro	Churro de la buena	De la verde	Diosa verde	Doña diablo	Dama de la ardiente cabellera	Flor de Juana
Goma	Grifa	Grilla	Güera	Hierba	Join	Juana
Juanita	Mala hierba	María	Mari	Mariana	Mary Popins	Mois
Mora	Mota	Motivosa	Motocicleta	Mole	Mostaza	Nena
Nalga de ángel	Orégano	Orégano chino	Oro verde	Pasto	Petate	Pachola
Pepita verde	Porro	Soñadora	Tónico	Tostada	Tronadora	Trueno verde
Verdolaga	Yerbabuena	Yerba de oro	Yerba del diablo	Yerba santa	Yesca	Zacate

García-Robles J. Antología del vicio. Aventuras y desventuras de la marihuana en México. México: Laberinto; 2016.¹

Tabla 2. Situación legal del uso y consumo de marihuana en países de la Unión Europea

País	Situación legal	Ley regulatoria	Cantidad permitida de droga
Alemania	Uso y posesión para consumo personal	Ley BtMG	6 g de marihuana y hasta 0.5 g de heroína y cocaína.
España	Uso y posesión para consumo personal	Ley orgánica 1/1992	Marihuana: 25 g de resina y 200 g de hierba; 7.5 g de cocaína, 2.4 g de éxtasis y 3 g de heroína.
Portugal	Despenalización. Descriminalización	Ley 30/2000	25 g de marihuana, 5 g de resina de cannabis, 2 g de cocaína, 1 g de heroína, 1 g de éxtasis.
Finlandia	Uso y posesión para consumo personal	Ley ss. 3, 27	1 planta o 3 g de cannabis o resina de cannabis para consumo personal.
Italia	Uso y posesión para consumo personal	Ley Fini	500 mg de marihuana, 250 mg de heroína, 750 mg de cocaína.
Bélgica	Sanciones administrativas, delito menor	Col. 2/2005	1 planta o 3 g de cannabis o resina de consumo personal.
República Checa	Sanciones administrativas, delito menor	Ley de faltas 30/1/j/ley 40/2009	15 g de marihuana, 1.5 g de heroína, 1 g de cocaína, 2 g de metanfetamina, 5 comprimidos de éxtasis.
Holanda	Despenalización. Descriminalización	Ley del Opio Opiumwet	No hay cantidad límite para autoconsumo.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. The state of the drugs problem in Europe. Luxemburgo: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; 2011.¹⁴

china, cerca del año 200, hasta la década de 1940, donde destaca la síntesis de cannabidiol por Adams (1940).

- La segunda etapa, que se enfoca en la investigación de los cannabinoides y va desde el reporte de Adams hasta 1993, año en que Munroe reporta el hallazgo del receptor del clone CB₂.
- La última etapa, cuyo énfasis es la investigación de los endocannabinoides, en la que destaca el reporte de enzimas que biosintetizan endocannabinoides y la aparición en el mercado de algunos cannabinoides sintéticos como el Sativex®.

El primer cannabinoide aislado de *Cannabis sativa* fue el cannabinol de la resina de cannabis (Wood, Spivey y Easterfield, 1899); sin embargo, su estructura fue caracterizada varios años después (Adams, Baker

y Wearn, 1940). El cannabidiol fue aislado algunos años más tarde (Adams, Hunt y Clar, 1940) y fue caracterizado posteriormente por Mechoulam y Shvo.¹⁶

En las décadas de 1940 y 1950 se incrementó la investigación en torno a los cannabinoides, de forma tal que fueron sintetizados compuestos con actividad cannabinomimética, entre los que resalta el $\Delta 6\alpha, 10\alpha$ -THC hexilo (pirahexil o sinhexil). Posteriormente se ha documentado que este compuesto solo se diferencia del THC en un doble enlace entre 6α y 10α y en que posee un N-hexilo en la cadena lateral, en vez de N-pentilo.¹⁷

En este contexto del desarrollo de la investigación de los derivados del cannabis ha quedado establecido que esta planta posee efectos psicotrópicos y terapéuticos mediados por los cannabinoides. De estos se distinguen tres tipos principales:

- Los fitocannabinoides, extraídos directamente de *Cannabis sativa* y *Cannabis indica*, que poseen cannabinoides con efecto psicotrópico como el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC), y otros sin efectos psicotrópicos pero con algún potencial efecto terapéutico.
- Los endocannabinoides, que se sintetizan en el cerebro o tejidos periféricos y que actúan sobre los receptores cannabinoides.
- Los cannabinoides sintéticos, sintetizados en laboratorios con una estructura análoga a los fitocannabinoides y endocannabinoides y que actúan por mecanismos biológicos similares.¹⁸

Los cannabinoides identificados han sido clasificados en 10 subclases de acuerdo con su estructura química:¹⁹

1. Cannabigerol.
2. Cannabicromeno.
3. Cannabidio.
4. Δ 9-THC.
5. Δ 8-THC.
6. Cannabicitrol (CBL).
7. Cannabielsoin (CBE).
8. Cannabinol y cannabinodiol (CBND).
9. Cannabitriol (CBT).
10. Misceláneos.

Sistema endocannabinoide

Para comprender los efectos fisiológicos y farmacocinéticos de cualquiera de los tres tipos de cannabinoides hay que entender el sistema cannabinoide o sistema cannabinoide endógeno, el cual es un complejo sistema de señalización endógeno constituido por cuatro elementos:

- Receptores CB1 y CB2 de cannabinoides acoplados a proteínas G.
- Endocannabinoides endógenos que se dirigen a estos receptores y posiblemente a otros receptores.
- Enzimas que catalizan la biosíntesis y metabolismo de los endocannabinoides.
- Mecanismos específicos que participan en la acumulación celular de endocannabinoides específicos.

Los receptores cannabinoides mayormente investigados son CB1 y CB2, localizados en la membrana celular neuronal, especialmente en las terminales presinápticas.²⁰

Actualmente se utiliza una definición amplia del sistema cannabinoide endógeno y se prefiere utilizar el término “mediadores parecidos a los endocannabinoides”.^{21,22}

Los receptores cannabinoides, CB1 y CB2, se diferencian en el modo de transmitir la señal y en su distribución en los diferentes tejidos. La activación de los receptores cannabinoides da lugar a una inhibición de la adenilatociclasa, impidiendo la conversión del ATP a AMP cíclico; por otro lado, se ha demostrado su interacción con la actividad de algunos canales iónicos. Ambos, CB1 y CB2, pertenecen a la extensa familia de receptores acoplados a una proteína G.²¹ La activación de los receptores CB1 da lugar a la presentación de efectos en el procesamiento de la memoria, el estado de ánimo, sueño, regulación motora, apetito y la sensación de dolor, mientras que la de los CB2 no los produce. Los CB1 se encuentran principalmente en las neuronas de la corteza, la médula espinal y el sistema nervioso periférico, aunque también están presentes en ciertos órganos y tejidos periféricos, como glándulas endocrinas, glándulas salivales, leucocitos, bazo, corazón y en determinadas zonas de los aparatos reproductor, urinario y gastrointestinal.²²

Hay receptores CB1 en las terminaciones de los nervios, tanto centrales como periféricos, que inhiben la liberación de algunos neurotransmisores. De esta manera, la activación de los receptores CB1 protege al sistema nervioso contra la sobreactivación o sobreinhibición provocada por los neurotransmisores. Los receptores CB1 se encuentran en las regiones del cerebro responsables del movimiento (ganglios basales, cerebelo), del procesamiento de la memoria (hipocampo, corteza cerebral) y de la modulación del dolor (ciertas partes de la médula espinal, sustancia gris periacueductal), mientras que su presencia en el tronco cerebral es baja, lo que puede explicar la ausencia de efectos adversos a este nivel, como resultado del consumo de cannabis. El tronco cerebral, entre otras funciones, controla la respiración y la circulación. Los receptores CB2 se encuentran principalmente en las células inmunitarias, entre ellas los leucocitos, el bazo y las amígdalas.²³

Una de las funciones de los receptores CB en el sistema inmunitario es la modulación de la liberación de las citocinas, responsables de la inflamación y regulación del sistema inmunológico. Puesto que los compuestos que activan selectivamente los receptores CB2 (los agonistas de los receptores CB2) no causan efectos psicológicos, se están convirtiendo cada vez más en blanco de la investigación de las aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides, como analgésicos, antiinflamatorios y antineoplásicos. De hecho, existe evidencia de la existencia de subreceptores de los cannabinoides, como el GPR55 y los

receptores acoplados a una proteína G huérfanos. Otros receptores pueden relacionarse solo funcionalmente con los conocidos receptores cannabinoides, con una estructura similar a los CB1 y CB2.²²

Tras la identificación de los receptores cannabinoides se descubrieron los ligandos endógenos para los mismos, conocidos como endocannabinoides. En el cerebro actúan como neuromoduladores. Entre los endocannabinoides identificados hasta ahora se encuentran la anandamida (N-araquidonil-etanolamida), el 2-araquidonil-glicerol, el éter del 2-araquidonil-glicerol (éter de noladín), el O-araquidoniletanolamina (virodhamina) y la N-araquidonil-dopamina.²³

La anandamida y la N-araquidonil-dopamina no solo se acoplan a los receptores cannabinoides, sino que también comparten la habilidad de la capsaicina, componente de los pimientos picantes del chile, para activar los receptores vanilloides. La señalización endocannabioide se caracteriza por que estas moléculas no se sintetizan ni almacenan en las células nerviosas, sino que son generadas a partir de sus precursores y liberadas a demanda.²⁴

Afinidad por los receptores cannabinoides

Los cannabinoides muestran distinto grado de afinidad por los receptores CB1 y CB2. Se han desarrollado cannabinoides sintéticos que actúan como agonistas o antagonistas selectivos a uno u otro receptor. El Δ^9 -THC tiene aproximadamente igual afinidad tanto para el receptor CB1 como para el CB2, mientras que la anandamida tiene muy poca selectividad para los CB1; la eficacia del THC y de la anandamida es menor en los receptores CB2 que en los CB1.²⁵ Aunque la mayoría de las acciones fisiológicas de los cannabinoides (efectos conductuales, sobre la memoria, euforia, inmovilidad, analgesia, hipotermia, sedación) se atribuyen a su acción sobre receptores CB1 y CB2, estudios farmacológicos y en animales *knockout* para CB1 o CB2 revelan otros posibles lugares de acción de estos compuestos, tanto en el sistema nervioso central como en la periferia.²⁶

Actualmente se trabaja en el desarrollo de análogos sintéticos de los endocannabinoides sin los efectos secundarios a la activación de CB1 Y CB2, desencadenando un efecto terapéutico o un efecto recreacional.²⁷

Actividad tónica del sistema endocannabinoide

Los endocannabinoides pueden comportarse como agonistas inversos; funcionan cuando en condiciones

fisiológicas el receptor de los cannabinoides se encuentra activo sin estar unido a su agonista directo; en el momento en que el agonista inverso se une a ese receptor, lo inactiva impidiendo su función. De tal manera que en algunas ocasiones y solo con cierto tipo de receptores, pueden producir incremento en la sensibilidad al dolor y desencadenar náusea, por ejemplo.²⁸ Esta actividad tónica puede deberse a la liberación constante de endocannabinoides o a que una parte de los receptores cannabinoides se encuentran naturalmente en estado activado. Se ha observado también que los niveles de endocannabinoides son mayores en las zonas del cerebro relacionadas con el dolor (sustancia gris periacueductal).²⁹

El control tónico de la espasticidad por parte del sistema endocannabinoide se pierde, por ejemplo, en los casos de encefalomiелitis autoinmune experimental crónica recidivante de los ratones, modelo de experimentación clásico en esclerosis múltiple. Se ha demostrado también que se incrementa el número de receptores de los cannabinoides en los modelos de neuralgia crónica por daño neuronal en ratones, así como en los modelos de inflamación intestinal. Lo mismo se ha demostrado en cuanto al control del apetito y los vómitos en los circuitos eméticos del cerebro.³⁰

El Δ^9 -THC es el fitocannabinoide farmacológicamente más activo del cannabis y con efecto psicotrópico generador de adicción, tanto en su forma herbal (marihuana o cannabis en bruto) como en la modalidad de resina (hashish). El THC fue caracterizado en la década de 1960 (Gaoni y Mechoulam, 1964), lo que abrió las puertas a la investigación científica de las propiedades biológicas y médicas de la marihuana y sirvió de base para el desarrollo de derivados con capacidad terapéutica, en los que se trató de separar las propiedades farmacológicas de las psicoactivas.

Los efectos farmacológicos del THC dependen de la activación, como agonistas directos, de sus receptores específicos, tanto en seres humanos como en animales de laboratorio, mientras que sus antagonistas pueden bloquear la actividad del receptor específico (antagonismo pasivo) o producir el efecto contrario (antagonismo activo).^{31,32}

Uso medicinal del cannabis y sus derivados

En los últimos años se han realizado estudios sobre la utilidad de los derivados del cannabis en varias enfermedades. Por medio de ensayos clínicos controlados se ha indagado el papel de esos derivados en

la espasticidad en esclerosis múltiple y lesiones medulares, dolor crónico, fundamentalmente neuropático, trastornos del movimiento (Gilles de Latourette, distonía, discinesia por levodopa), asma y glaucoma.³³ Con ensayos clínicos no controlados se ha probado el efecto en la enfermedad de Alzheimer, el papel en la neuroprotección, siringultus o hipo intratable, epilepsia, dependencia al alcohol y opioides y procesos inflamatorios. La mayoría de los estudios se ha realizado con sustancias sintéticas aprobadas y comercializadas, sin embargo, en la mayoría de los casos el cannabis ha mostrado evidencia de menor potencia biológica.³⁴

El dolor crónico es el motivo de consumo de cannabis medicinal más frecuentemente declarado por los pacientes. Representa 90 % de las autorizaciones de cannabis medicinal en Europa y Estados Unidos.³⁵ El consumo de cannabis es capaz de bloquear la transmisión del impulso nervioso a distintos niveles (neuronas periféricas, médula espinal y cerebro). Los cannabinoides han demostrado su eficacia en algunos tipos específicos de dolor crónico, como dolor neuropático asociado con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, lesiones medulares, esclerosis múltiple y dolor de origen oncológico; sin embargo, los cannabinoides no son medicamentos de primera elección en el tratamiento del dolor crónico. Se consideran de tercera y cuarta línea en el tratamiento del dolor neuropático.³⁶

Las enfermedades neurológicas, así como las condiciones psiquiátricas y oncológicas, han justificado la aceptación del cannabis para uso medicinal en varios países del mundo. Algunos cannabinoides se han aprobado, sin embargo, por falta de evidencia científica, seguridad o eficacia otros no han sido aprobados. Se pueden administrar tópicamente, mediante el uso de vaporizadores o ingeridos en forma de alimentos o aceite; este último método se utiliza principalmente en niños con epilepsia y otras condiciones.³⁷

Uso medicinal de los cannabinoides

Con la evidencia que se ha publicado, diversas agencias regulatorias en el mundo han aprobado fármacos que actúan sobre los receptores cannabinoides para uso humano.³⁶

En 2005 fue aprobada en Canadá una mezcla farmacológica compuesta por THC y cannabidiol para su uso en dolor neuropático en esclerosis múltiple y, más recientemente, en dolor provocado por cáncer.

Por otro lado, el dronabinol, forma sintética del THC, fue aprobado por la Food and Drugs Administration en 1986 y, por ende, comercializado en Estados Unidos para el tratamiento de la náusea y el vómito producidos por quimioterapia y síndrome de anorexia-caquexia (delgadez extrema y falta de apetito) asociado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Además, se ha utilizado también en el control de determinados tipos de dolor, ya que potencia el efecto analgésico de los derivados de la morfina.³⁸

El 31 de julio de 2013, con 50 votos a favor, 46 en contra y tres ausencias, en la Cámara de Diputados de Uruguay se aprobó el proyecto que legaliza la venta y autocultivo de marihuana. El martes 10 de diciembre de 2013, el senado uruguayo aprobó la ley 19/172, que promulgó finalmente el poder ejecutivo el martes 24 de diciembre del 2013, en Montevideo, República de Uruguay.³⁹ Las regulaciones en los diferentes lugares tienen sus diferencias para la posesión, consumo, cultivo y comercialización (Tabla 3).⁴⁰

Hay que resaltar que existe una diferencia clara entre el uso de cannabinoides como herramienta terapéutica y el uso terapéutico que se ha deseado dar a la marihuana fumada, ingerida bajo preparación con ciertos alimentos o aplicada tópicamente. En la Tabla 4 se muestra las diferencias.⁴¹

Aplicaciones clínicas de los cannabinoides

Hay diferentes formas de productos de cannabis que están disponibles en algunos países para que sean utilizados para uso médico, por ejemplo, en Canadá; algunos son dronabinol (píldora), nabilona (píldora) y nabiximol (espray).⁴² Algunas entidades patológicas en las que se tienen más experiencia del uso médico de cannabinoides se describen en el Anexo 1,⁴³⁻⁶⁰ en el que se indica el nivel de evidencia que tienen estos fármacos por entidad patológica de acuerdo al sistema de Grade (Anexo 2).

Otras aplicaciones terapéuticas

A parte de las comentadas, en la actualidad se encuentra en estudio un importante número de posibles utilidades terapéuticas del cannabis y sus derivados. Por ejemplo, la activación de los receptores CB1 por parte del compuesto cannabinoide sintético WIN 55212-2 ha demostrado producir un interesante efecto antitumorigénico. Por otra parte, el cannabis administrado en aerosol produciría un importante efecto broncodilatador en pacientes asmáticos; esta vía de administración

Tabla 3. Comparativo de las tres primeras jurisdicciones en el mundo que regulan legalmente el uso de marihuana: Colorado, Washington y Uruguay

Ítem	Colorado	Washington	Uruguay
Nivel de la ley	Constitución estatal, leyes y regulaciones.	Ley y regulaciones estatales.	Ley Nacional y Orden Ejecutiva.
Agencia regulatoria	Departamento de Ingresos de Colorado.	Junta de Control de Bebidas Alcohólicas del Estado de Washington.	Instituto de Regulación y Control de la Cannabis (entidad pública no estatal).
Definición de marihuana	Todas las partes de planta, semilla, resina extraída de cualquier parte de la planta, y cada compuesto, manufactura, sal, derivado, mezcla o preparación de la planta, sus semillas o su resina, incluyendo el concentrado de marihuana, que se cultiva, manufactura, distribuye o vende por un establecimiento de venta certificado o con licencia. No incluye el cáñamo industrial o el peso de cualquier otro ingrediente combinado con marihuana para preparar administraciones tópicas u orales, comida, bebida o cualquier otro producto.	Todas las partes de la planta en peso en seco con una concentración de THC mayor que 0.3 %; las semillas de esta; la resina extraída de cualquier parte de la planta y todo compuesto, manufactura, sal, derivado, mezcla o preparación de la planta, sus semillas o resina.	Las flores con o sin fruto de la planta hembra de la cannabis, exceptuando las semillas y las hojas separadas del tallo, incluyendo los aceites, extractos, preparaciones de potencial uso farmacéutico, jarabes o similares, cuyo contenido de tetrahidrocannabinol natural sea igual o superior a 1 % de su volumen.
Cantidad para posesión personal	1 onza (28.5 g).	1 onza (28.5 g).	40 g (1.4 onzas).
Cultivo doméstico para consumo personal	6 plantas, con 3 en flor y la posesión de la marihuana producida por las plantas en el sitio de cultivo.	Ninguno.	Hasta 6 plantas con flores por hogar con una cantidad máxima de producción de 480 g por año.
Edad mínima	21	21	18
Límite en transacción de venta	1 onza (28.5 g) de marihuana o su equivalente en producto de marihuana para su venta al por menor para los residentes de Colorado. Y hasta una cuarta parte de esa cantidad para los residentes fuera del estado.	1 onza (28.5 g) de marihuana consumible, 16 onzas de producto en su forma sólida preparado con marihuana, 7 g de extracto preparado con marihuana para la inhalación y 72 onzas de producto en forma líquida preparado con marihuana.	40 g (1.4 onzas) de marihuana al mes.
Requerimientos de residencia	Para su compra, vea arriba. Para la obtención de una licencia, se requiere un mínimo de 2 años de residencia.	Para su compra, ninguno. Para la obtención de una licencia se requiere un mínimo de 3 meses de residencia.	Para la compra, cultivo doméstico y la pertenencia a clubs de cannabis, la ciudadanía uruguaya legal o por naturalización o la residencia uruguaya permanente son requeridas. Ningún requerimiento especificado para las licencias.
Registro del usuario para uso con fines no médicos	Ninguno.	Ninguno.	Para su compra en las farmacias, el cultivo doméstico o la pertenencia a clubs de cannabis se requiere el registro ante el Instituto de Regulación y Control de la Cannabis.
Consumo en espacios públicos	No se permite el consumo "abierto y público". Zonas libres de humo incluidas. Infracción menor por uso de drogas con una multa de \$100 USD y 24 horas de servicio comunitario.	Es ilegal usar marihuana a la vista del público en general. Se aplica una multa civil de \$50 USD.	El consumo en los espacios públicos se permite, con excepción de los espacios públicos cerrados, lugares de trabajo, transporte público, centros educativos, establecimientos de salud o instituciones deportivas.

(Continúa)

Tabla 3. Comparativo de las tres primeras jurisdicciones en el mundo que regulan legalmente el uso de marihuana: Colorado, Washington y Uruguay (Continuación)

Ítem	Colorado	Washington	Uruguay
Conducción bajo la influencia de la marihuana	La nueva THC 5 ng/mL en sangre, por sí misma la conducción bajo la influencia de la droga.	Nueva THC 5 ng/mL de sangre por DUID.	Cero tolerancia.
Cultivo comercial a campo abierto	Permitido	Permitido	Permitido para aquellos registrados para el cultivo doméstico, en los clubs de cannabis o los productores autorizados.
Cultivo comercial	Instalaciones de cultivo de marihuana con licencia.	Productos de marihuana con licencia.	Productos de marihuana con licencia.
Puntos de venta comerciales	Tienda de marihuana autorizada.	Distribuidor autorizado.	Farmacias autorizadas.
Integración del mercado	Permitido.	Prohibido.	Permitido por la ley, pero no implementado.
Impuestos	15 % de impuesto sobre el consumo desde el cultivo hasta el procesamiento o venta al por menor. 10 % de impuesto al consumo sobre la venta, además de cualquier impuesto local o estatal ya existente sobre la venta.	25 % de impuesto al consumo en cada etapa de la venta (productor a procesador a minorista a clientes).	Gravados por el Impuesto al Valor Agregado en un régimen de suspensión del IVA, lo que permite a los productores deducir el IVA de sus compras y prevenir la transferencia del impuesto al precio final. No hay impuesto sobre los activos agrícolas.
Límites a la producción y distribución	A septiembre de 2014, los establecimientos deben crecer al menos 70 % de la marihuana que venden y vender no más del 30 % de lo que crecen a otros puntos de venta.	Los productores, procesadores y minoristas están limitados a 3 licencias, y nadie está autorizado a poseer más de 33 % de las licencias permitidas en cualquier condado o ciudad. El cultivo máximo en superficie es de 2 millones de pies cuadrados en todo el estado. Límite máximo de licencias de venta emitidos por la LCB está basado en la población. Actualmente está en 334 licencias.	No se ha especificado en la ley o los reglamentos. El organismo regulador definirá la cantidad de producción autorizada.
Regulaciones al empaquetado y etiquetado	Sí: la cantidad, el tamaño de la porción, los ingredientes, la potencia.	Sí: la cantidad, el tamaño de la porción, los ingredientes, la potencia.	Sí: especificaciones, condiciones de seguridad y la cantidad máxima de 10 g.
Etiquetas de advertencia sobre los efectos a la salud	Sí.	Sí.	Sí.
Empaquetado especial contra infantes	Necesario para la venta final del producto al por menor.	Requerido para productos preparados con marihuana destinados a ser ingeridos, tragados o inhalados.	Se establecerá durante la convocatoria de solicitudes para licencias de producción.
Publicidad	Para los establecimientos de venta al por menor es permitido pero restringido para evitar llegar a los menores de 21. Para los negocios, la señalización se permite en cumplimiento de las ordenanzas locales.	Restringido a no más de un signo para los minoristas en el lugar de trabajo. Prohibido para los productores y procesadores	No se permite.
Advertencias en publicidad	No se permiten argumentos engañosos o de seguridad.	Requerido y detallado.	No se permite la publicidad, tanto directa como indirectamente.

(Continúa)

Tabla 3. Comparativo de las tres primeras jurisdicciones en el mundo que regulan legalmente el uso de marihuana: Colorado, Washington y Uruguay (Continuación)

Ítem	Colorado	Washington	Uruguay
Venta en internet	Prohibida.	Prohibida.	Prohibida.
Sistema de seguridad	Requerido y detallado.	Requerido y detallado.	Requerido y el cual se establecerá durante la convocatoria de solicitudes para licencias de producción.
Clubs de cannabis	No se permite.	No se permite.	Permitido. Entre los 15 y 45 miembros pueden crecer colectivamente hasta 99 plantas, proporcional al número de miembros, con una asignación anual máxima de 480 g de producto seco por año por cada miembro.
Marihuana médica	Sí, en consonancia con la existencia de nuevas leyes y la cual está exenta de impuestos. Cuotas prorrateadas al convertir un vendedor minorista con fines médicos a uno con fines no médicos.	Sí, en consonancia con la existencia de nuevas leyes.	Sí, las regulaciones se están creando actualmente.
Impuestos y tarifas a la distribución	Los primeros \$40 mdd destinados al Fondo de Asistencia para la Construcción de Capital en Escuelas Públicas; el resto destinado al Fondo General para luego ser distribuido a los gobiernos locales. El Fondo de Efectivo de la Marihuana se utilizará para pagar por la aplicación de las normas y regulaciones.	Fondo de marihuana a cargo de la Junta de Control de Bebidas Alcohólicas del Estado de Washington. \$125 mil a Healthy Use Survey (Encuesta de Uso Sano); \$50 mil a los informes sociales y de salud; \$5 mil para la Universidad de Washington para la educación en línea sobre el uso de marihuana; \$1.5 mdd Junta de Control de Bebidas Alcohólicas del Estado. El resto: 15 % al tratamiento farmacológico; 10 % para la educación sobre las drogas; 1 % a la investigación en universidad del estado; 50 % al Plan de Salud de Washington; 5 % a los servicios de salud comunitarios; 0.3 % al programa de construcción de puentes; y el resto al Fondo General.	No se especifica.
Sanciones administrativas o multas por violaciones o incumplimiento	Sí, de manera escalonada que incluye hasta \$100 000 en multas y la suspensión o revocación de la licencia.	Sí, de manera escalonada que incluye hasta \$2500 como multa y la suspensión o cancelación de la licencia.	Sí, multas de hasta \$63 000, confiscaciones, y la suspensión o retiro de la licencia.
Prevención y tratamiento	Sí, la ley exige que la agencia estatal establezca los materiales educativos acerca del uso apropiado de la marihuana y sobre la prevención de su consumo por menores de 21 años.	Sí, algunos impuestos se destinarán al tratamiento.	Sí, los sistemas nacionales de salud y de educación están obligados a promover el tratamiento y la prevención.
Monitoreo y evaluación	Sí, requerido por ley para el Departamento de Salud con el fin de monitorear los efectos a la salud, cada dos años, comenzando en 2015.	Sí, obligado por ley a manera independiente por el Instituto de Políticas Públicas del Estado de Washington para evaluar las políticas y los impactos relacionados con la salud, seguridad, los efectos económicos, y demás, de 2015 a 2032.	Sí, hecho por una unidad independiente y especializada para evaluar el impacto de la política año con año.

Comparison of the world's first three jurisdictions to legally regulate marijuana: Colorado, Washington and Uruguay. EE. UU.: Drug Policy Alliance; 2014.⁴⁰ Elaborado con la aportación de Adrián A. Gutiérrez de "Rueda Abadi Pereira Consultores", con base en el marco proporcionado por Bryce Pardo de la Inter-American Drug Abuse Control Commission. Traducción de los autores.

Tabla 4. Ejemplos de la asociación entre la ubicación del receptor endocannabinoide, probable función fisiológica y el potencial efecto de la marihuana

Ubicación del receptor endocannabinoide normal	Regulación endocannabinoide de la función fisiológica normal	Efectos potenciales de la marihuana
Corteza cerebral, hipocampo, sistema límbico	Juicio, cognición, memoria, estado de alerta, estado de ánimo y comportamiento, percepción del tiempo/color/sonido	Juicio deteriorado, cognición, memoria, estado de alerta, cambios en el estado de ánimo y el comportamiento, alterados o distorsionados, percepción del tiempo/color/sonido deteriorado
Ganglio basal, cerebelo	Coordinación, movimiento	Pérdida de la coordinación
Hipotálamo	Apetito	Incremento del apetito
Médula	Náusea y vómito	Reducción de la náusea y vómito
Médula espinal aferente dorsal y nociceptores periféricos	Percepción del dolor	Reducción en la percepción del dolor
Sistema visual	Presión intraocular	Reducción de la presión intraocular
Sistema cardiovascular	Frecuencia cardíaca, presión arterial	Incremento de la frecuencia cardíaca y presión arterial en posición sedente o en decúbito
Sistema gastrointestinal	Motilidad	Disminución de la motilidad intestinal
Sistema inmunológico	Inmunidad	Estimulación variable o supresión

Fuente: Schrot RJ, Hubbard JR. Cannabinoids: medical implications. *Ann Med.* 2016;48 (3):128-141.⁴¹

evitaría los efectos perjudiciales para los pulmones que provoca el cannabis fumado. Por el contrario, el bloqueo de los receptores cannabinoides CB1 está siendo investigado como una posible estrategia en la prevención de la obesidad y en el tratamiento de la adicción a diversas drogas de abuso (tabaco, cocaína, heroína, etcétera).⁶⁰

Conclusiones

El conocimiento actual apunta a que los cannabinoides parecen una nueva alternativa para el combate del dolor y otros síntomas que no responden o responden parcialmente al tratamiento farmacológico clásico. Hay necesidad de realizar más estudios para demostrar la eficacia de este grupo farmacológico y así integrarlo a la práctica clínica cotidiana, ya que hasta este momento son pocas las indicaciones primarias de su prescripción debido a la poca evidencia disponible. Los alcances de los fármacos cannabinoides parecen abarcar desde un uso paliativo hasta con finalidad terapéutica. Nuevas líneas de investigación apuntan a un probable efecto antitumoral, lo que abriría una alternativa para el tratamiento oncológico, sin embargo, hace falta mayor evidencia en este campo. De tal manera, los cannabinoides parecen ser prometedores en una amplia gama de entidades patológicas, pero aún falta un largo camino por recorrer para la aceptación y su uso en la práctica clínica rutinaria.

La aprobación de los derivados de la *Cannabis sativa* con fines terapéuticos en México requiere informar al grupo de salud como a la población de qué son los cannabinoides y los agentes terapéuticos que pueden utilizarse. La Academia Nacional de Medicina de México emitió un documento de postura para el uso de los derivados de la *Cannabis sativa* con fines terapéuticos, en el cual se acotan los padecimientos factibles de recibir este tipo de tratamiento y las acciones que se requieren desplegar para llevar un manejo sanitario y regulatorio de estos compuestos. Es necesario que en nuestro país se impulse la generación de evidencia científica del beneficio o impacto por el uso de fármacos elaborados con base en cannabinoides.

Bibliografía

- García-Robles J. Antología del vicio. Aventuras y desventuras de la marihuana en México. México: Laberinto; 2016.
- United Nations Office on Drugs and Crime. 2015 Global estimates of drug use. Suiza: United Nations Office on Drugs and Crime; 2018.
- Organisation for Economic Co-operation and Development. Data for Chart CO4.3.B. Cannabis use at age 15 by gender, 2013/14. Francia: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2019.
- Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017. México: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz/Instituto Nacional de Salud Pública/Comisión Nacional Contra las Adicciones/Secretaría de Salud; 2017.
- Villatoro-Velázquez JA, Bustos-Gamiño MN, Fregoso-Ito DA, Fleiz-Bautista C, Gutiérrez-López M, Amador-Buenabad N, et al. Contextual factors associated with marijuana use in school population. *Salud Mental.* 2017;40:93-101.
- Campbell JM, Thompson R. A dictionary of Assyrian botany. Inglaterra: British Academy; 2014.
- Elsohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci.* 2005;78:539-548.

8. Camp WH. The antiquity of hemp as an economic plant. *J NY Bot Gard*. 2014;110-113.
9. Di Marzo V. A brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by the work of British scientists. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27:134-140.
10. Chopra IC, Chopra RN. The use of cannabis drugs in India. *Bull Narc*. 2013;9:4-29.
11. Durant WJ, Durant A. The story of civilization. Vol I. EE. UU.: Simon and Schuster; 2015.
12. Thompson R. A study of American grown cannabis in comparison with various other sources. *Am J Pharm*. 2006;84:88-95.
13. Rawlinson G. The Persian wars. EE. UU.: Modern Library; 2015.
14. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. The state of the drugs problem in Europe. Luxemburgo: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; 2011.
15. Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley General de Salud y del Código Penal Federal. México: Diario Oficial de la Federación; 2017.
16. Rodríguez-Carranza R. Los productos de cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud Mental*. 2012;35:247-256.
17. Ware M, Desroches J. Cannabis medicinal y dolor. *Pain Clin Update*. 2014;22:1-7.
18. Madras BK. Update of cannabis and its medical use. En: Thirty-seventh meeting of the Expert Committee on Drug Dependence. Suiza: World Health Organization; 2015.
19. Brenneisen, R. Chemistry and analysis of phytocannabinoids and other cannabis constituent. En: ElSohly, Mahmoud A editores. *Marijuana and the cannabinoids*. EE. UU.: Humana Press Inc.; 2007.
20. Rodríguez-Carranza R. Los productos de cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud Mental*. 2012;35:247-256.
21. Hermanson DJ, Marnett LJ. Cannabinoids, endocannabinoids, and cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2011;30:599-612.
22. Narváez GO, Guerrero CA. Bases moleculares de la inmunotoxicología experimental de la marihuana. *Rev Fac Med Univ Nac Colombia*. 2006;54:290-300.
23. Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*. 2006;1:10-14.
24. Pertwee R. Receptors and pharmacodynamics: natural and synthetic cannabinoids and endocannabinoids. En: Guy GW, Whittle B, Robson P, editores. *The medicinal uses of cannabis and cannabinoids*. Inglaterra: Pharmaceutical Press; 2004.
25. Gómez-Del Pulgar T, Velasco G, Sánchez C, Haro A, Guzmán M. De novo-synthesized ceramide is involved in cannabinoid-induced apoptosis. *Biochem J*. 2002;363:183-188.
26. Carracedo A, Geelen MJH, Diez M, Hanada K, Guzmán M, Velasco G. Ceramide sensitizes astrocytes to oxidative stress: role of cannabinoids. *Biochem J*. 2004;380:435-440.
27. McAllister SD, Rigel TC, Horowitz MP, García A, Desprez PY. Cannabidiol as a novel inhibitor gene expression in gressive breast cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2007;6:2921-2927.
28. Price MR, Baillie GL, Thomas A, Stevenson LA, Easson M, Goodwin R, et al. Allosteric modulation of the cannabinoid CB1 receptor. *Mol Pharmacol*. 2005;68:1484-1495.
29. Massi P, Vaccani A, Ceruti S, Colombo A, Abbraccio MP, Parolaro D. Effects of cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;308:838-845.
30. Lambert DM, Fowler CJ. The endocannabinoid system: drug targets, and potential therapeutic applications. *J Med Chem*. 2005;48:5059-5087.
31. De la Fuente JR. Botánica, química y farmacología de cannabis sativa. En: *Marihuana y salud*. Facultad de Ciencias Económicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina/Academia Nacional de Medicina; 2015.
32. Tamosiunas G, Pagano E, Artagaveytia P. Una introducción al perfil farmacológico y terapéutico de la marihuana. *Arch Med Int*. 2013; 35:113-116.
33. Ramos-Atance JA, Fernández-Ruiz J. Uso de los cannabinoides a través de la historia. España: Departamento de Bioquímica/Facultad de Medicina/Universidad Complutense de Madrid; 2015.
34. Araos P, Calado M. Adicción a cannabis: bases neurobiológicas y consecuencias médicas. *Rev Esp Drogodependencias*. 2014;39:9-29.
35. Lijarcio JI. El consumo de sustancias en la conducción de vehículos, reflexiones y aproximaciones. *Rev Esp Drogodependencias*. 2015;40:5-11.
36. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di-Nisio M, Duffy S, Hernández AV. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:2456-2473.
37. Regulación y perspectivas en América Latina sobre el uso del cannabis con fines medicinales. Regulación y perspectivas en América Latina sobre el uso del cannabis con fines medicinales. [Tesis de licenciatura]. Colombia: Universidad Católica de Colombia; 2017.
38. Narang S, Gibson D, Wasan AD, Ross EL, Michna E, Nedeljkovic SS, et al. Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain*. 2008;9:254-264.
39. Ley Federal de Uruguay Capítulo 1 Cannabis psicoactivo de uso médico y no médico, artículo 3º del Decreto Ley 14.294, artículo 5º de la Ley No.19.172. Uruguay: Cámara de Representantes de la República Oriental del Uruguay.
40. A comparison of the world's first three jurisdictions to legally regulate marijuana: Colorado, Washington and Uruguay. EE. UU.: Drug Policy Alliance; 2014.
41. Schrot RJ, Hubbard JR. Cannabinoids: medical implications. *Ann Med*. 2016;48:128-141.
42. Kalant H, Porat-Waller AJ. Clearing the smoke on cannabis. Medical use of cannabis and cannabinoids. An Update. Canadá: Canadian Centre on Substance Abuse; 2016.
43. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(3): 270-278.
44. Kalkach-Aparicio M, Cuéllar-Herrera M, Flores-Ramírez EL, Ruiz-Gadea P, Medina-Osti L, Trejo-Martínez D, et al. The use of cannabis as an antiepileptic treatment in Mexico: A review, bioethical analysis, discussion and position of the Hospital General de México Epilepsy Clinic. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2016;79:68-78.
45. Detynechki K, Hirsch L. Marijuana use in epilepsy: the myth and the reality. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15:65.
46. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler*. 2004;10:434-441.
47. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T. Randomized controlled trial of cannabis-based medicinal extracts in the treatment of neuropathic pain due to multiple sclerosis. *Ectrimis*. 2003;9:S25.
48. García-Caldentey J. Neuroprotección por cannabinoides en la enfermedad de Huntington: ensayo clínico Fase II, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo y cruzado neuroprotección por cannabinoides en la enfermedad de Huntington [Tesis de doctorado]. España: Universidad de Alcalá; 2013.
49. Fitz Charles MA1, Clauw DJ, Ste-Marie PA, Shir Y. The dilemma of medical marijuana use by rheumatology patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:797-801.
50. Baron EP. Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache: what a long strange trip it's been... *Headache*. 2015;55:885-916.
51. Fine PG, Rosenfeld MJ. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam Maimonides Med J*. 2013;4:e0022.
52. Yunkun D, Lei L, Yuhuai H, Kaiyun F, Jin L. Clinical practice guidelines for management of neuropathic pain. *African Med J*. 2012;102:312-325.
53. Phillips TJ, Cherry CL, Cox S, Marshall SJ, Rice AS. Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2010;5:e14433.
54. Abel EL. Effects of marijuana on the solution of anagrams, memory and appetite. *Nature*. 1971;231:260-261.
55. Machado-Rocha FC, Stéfano SC, De-Cássia-Haiek R, Rosa-Oliveira LM, Da Silveira DX. Therapeutic use of cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008;17:431-443.
56. Ste-Marie PA, Fitzcharles MA, Gamsa A, Ware MA, Shir Y. Association cannabis negative psychosocial parameters in patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1202-1208.
57. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis Medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:50-52.
58. Brunet L, Moodie EE, Rollet K, Cooper C, Walmsley S, Potter M, et al. Marijuana Smoking does not accelerate progression of liver disease in HIV-hepatitis C coinfection: a longitudinal cohort analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;57:663-670.
59. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic Pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain*. 2004;112:299-306.
60. Collado K. Cuestiones de interés en torno a los usos terapéuticos del cannabis. España: Departamento de Farmacología/Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental; 2012.

Anexo 1. Tabla de evidencias y usos terapéuticos de los cannabinoides

Investigador	Cannabinoide	Aplicación clínica	Nivel de evidencia
David J. Rog	Nabiximol	Esclerosis múltiple	2A
García de Yébenes	Nabilona	Enfermedad de Huntington	4
Detyniechi K.	Cannabidiol	Epilepsia	4
Fitz Charles	Nabilona	Dolor lumbar	2B
Wallace	Nabilona	Cefalea	2B
Jonathan S. Berman	Nabilona	Dolor neuropático periférico	2B
Jonathan S. Berman	Nabilona/nabiximol	Dolor neuropático central	2B
Lynch M.Y. Campbell	Cannabis fumando	Neuropatía por VIH	2B
Whiting P.F., Wolff R.F.	Dronabinol	Anorexia por VIH	3B
Ste-Marie	Nabilona	Fibromialgia	2B
George W.	Nabiximol	Artritis reumatoide	2B
Brunet L.	Cannabidiol	Hepatitis C	4
Whiting P.F., Wolff R.F.	Dronabinol	Náusea y vómito posquimioterapia	2B
Whiting P.F., Wolff R.F.	Cannabidiol	Glaucoma	2B
Whiting P.F., Wolff R.F.	Cannabidiol	Depresión/ansiedad	2B

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di-Nisio M, Duffy S, Hernández AV. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2015;313:2456-2473.³⁶

Anexo 2. Sistema GRADE, clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación⁴⁵

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tipo de estudio
A	1A	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados (homogéneos entre sí).
	1B	Ensayos clínicos controlados (con intervalo de confianza estrecho).
B	2A	Revisión sistemática de estudios de cohorte (homogéneos entre sí).
	2B	Estudio individual de cohortes/ECA* individual de baja calidad.
	3A	Revisión sistemática de casos y controles (homogéneos entre sí).
	3B	Estudio individual de casos y controles.
C	4	Series de casos, estudios de cohorte/casos y controles de baja calidad.
D	5	Opiniones de expertos basados en revisión no sistemática de resultados o esquemas fisiopatológicos.

Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. 2a. edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994.
 *ECA: ensayo clínico y aleatorizado.