

El uso terapéutico del cannabis y los cannabinoides

The therapeutic use of cannabis and cannabinoids

João P. Silva^{1,2}, Félix Carvalho^{1,2}

¹ Laboratorio Asociado i4HB - Instituto de Salud y Bioeconomía, Facultad de Farmacia, Universidad de Oporto, 4050-313 Oporto, Portugal

² UCIBIO, Laboratorio de Toxicología, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Farmacia, Universidad de Oporto, 4050-313 Oporto, Portugal.

ORCID Félix Carvalho: <https://orcid.org/0000-0003-3858-3494>

Recibido: 26/07/2022 · Aceptado: 21/10/2022

Cómo citar este artículo/citation: Silva, J. P. y Carvalho, F. (2022). El uso terapéutico del cannabis y los cannabinoides. *Revista Española de Drogodependencias*, 47(4), 103-122. <https://doi.org/10.54108/10031>

Resumen

Los cannabinoides se dirigen principalmente al sistema endocannabinoide (ECS), que surge como un objetivo terapéutico potencialmente interesante debido a su importante papel en la modulación de procesos biológicos clave en todo el organismo. Como tal, los cannabinoides ya se han propuesto como, por ejemplo, antieméticos, agentes antiespásticos, estimulantes del apetito, antiepilépticos, analgésicos, depresores de la presión intraocular o como agentes para controlar los trastornos del movimiento en el síndrome de Tourette.

Aquí revisamos las pruebas de investigación disponibles sobre el uso del cannabis y los cannabinoides para un conjunto de aplicaciones terapéuticas sugeridas, y abordamos algunos de los riesgos a corto y largo plazo que se han correlacionado con el uso de estas sustancias.

Encontramos escasas pruebas científicas que apoyen el uso de productos basados en el cannabis para la mayoría de las aplicaciones sugeridas, así como ninguna necesidad médica no satisfecha que no esté ya abordada por los medicamentos existentes (algunos basados en cannabinoides) en el mercado. En este escenario, los riesgos potenciales asociados al uso crónico de estas sustancias pueden disuadir su uso médico.

Palabras clave

Sistema endocannabinoide; Cannabidiol; Cannabis medicinal; Nabiximoles; Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (THC).

— Correspondencia: _____

João P. Silva, Félix Carvalho

Email: jpmstva@ff.up.pt, felixdc@ff.up.pt



Abstract

Cannabinoids mainly target the endocannabinoid system, which emerges as a potentially interesting therapeutical target due to its major role in modulating key biological processes throughout the body. As such, cannabinoids have already been proposed as, for example, anti-emetics, anti-spasticity agents, appetite stimulants, anti-epileptic, analgesic, depressants of intraocular pressure or as agents to control movement disorders in Tourette syndrome.

Here, we reviewed the research evidence available regarding the use of cannabis and cannabinoids for a set of suggested therapeutical applications, and addressed some of the short- and long-term risks that have been correlated with the use of these substances.

We found scarce scientific evidence supporting the use of cannabis-based products for most of the suggested applications, as well as no unmet medical need that is not already tackled by existing medicines (some cannabinoid-based) in the market. In such a scenario, the potential risks associated with the chronic use of these substances may deter their medical use.

Keywords

Endocannabinoid system; Cannabidiol; Medical cannabis; Nabiximols; Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC)

I. INTRODUCCIÓN

Se ha estimado que cerca de 192 millones de personas consumieron cannabis en 2018, lo que la convierte en la sustancia psicoactiva más consumida en todo el mundo, según el Informe Mundial sobre las Drogas 2021 (UNODC, 2021). Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) son los principales cannabinoides que se encuentran en el cannabis. THC representa su principal elemento psicoactivo, mientras que CBD es un modulador alostérico negativo del receptor cannabinoide tipo I que antagoniza algunos de los efectos del THC y no provoca efectos psicoactivos (Cristino *et al.*, 2020).

El mercado de nuevas sustancias psicoactivas (NSP) también ha sido testigo de consumidores regulares de cannabis que buscan cannabinoides más potentes que se

convierten en cannabinoides sintéticos (CS). Los CS constituyen un grupo químicamente diverso de sustancias que imitan los efectos del THC, aunque con mayor potencia y duración. Cabe destacar que estas sustancias dominaron el mercado de las NSP entre 2009 y 2019, aunque la cantidad de nuevos CS que llegan al mercado cada año ha disminuido durante 2014-2018 (UNODC, 2021). Asimismo, la toxicidad de estos CS es a menudo impredecible y poco entendida, habiéndose asociado cada vez más con intoxicaciones y muertes, en comparación con el cannabis, lo que supone un gran desafío para la salud pública y los responsables políticos (EMCDDA, 2020).

Durante los últimos años se han investigado productos basados en cannabinoides naturales y sintéticos para distintas aplicaciones terapéuticas. Por ejemplo, el dro-



nabinol y la nabilona (análogos sintéticos del THC, comercializados bajo las marcas Marinol® y Cesamet®, respectivamente) se han administrado en contextos clínicos para atenuar las náuseas y los vómitos en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia o como analgésicos complementarios para aliviar el dolor crónico (Davis, 2008; de Vries *et al.*, 2014). Al mismo tiempo, parece haber una menor percepción pública de los riesgos asociados al cannabis y los cannabinoides que, según el Informe Mundial sobre las Drogas más reciente, ha contribuido a un mayor uso no médico en los últimos años, especialmente por parte de adolescentes y adultos jóvenes que buscan efectos psicotrópicos como relajación, sensación de bienestar elevada o desinhibición social. Aunque se sabe que la potencia de los productos del cannabis se ha cuadruplicado en los últimos 25 años, el porcentaje de adolescentes que lo perciben como nocivo ha disminuido en torno al 40 % durante el mismo periodo (UNODC, 2021).

Recientemente, se ha observado que el distanciamiento social relacionado con la pandemia de COVID-19 agrava el uso del cannabis entre sus consumidores en aproximadamente un 20 % (Bartel *et al.*, 2020). Asimismo, los recientes cambios en el estatuto jurídico del cannabis y sus derivados pueden aumentar su uso recreativo y médico (Hall *et al.*, 2019), por lo que ahora es fundamental comprender el equilibrio entre los riesgos y los beneficios del uso terapéutico de los cannabinoides.

Aquí analizamos las pruebas de investigación que subyacen a algunas de las aplicaciones terapéuticas del cannabis y los cannabinoides en debate público y examinamos los riesgos del uso médico de estas sustancias.

2. EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE: UN MODULADOR CLAVE DE LA FUNCIÓN BIOLÓGICA

El sistema endocannabinoide es una compleja red de señalización compuesta por cannabinoides endógenos (p. ej., anandamida, 2-araquidonilglicerol), mediadores tipo endocannabinoides (p. ej., N-acil amidas de cadena larga), enzimas implicadas en la síntesis de endocannabinoides (p. ej., diacilglicerol lipasa alfa, fosfolipasa D específica de la N-acilfosfatidiletanolamina [NAPE]) y degradación (p. ej., monoacilglicerol lipasa, hidrolasa amida de ácidos grasos), receptores cannabinoides (p. ej., CB1, CB2) y otros objetivos cannabinoides, como el receptor α activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR α), receptores acoplados a proteínas G 18 (GPR18), 55 (GPR55) y 119 (GPR119), y el canal receptor de potencial transitorio vaniloide 1 (TRPV1) (Alexandre *et al.*, 2019; Mechoulam *et al.*, 2014). La señalización de los endocannabinoides se superpone con varias otras vías y procesos metabólicos alternativos, lo que afecta a una red más amplia relacionada con los endocannabinoides generalmente denominada endocannabinoidoma, que regula varias funciones biológicas (p. ej., liberación de neurotransmisores, función inmunitaria, modulación del dolor, termorregulación mediada por vasodilatación y metabolismo energético) (Cristino *et al.*, 2020).

Los tres tipos de cannabinoides (es decir, endocannabinoides, cannabinoides naturales y cannabinoides sintéticos) modulan el sistema endocannabinoide principalmente mediante la unión y activación de los receptores cannabinoides clásicos (CBR) de tipos 1 (CB1) y 2 (CB2). Tanto CB1 como CB2, que corresponden a la familia de los recep-



tores acoplados a proteínas G (GPCR), pueden inhibir las vías de la adenilil ciclasa y el monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), aunque se ha demostrado que únicamente CBI modula los canales de calcio y potasio. Cabe destacar que los CBI y CB2 no están exclusivamente presentes en un tipo específico de células o tejidos, sino que más bien están ampliamente distribuidos, a diferentes densidades, en varios órganos y tejidos (Pertwee *et al.*, 2010). La activación de los CBI está principalmente asociada a los efectos psicoactivos de los cannabinoides, prevaleciendo estos receptores principalmente en los terminales presinápticos de las neuronas del hipocampo y del córtex prefrontal, aunque pueden estar presentes en menor densidad en los ganglios basales y zonas postsinápticas (p. ej., neuronas, células de la glía y células cerebrales endoteliales). Los receptores CB2 se encuentran en mayor densidad en las células del sistema inmunitario (p. ej., linfocitos B, mastocitos y macrófagos), por lo que desempeñan un papel muy importante en la modulación inmune. No obstante, los CB2 también pueden encontrarse en el cerebro, principalmente en las microglías y los terminales postsinápticos de las neuronas, así como en otros tejidos periféricos (p. ej., bazo, amígdalas, hígado, pulmón, riñón y tracto gastrointestinal) (Howlett y Abood, 2017). Curiosamente, se ha observado una sobrerregulación de los CB2 en algunas patologías (p. ej., ansiedad, inflamación, epilepsia o adicción), lo que parece indicar su implicación en los trastornos neuropsiquiátricos (Chen *et al.*, 2017).

Dada la plétora de procesos biológicos en los que está implicado el sistema endocannabinoide y la multiplicidad de objetivos que componen la endocannabinoide, la señalización de los endocannabinoides surge como un objetivo terapéutico de interés.

3. LEGISLACIÓN SOBRE EL USO TERAPÉUTICO DEL CANNABIS Y LOS CANNABINOIDES

El cannabis se considera una droga ilícita en los países que firmaron la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes de las Naciones Unidas, aunque el uso del cannabis o de los productos basados en el cannabis como medicamentos para tratar determinadas indicaciones terapéuticas no está previsto en esta convención (EMCDDA, 2018). Desde la década de los 60 se han debatido cambios más permisivos en la legislación relativa al uso médico y no médico del cannabis, basados en la disminución de daño percibido del uso del cannabis en comparación con otras drogas psicoactivas (Room *et al.*, 2010). Este debate se ha renovado en la última década, ya que algunos estados de los EE. UU. y Uruguay legalizaron el suministro y uso del cannabis con fines recreativos en 2012. Sin embargo, las propuestas para legalizar el cannabis han generado la preocupación entre los responsables políticos de otros países de que conlleve un mayor uso del cannabis, con un incremento de sus daños asociados (EMCDDA, 2018).

En 1996, el estado de California (EE. UU.) aprobó el uso del cannabis para tratar náuseas, pérdida de peso, dolor, espasmos musculares y afecciones graves (Conboy, 2000). Esta aprobación fue imitada por más de 30 estados de los EE. UU., aunque con algunas variaciones relativas, por ejemplo, a las afecciones indicadas, el tipo de producto basado en el cannabis permitido o la cantidad de THC o CBD presente (Leung *et al.*, 2018). En 2001, Canadá permitió el uso del cannabis para uso médico en circunstancias excepcionales y, desde 2014, los pacientes



pueden comprar cannabis a fabricantes autorizados siguiendo las recomendaciones de los médicos (Ablin *et al.*, 2016).

Los cannabinoides (p. ej., dronabinol y nabiximoles) médicamente aprobados por agencias reguladoras europeas pueden usarse en algunos países europeos (Hall *et al.*, 2019). Sin embargo, no existe una ley armonizada en la Unión Europea (UE) relativa al uso del cannabis, sino que cada estado miembro es responsable de la respuesta penal y administrativa de tal uso. Por ejemplo, países como Croacia, Portugal, Luxemburgo y Eslovenia han despenalizado el uso y la posesión personal del cannabis (de todos modos, aún pueden confiscarse estas drogas y aplicarse sanciones no penales). Otros países como Austria, Alemania y Polonia han despenalizado el uso del cannabis (EMCDDA, 2018). En la UE, solo los Países Bajos permiten el uso terapéutico de la flor del cannabis. En Israel, los médicos pueden prescribir cannabis para uso médico en situaciones en las que hayan fallado los tratamientos reconocidos (Ablin *et al.*, 2016). En 2019, Portugal también aprobó una legislación similar, permitiendo la prescripción de productos basados en el cannabis en caso de que los tratamientos clásicos con medicamentos autorizados no produjeran los efectos deseados o causaran acontecimientos adversos relevantes (Ministerio de Sanidad de la República Portuguesa, 2019). El mismo decreto-ley define además que las actividades relacionadas con productos basados en el cannabis para uso terapéutico (p. ej., cultivo, producción, comercialización e importación/exportación) precisan de la autorización de la Autoridad Nacional de Medicamentos y Productos Sanitarios (INFARMED, I.P.).

4. APLICACIONES TERAPÉUTICAS PROPUESTAS DEL CANNABIS Y LOS CANNABINOIDES

Se ha propuesto el uso del cannabis y los cannabinoides para tratar algunas afecciones patológicas (p. ej., espasticidad asociada a la esclerosis múltiple, náuseas y vómitos). A continuación analizamos las pruebas de investigación que respaldan dichas aplicaciones, así como la idoneidad del uso de productos basados en el cannabis como alternativa terapéutica en tales casos. En la Tabla I se resumen las pruebas clínicas y el nivel de evidencia en cada caso.

4.1. Espasticidad asociada a la esclerosis múltiple o a lesiones de la médula espinal

La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno autoinmune potencialmente incapacitante del sistema nervioso central (SNC), en el que el sistema inmunitario provoca la destrucción de la mielina, la vaina protectora de las fibras nerviosas del cerebro y la médula espinal (Gao *et al.*, 2018). Entre los diversos síntomas asociados a la EM (p. ej., trastorno cognitivo, alteraciones sensoriales y dolor), la espasticidad es uno de los más frecuentes. Las lesiones relacionadas con la EM en los nervios del cerebro y la médula espinal provocan una interrupción de la comunicación de la señal eléctrica derivada de estas zonas (Fernández, 2014; Fernández *et al.*, 2020). La influencia inhibitoria del tracto corticoespinal es esencial para controlar el equilibrio del arco reflejo de estiramiento que ayuda a mantener el tono muscular (Mukherjee y Chakravarty, 2010). La pérdida de esta in-



hibición debida a una lesión corticoespinal puede inducir así arcos reflejos espinales segmentarios hiperexcitables en las neuronas motoras alfa, provocando la desregulación característica de la espasticidad del control del tono muscular (Centonze, 2014).

En particular, la excitación glutamatérgica disfuncional y/o la inhibición del ácido gamma-aminobutírico (GABA)érgica parecen desempeñar un papel importante en la EM (Gao *et al.*, 2018). Por ejemplo, Mandolesi *et al.* (2015) notificaron la mejora de la transmisión glutamatérgica en un modelo de ratones con EM, que se asoció a una menor expresión y actividad del transportador aminoácido excitatorio I (EAAT1). En otro estudio se determinó que el glutamato disminuía con el tiempo en la sustancia blanca en pacientes con la forma progresiva secundaria de la enfermedad (MacMillan *et al.*, 2016). En varios estudios clínicos también se han observado alteraciones en los niveles de GABA en pacientes con EM. Por ejemplo, se registraron niveles de GABA más altos en regiones sensoriomotoras en la EM remitente-recidivante que en controles sanos (Nantes *et al.*, 2017). No obstante, otros estudios registraron niveles de GABA más bajos en regiones sensoriomotoras y en el hipocampo de pacientes con EM secundaria progresiva (Cawley *et al.*, 2015).

Actualmente no existe cura para la EM ni para la espasticidad asociada a la EM, aunque las terapias de control actuales pueden ayudar a ralentizar la progresión de la enfermedad (Fernández *et al.*, 2020).

Dada su capacidad para reducir la excitotoxicidad del glutamato (Rodríguez-Muñoz *et al.*, 2016), los cannabinoides exógenos se presentan como una alternativa para disminuir la pérdida nerviosa en pacientes con EM. Curiosamente, existen pruebas mode-

radas de que los nabiximoles (una combinación normalizada de cantidades iguales de THC y CBD) pueden utilizarse en el tratamiento de la espasticidad relacionada con la EM. Por ejemplo, se observaron pequeñas mejoras de la espasticidad en pacientes con EM que recibieron nabiximoles, en comparación con placebo (en un total de 6 ensayos clínicos aleatorizados), aunque no se observó significación estadística en la mayoría de ellos (Whiting *et al.*, 2015). Otros estudios han registrado mejoras en los síntomas relacionados con la espasticidad, como incontinencia o dolor, en lugar de en la propia espasticidad (Fernández *et al.*, 2020).

En este sentido, parece razonable que los pacientes con EM reciban tratamiento en primer lugar con terapias convencionales y que los nabiximoles solo se administren en caso de que no respondan a tales terapias estándares. En particular, existe un medicamento comercializado, aprobado por agencias reguladoras (p. ej., FDA), con nabiximoles (Sativex[®], un aerosol que contiene 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD). Cabe destacar que, dado que acaban de cumplirse (en 2021) 10 años de la comercialización de Sativex[®], las compañías farmacéuticas pueden solicitar una autorización para comercializar sus propios medicamentos genéricos del Sativex. En este sentido, el uso de productos basados en el cannabis para tratar la espasticidad asociada a la EM parece ser innecesario y posiblemente contraproducente.

4.2. Náuseas y vómitos en pacientes sometidos a quimioterapia o radioterapia con VIH o hepatitis C

Los fármacos quimioterapéuticos pueden causar náuseas y vómitos como resultado de la activación de los receptores neurotransmisores presentes en el área



postrema del cerebro o en los extremos de los aferentes vagales cercanos a las células enterocromafines del intestino. Estas fibras aferentes envían los estímulos al tronco encefálico, que después procesa el reflejo emético y desencadena señales eferentes a otros órganos que estimulan el vómito (Navari y Aapro, 2016).

Los cannabinoides pueden mostrar una actividad antiemética mediante la activación de los receptores CBI y 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT₃) en el complejo vagal dorsal (CVD), que regula la emesis, especialmente en el área postrema. Concretamente, algunos estudios en modelos animales han mostrado que los cannabinoides pueden controlar la emesis, bien inhibiendo alostéricamente los receptores 5-HT₃ en el CVD o bien activando los receptores CBI presinápticos, lo que posteriormente da lugar a una disminución de la liberación de serotonina en la sinapsis (Taylor *et al.*, 2021).

Asimismo, la liberación de serotonina de las células enterocromafines al tracto gastrointestinal activa los receptores serotoninérgicos en los nervios aferentes primarios vagales. A su vez, estos nervios aferentes transmiten los estímulos al cerebro, que procesa el reflejo emético y envía señales a los órganos y tejidos para inducir el vómito. La activación de CBI en células enterocromafines mediante un agonista de los receptores CBI puede reducir así la liberación de serotonina de estas células, bloqueando la señalización emética (Sharkey *et al.*, 2014).

Un análisis de 28 ensayos clínicos en los que se evaluó la eficacia de los cannabinoides para tratar las náuseas y los vómitos debidos a la quimioterapia no mostró ningún efecto estadísticamente significativo de los cannabinoides frente a comparadores activos (p. ej., proclorperazina, clorpromazina

y domperidona) o placebo. No obstante, el promedio de pacientes que mostraron una respuesta completa a las náuseas y los vómitos fue mayor en las personas tratadas con cannabinoides (dronabinol o nabiximoles) que con placebo (Whiting *et al.*, 2015).

En los EE. UU. y Canadá, la FDA ha aprobado dronabinol (cápsulas de Marinol® y solución oral de Syndros®) y nabilona (Cesamet®) para el tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia en caso de que no se responda a los antieméticos de primera línea (Warr y Hesketh, 2020). Cabe señalar que estos medicamentos solo se recomiendan para adultos, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años, principalmente debido a sus efectos psicoactivos. Asimismo, existen pocos ensayos en los que se comparen estos tratamientos con fármacos antieméticos más nuevos (Whiting *et al.*, 2015). Algunos estudios sobre modelos murinos han parecido indicar que CBD es capaz de controlar la emesis reduciendo la liberación de serotonina a través de la activación indirecta de receptores 5-HT_{1A} a un intervalo de dosis limitado. No obstante, sus autores concluyeron además que CBD es menos efectivo que THC en la disminución de las náuseas y los vómitos (Parker *et al.*, 2011; Russo *et al.*, 2005).

En pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se demostró que los cannabinoides aumentaban el peso y el apetito, pero no disminuían las náuseas y los vómitos (Mücke *et al.*, 2018b). Asimismo, el uso de productos basados en el cannabis en el tratamiento de las náuseas y los vómitos derivados de la medicación para la hepatitis C es escaso y no ha mostrado ninguna significación estadística (Costiniuk *et al.*, 2008).



4.3. Estimulación del apetito en pacientes que reciben cuidados paliativos (p. ej., cáncer o VIH)

Se ha demostrado que la acción hiperfágica del THC está mediada por receptores CBI (Kirkham, 2009). El THC aumenta la actividad de la proteína quinasa activada por 5' adenosina monofosfato (AMPK) en el hipotálamo (al mismo tiempo que inhibe su actividad en el hígado y el tejido adiposo). A su vez, esta enzima fosforila la acetil-CoA-carboxilasa, inhibiendo así la síntesis de ácidos grasos y promoviendo su oxidación. La oxidación de ácidos grasos resulta además en una reducción del almacenamiento de lípidos, lo que a su vez estimula el apetito (Kola *et al.*, 2005). Que nosotros sepamos, existen pocas pruebas que indiquen que los cannabinoides son mejores que el placebo en cuanto al aumento del apetito en pacientes con cáncer sometidos a cuidados paliativos (Mücke *et al.*, 2018a).

También existen pocos indicios que corroboren la estimulación del apetito por parte del THC sintético en personas con VIH/SIDA. De cuatro estudios clínicos en los que se evaluó la estimulación del apetito inducida por dronabinol en pacientes con VIH/SIDA, tres se compararon con placebo y uno con acetato de megestrol. Dronabinol promovió un aumento del peso corporal y mostró pocos indicios de su capacidad para aumentar el apetito, comparado con placebo. Sin embargo, no se halló significación estadística para tal asociación. Asimismo, estos efectos fueron menos evidentes en comparación con el acetato de megestrol (Abrams, 2018; Whiting *et al.*, 2015).

4.4. Dolor crónico

Se ha sugerido que los cannabinoides tienen una acción antinociceptiva principalmente a través de la activación de TRPV1 o de los receptores metabotrópicos GPR18 y GPR55. TRPV1 es un canal catiónico no selectivo activado exógenamente por altas temperaturas o la capsaicina, por ejemplo. Actúa como integrador molecular de respuestas a estímulos térmicos químicos y nocivos, modulando las respuestas nociceptivas. La activación de los canales TRPV1 en las neuronas sensoriales, donde están altamente expresados, desencadena la afluencia de calcio, la liberación de neurotransmisores y la transmisión del dolor o estímulos nocivos (Marrone *et al.*, 2017). La activación parcial de estos receptores ionotrópicos puede no alcanzar los niveles de umbral necesarios para excitar los nociceptores. Como resultado de ello, la despolarización del potencial de membrana de los nociceptores puede provocar la inactivación de los canales iónicos dependientes del voltaje, como TRPV1 (Bennett *et al.*, 2019). Los receptores huérfanos GPR18 y GPR55, que también son objetivo de los cannabinoides, se expresan en los sistemas nociceptivos centrales y periféricos, por lo que aparentemente desempeñan un papel importante en la transmisión sensorial y la integración del dolor, y están implicados en la modulación del dolor agudo y crónico (Guerrero-Alba *et al.*, 2019).

Los datos sobre el potencial analgésico de los cannabinoides siguen siendo ambiguos. Por ejemplo, un estudio reciente pareció señalar al cannabis como tratamiento potencial para la fibromialgia, una enfermedad caracterizada por dolor crónico generalizado (Berger *et al.*, 2020). En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado durante ocho semanas para eva-



luar los efectos del aceite de cannabis rico en THC sobre la fibromialgia, sus autores no observaron diferencias significativas en la puntuación basal del cuestionario de impacto de la fibromialgia (FIQ) entre los grupos tratados con cannabis y con placebo. No obstante, el análisis de los ítems aislados del FIQ mostró una mejora significativa en las puntuaciones «sentirse bien», «dolor», «ir al trabajo» y «fatiga» en el grupo de cannabis en comparación con el de placebo, mientras que el placebo mejoró considerablemente la puntuación de «depresión» después de la intervención (Chaves *et al.*, 2020).

Un metaanálisis reciente examinó los datos de 28 ensayos clínicos en los que se evaluó la acción de nabiximoles, nabilona, dronabinol, aerosol oromucoso de THC, THC fumado o cannabis vaporizado en diferentes afecciones que causaban dolor crónico (p. ej., dolor neuropático, cáncer, neuropatía diabética o fibromialgia). En general, pareció que los cannabinoides mejoraron las puntuaciones de los parámetros relacionados con el dolor, en comparación con placebo, aunque en la mayoría de los casos los datos no alcanzaron significación estadística (Whiting *et al.*, 2015).

4.5. Trastornos del movimiento en el síndrome de Gilles de la Tourette

Solo dos pequeños ensayos clínicos controlados con placebo han evaluado el potencial de los cannabinoides, concretamente cápsulas orales de THC, para mejorar la intensidad de los tics en pacientes con síndrome de Tourette (Muller-Vahl *et al.*, 2002; Muller-Vahl *et al.*, 2003). Sus autores observaron una mejora significativa en la intensidad de los tics en pacientes tratados con THC, en comparación con placebo. No obstante, esta intensidad de los tics solo disminuyó menos de un punto en una escala que oscilaba entre 0

y 6. Asimismo, se notificó que los ensayos tenían un gran riesgo de sesgo (Abrams, 2018). Actualmente se está realizando un ensayo clínico para evaluar la eficacia y la seguridad de los nabiximoles en el tratamiento de los trastornos de tics crónicos (Jakubovski *et al.*, 2020). Por lo tanto, parece razonable permitir que este ensayo clínico finalice antes de determinar la idoneidad de los cannabinoides para esta indicación terapéutica.

4.6. Epilepsia y otros trastornos convulsivos (p. ej., síndromes de Dravet y Lennox-Gastaut)

Se ha notificado que CBD ejerce un efecto inhibitorio general sobre los canales de sodio y calcio que modula el potencial eléctrico de la membrana y, posteriormente, disminuye la hiperactividad neuronal, lo que parece indicar su posible uso en el tratamiento de la epilepsia. Este efecto puede lograrse a través de la desensibilización de los canales TRPV1 o actuando como antagonista de los receptores GPR55. Además, CBD puede bloquear el transporte de nucleótidos mediante el transportador equilibrante de nucleósidos (ENT)1, que disminuye la captación de adenosina y conlleva la acumulación de adenosina en el medio extracelular (de Almeida y Devi, 2020).

Una revisión sistemática del potencial de los cannabinoides para tratar la epilepsia no halló ensayos aleatorizados de alta calidad, por lo que se puede concluir que no había datos suficientes para respaldar o refutar el uso de cannabinoides en la epilepsia (Koppel *et al.*, 2014). No obstante, el uso de productos basados en el cannabis para tratar los trastornos convulsivos parece innecesario, dado que ya existe un medicamento basado en CBD aprobado y comercializado, Epidiolex[®], que ha demostrado reducir la frecuen-



cia de las crisis epilépticas en niños (>2 años de edad) con síndromes de Dravet y Lennox-Gastaut cuando se añade a otros fármacos antiepilépticos (Sekar y Pack, 2019).

4.7. Glaucoma resistente al tratamiento

El glaucoma se ha considerado con frecuencia una indicación potencial para el uso médico del cannabis y los cannabinoides, basándose principalmente en los primeros hallazgos de que el cannabis podría reducir la presión intraocular, que es uno de los principales factores que contribuyen a este trastorno (Green, 1979). Sin embargo, distintas sociedades oftalmológicas no recomiendan el cannabis para el tratamiento del glaucoma. Por ejemplo, basándose en revisiones del National Eye Institute y del Institute of Medicine y las pruebas disponibles, la Complementary Therapy Task Force de la American

Academy of Ophthalmology no encontró evidencia científica que demostrara una mayor disminución de los beneficios y/o riesgos del uso del cannabis en el tratamiento del glaucoma, en comparación con las terapias convencionales. En particular, la acción de los cannabinoides es efímera y suele asociarse al desarrollo de la tolerancia; asimismo, existe una alta incidencia de efectos psicotrópicos y otros acontecimientos adversos no deseados (Complementary Therapy Task Force de la American Academy of Ophthalmology, 2014). Esta recomendación está respaldada por la American Glaucoma Society y por la Canadian Ophthalmological Society.

Cabe destacar que en un pequeño estudio piloto que solo incluía a 6 participantes, con un riesgo poco claro de sesgo, no se hallaron diferencias entre los cannabinoides (p. ej., THC y CBD) en las mediciones de la presión intraocular en pacientes con glaucoma (Tomida *et al.*, 2006).

Tabla 1. Pruebas a partir de ensayos clínicos sobre el uso del cannabis y los cannabinoides para el tratamiento de distintas patologías

Patología	Ensayos	Hallazgos principales	Nivel de evidencia	Referencias
Espasticidad asociada a la esclerosis múltiple	Once estudios que incluían a pacientes con EM tratados con nabiximoles (6), dronabinol (3), nabilona (1), THC/CBD (4, 2 de los cuales también incluían dronabinol), ECP002A (1) y THC fumado (1). Todos los estudios se controlaron con placebo. El riesgo de sesgo fue bajo en 2 estudios, alto en 7 y poco claro en 5.	Se observaron mejoras estadísticamente no significativas en la espasticidad de pacientes con EM a quienes se administró nabiximoles, en comparación con placebo.	Moderado	(Whiting <i>et al.</i> , 2015)
	Estudios observacionales realizados en tres países europeos (Reino Unido, España y Alemania) en los que se evaluaron los efectos de un aerosol oromucoso diario de THC:CBD en pacientes con EM.	Mejoras en los síntomas relacionados con la espasticidad (p. ej., incontinencia o dolor), en lugar de en la propia espasticidad.		(Fernández, 2014)

(Continúa tabla en página siguiente)



Patología	Ensayos	Hallazgos principales	Nivel de evidencia	Referencias
Náuseas y vómitos	<p>28 ensayos clínicos: 14 en los que se evaluaron los efectos de nabilona, 3 de dronabinol, 1 de nabiximoles, 4 de levonandrotrol y 6 de THC. Dos estudios incluían un tratamiento combinado de dronabinol más ondansetrón o proclorperazina.</p> <p>Ocho estudios se compararon con un placebo, 3 de los cuales también incluían un comparador activo.</p> <p>20 estudios solo incluían un comparador activo: proclorperazina (15 estudios), clorpromazina (2 estudios) o domperidona (2 estudios).</p> <p>El riesgo de sesgo fue alto en 23 estudios y poco claro en 5.</p>	<p>En ningún estudio se halló una significación estadística entre los efectos de los cannabinoides y los comparadores activos o el placebo.</p> <p>El promedio de pacientes que mostraron una respuesta completa a las náuseas y los vómitos fue mayor en aquellos tratados con cannabinoides (dronabinol o nabiximoles) que con placebo.</p> <p>En los EE. UU. y Canadá, la FDA ha aprobado dronabinol y nabilona para el tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia en caso de que no se responda a los antieméticos de primera línea.</p>	Bajo-Moderado	(Warr y Hesketh, 2020; Whiting <i>et al.</i> , 2015)
	<p>Metaanálisis de 4 ensayos aleatorizados, controlados, doble ciego o abiertos con un diseño paralelo o cruzado, una duración de ≥ 2 semanas, y ≥ 10 pacientes por grupo de estudio.</p> <p>Los pacientes con VIH/SIDA recibieron tratamiento con dronabinol: tres estudios lo compararon con placebo y uno con acetato de megestrol.</p> <p>Los 4 ensayos presentaron un riesgo moderado de sesgo.</p>	<p>Los cannabinoides no lograron disminuir las náuseas y los vómitos en pacientes con VIH/SIDA.</p>	Bajo	(Mücke <i>et al.</i> , 2018b)
	<p>25 de los 191 pacientes con hepatitis C (13 %) sometidos a tratamiento con interferón-ribavirina iniciaron un tratamiento con cannabinoides orales.</p>	<p>El uso de productos basados en el cannabis en el tratamiento de las náuseas y los vómitos derivados de la medicación para la hepatitis C es escaso y no ha mostrado ninguna significación estadística.</p>	Bajo	(Costiniuk <i>et al.</i> , 2008)
Estimulación del apetito en pacientes que reciben cuidados paliativos	<p>Cuatro estudios clínicos en los que pacientes con VIH/SIDA recibieron tratamiento con dronabinol: tres estudios lo compararon con placebo y uno con acetato de megestrol.</p>	<p>Dronabinol promovió un aumento del peso corporal, aunque mostró pocos indicios (sin significación estadística) de un aumento del apetito, comparado con placebo. Estos efectos fueron menos evidentes en comparación con el acetato de megestrol.</p>	Bajo	(Abrams, 2018)

(Continúa tabla en página siguiente)



Patología	Ensayos	Hallazgos principales	Nivel de evidencia	Referencias
Dolor crónico	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado durante ocho semanas para evaluar los efectos del aceite de cannabis rico en THC sobre la fibromialgia.	No hubo diferencias significativas en la puntuación basal del cuestionario de impacto de la fibromialgia (FIQ) entre los grupos tratados con cannabis y con placebo. El análisis de los ítems aislados del FIQ mostró una mejora significativa en las puntuaciones «sentirse bien», «dolor», «ir al trabajo» y «fatiga» en el grupo de cannabis en comparación con el de placebo, mientras que el placebo mejoró considerablemente la puntuación de «depresión».	Bajo-Moderado	(Chaves <i>et al.</i> , 2020).
	28 estudios en los que se evaluaron los efectos de nabiximoles (13), THC (4), nabilona (5), aerosol oromucoso de THC (3), dronabinol (2), cannabis vaporizado (1), cápsulas de ácido hialurónico (1) y THC oral (1). Todos los estudios se compararon con placebo, salvo uno que comparó la nabilona con la amitriptilina. El riesgo de sesgo fue bajo en 2 estudios, poco claro en 9 y alto en 17.	En general, los cannabinoides parecieron mejorar las puntuaciones de los parámetros relacionados con el dolor, en comparación con placebo, aunque en la mayoría de los casos no alcanzaron significación estadística.	Bajo	(Whiting <i>et al.</i> , 2015)
Síndrome de Tourette	Dos pequeños ensayos clínicos controlados con placebo evaluaron el potencial de los cannabinoides, concretamente cápsulas orales de THC, para mejorar la intensidad de los tics en pacientes con síndrome de Tourette. El riesgo de sesgo fue alto en ambos estudios.	La intensidad de los tics solo mejoró ligera (aunque considerablemente) en pacientes tratados con THC, comparado con placebo.	Bajo	(Muller-Vahl <i>et al.</i> , 2002; Muller-Vahl <i>et al.</i> , 2003)
	Ensayo clínico en curso para evaluar la eficacia y la seguridad de los nabiximoles en el tratamiento de los trastornos de tics crónicos.	No se dispone de datos hasta la fecha.	---	(Jakubovski <i>et al.</i> , 2020).
Epilepsia y trastornos convulsivos		No existe ningún ensayo clínico aleatorizado de alta calidad en el que se hayan evaluado los efectos del uso de cannabinoides en la epilepsia.	Bajo	(Koppel <i>et al.</i> , 2014)
		Existe un medicamento basado en CBD aprobado y comercializado, Epidiolex®. Epidiolex ha demostrado reducir la frecuencia de las crisis epilépticas en niños con síndromes de Dravet y Lennox-Gastaut, cuando se añade a otros fármacos antiepilépticos.	Moderado	(Sekar y Pack, 2019)

(Continúa tabla en página siguiente)



Patología	Ensayos	Hallazgos principales	Nivel de evidencia	Referencias
Glaucoma		La American Academy of Ophthalmology, la American Glaucoma Society y la Canadian Ophthalmological Society no recomiendan el uso del cannabis ni los cannabinoides para el tratamiento del glaucoma.	Ninguno-muy bajo	(Complementary Therapy Task Force de la American Academy of Ophthalmology, 2014)
	Pequeño estudio piloto que solo incluía a 6 participantes. El riesgo de sesgo fue poco claro.	No se hallaron diferencias significativas entre los cannabinoides (p. ej., THC y CBD) en las mediciones de la presión intraocular en pacientes con glaucoma.		(Tomida <i>et al.</i> , 2006)

5. RIESGOS ASOCIADOS AL CANNABIS Y LOS CANNABINOIDES

El uso de los cannabinoides se ha correlacionado con una plétora de efectos adversos agudos y crónicos en los sistemas neurológico (p. ej., trastorno cognitivo y de la coordinación motriz, alucinaciones y paranoia), cardiovascular (p. ej., taquicardia, dolor torácico e ictus), respiratorio (p. ej., depresión respiratoria), renal (p. ej., lesión renal aguda) o gastrointestinal (p. ej., náuseas y vómitos) (Cohen y Weinstein, 2018; Pasman *et al.*, 2018). En particular, durante las últimas décadas, se han debatido los riesgos del uso de los cannabinoides en la salud mental, concretamente la asociación del uso de los cannabinoides con la aparición de trastornos psicóticos. Un estudio reciente mostró que el cannabis duplicaba el riesgo de inducir trastornos psicóticos en personas vulnerables (Ortiz-Medina *et al.*, 2018). Asimismo, un ensayo clínico reciente concluyó que los consumidores regulares de cannabis tenían un riesgo 3,2 veces mayor de desarrollar trastornos neuropsiquiátricos que las personas que nunca habían consumido cannabis (Di Forti *et al.*, 2019). Los mecanismos

subyacentes de esta asociación más aceptados incluyen: una susceptibilidad genética a la psicosis inducida por cannabinoides, ya que en varios estudios se ha observado que los cannabinoides afectan a la expresión de los genes que suelen encontrarse desregulados en los trastornos psicóticos (Guenewig *et al.*, 2018; Morgan *et al.*, 2016); la alteración mediada por cannabinoides de la señalización de neurotransmisores principales (p. ej., dopamina, glutamato, GABA y serotonina) (Modinos *et al.*, 2018; Zou y Kumar, 2018); y la desregulación de la neurogénesis (Alexandre *et al.*, 2019; Renard *et al.*, 2018). Cabe destacar que el impacto del uso de los cannabinoides en el desarrollo neurológico representa un problema muy importante, considerando que los adolescentes y adultos jóvenes (incluidas las mujeres embarazadas o con posibilidad de quedarse embarazadas) se encuentran entre los consumidores de cannabinoides más frecuentes y que el cerebro en desarrollo es especialmente vulnerable a los efectos provocados por los cannabinoides, dado el importante papel que desempeña el sistema endocannabinoide (ECS) en la regulación de la neurogénesis (Alexandre *et al.*, 2019; Malheiro *et al.*, 2021).



Asimismo, se ha notificado que el uso prenatal y adolescente del cannabis y los cannabinoides fomenta cambios epigenéticos, como metilaciones del ADN o modificaciones de la histona que, en última instancia, también pueden afectar a la neurogénesis (Gomes *et al.*, 2020; Szutorisz y Hurd, 2018). Por ejemplo, la exposición de ratas hembra adolescentes al THC indujo modificaciones de la histona con un impacto en la expresión de los genes relacionados con la plasticidad sináptica que desempeñan un papel fundamental en la función cognitiva (Gomes *et al.*, 2020; Szutorisz y Hurd, 2016). Curiosamente, se ha demostrado que las crías de los animales que recibieron cannabinoides desarrollan un comportamiento de búsqueda de drogas durante la edad adulta (DiNieri *et al.*, 2011). Es más, también se ha notificado que estas sustancias inducen una serie de cambios neurobiológicos que coinciden con el desarrollo de un trastorno por uso del cannabis, que en la mayoría de los casos adopta la forma de adicción (Hasin *et al.*, 2015; Zehra *et al.*, 2018).

6. CONCLUSIONES

El debate sobre las posibles aplicaciones terapéuticas del cannabis y los cannabinoides ha resurgido en los últimos años, principalmente debido a los recientes cambios en el estatuto jurídico de algunos países. No obstante, tal y como hemos demostrado, todavía existen escasas pruebas científicas que respalden la mayoría de tales aplicaciones y, en los casos en que haya pruebas suficientes, ya existen medicamentos basados en el cannabis aprobados y comercializados (p. ej., nabiximoles o CBD). En este sentido, parece que no existe ninguna necesidad no cubierta que

pueda justificar de otro modo el uso médico de los productos basados en el cannabis. Curiosamente, se ha observado que los efectos adversos de los productos basados en el cannabis y los cannabinoides terapéuticos consumidos durante cortos periodos de tiempo son similares a los de los medicamentos utilizados con frecuencia. Sin embargo, existen pocos datos sobre los perfiles toxicológicos de los productos del cannabis vendidos en dispensarios médicos (concretamente en los EE. UU. y Canadá) que pueden consumirse durante periodos más largos (Hall *et al.*, 2019). Asimismo, el uso crónico de estas sustancias podría interferir en procesos biológicos importantes (p. ej., neurogénesis) o inducir cambios epigenéticos que, en última instancia, podrían provocar la aparición de trastornos neuropsiquiátricos o desarrollar una adicción.

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto fue financiado por FEDER – Fondo Europeo de Desarrollo Regional a través del COMPETE 2020 – Programa Operacional de Competitividad e Internacionalización (POCI) y por fondos portugueses a través de la FCT – *Fundação para a Ciência e a Tecnologia*, I. P. en el marco de los proyectos POCI-01-0145-FEDER-029584 (NeuroSCANN); UIDP/04378/2021 y UIDB/04378/2021 de la Unidad de Investigación en Biociencias Moleculares Aplicadas (UCIBIO); y LA/P/0140/2021 del Laboratorio Asociado (i4HB) - Instituto de Salud y Bioeconomía.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ablin, J., Ste-Marie, P. A., Schäfer, M., Häuser, W. y Fitzcharles, M. A. (2016). Medical use of cannabis products. *Der Schmerz*, 30(1), 3-13. <https://doi.org/10.1007/s00482-015-0083-4>
- Abrams, D. I. (2018). The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *European journal of internal medicine*, 49, 7-11. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.003>
- Alexandre, J., Carmo, H., Carvalho, F. y Silva, J. P. (2020). Synthetic cannabinoids and their impact on neurodevelopmental processes. *Addiction biology*, 25(2), e12824. <https://doi.org/10.1111/adb.12824>
- Bartel, S. J., Sherry, S. B. y Stewart, S. H. (2020). Self-isolation: A significant contributor to cannabis use during the COVID-19 pandemic. *Substance Abuse*, 41(4), 409-412. <https://doi.org/10.1080/08897077.2020.1823550>
- Bennett, D. L., Clark, A. J., Huang, J., Waxman, S. G. y Dib-Hajj, S. D. (2019). The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. *Physiological reviews*, 99(2), 1079-1151. <https://doi.org/10.1152/physrev.00052.2017>
- Berger, A. A., Keefe, J., Winnick, A., Gilbert, E., Eskander, J. P., Yazdi, C., ... y Urts, I. (2020). Cannabis and cannabidiol (CBD) for the treatment of fibromyalgia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 34(3), 617-631. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.08.010>
- Cawley, N., Solanky, B. S., Muhlert, N., Tur, C., Edden, R. A., Wheeler-Kingshott, C. A., ... y Ciccarelli, O. (2015). Reduced gamma-aminobutyric acid concentration is associated with physical disability in progressive multiple sclerosis. *Brain*, 138(9), 2584-2595. <https://doi.org/10.1093/brain/aww209>
- Centonze, D. (2014). Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: Multiple sclerosis spasticity nervous pathways. *Eur Neurol.*, 72 (Suppl. 1), 6-8. <https://doi.org/10.1159/000367615>
- Chaves, C., Bittencourt, P. C. T. y Pelegrini, A. (2020). Ingestion of a THC-rich cannabis oil in people with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain Medicine*, 21(10), 2212-2218. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa303>
- Chen, D. J., Gao, M., Gao, F. F., Su, Q. X. y Wu, J. (2017). Brain cannabinoid receptor 2: expression, function and modulation. *Acta Pharmacologica Sinica*, 38(3), 312-316. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.149>
- Cohen, K. y Weinstein, A. M. (2018). Synthetic and non-synthetic cannabinoid drugs and their adverse effects-a review from public health prospective. *Frontiers in public health*, 6, 162. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00162>
- Conboy, J. R. (2000). Smoke screen: America's drug policy and medical marijuana. *Food & Drug Lj*, 55, 601. <http://www.jstor.org/stable/26660195>
- Complementary Therapy Task Force of the American Academy of Ophthalmology (2014). Marijuana in the Treatment of Glaucoma CTA - 2014.
- Costiniuk, C. T., Mills, E. y Cooper, C. L. (2008). Evaluation of oral cannabinoid-containing medications for the management of interferon and ribavirin-induced anorexia, nausea and weight loss in



- patients treated for chronic hepatitis C virus. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 22(4), 376-380. <https://doi.org/10.1155/2008/725702>
- Cristino, L., Bisogno, T. y Di Marzo, V. (2020). Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 16(1), 9-29. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>
- Davis, M.P. (2008). Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain. *Expert Opin Investig Drugs*, 17(1), 85-95. <https://doi.org/10.1517/13543784.17.1.85>
- de Almeida, D. L. y Devi, L. A. (2020). Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacology research & perspectives*, 8(6), e00682. <https://doi.org/10.1002/prp2.682>
- de Vries, M., van Rijckevorsel, D. C., Wilder-Smith, O. H. y van Goor, H. (2014). Dronabinol and chronic pain: importance of mechanistic considerations. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 15(11), 1525-1534. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.918102>
- Di Forti, M., Quattrone, D., Freeman, T. P., Tripoli, G., Gayer-Anderson, C., Quigley, H., ... y van der Ven, E. (2019). The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *The Lancet Psychiatry*, 6(5), 427-436. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30048-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30048-3)
- DiNieri, J. A., Wang, X., Szutorisz, H., Spano, S. M., Kaur, J., Casaccia, P., ... y Hurd, Y. L. (2011). Maternal cannabis use alters ventral striatal dopamine D2 gene regulation in the offspring. *Biological psychiatry*, 70(8), 763-769. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.027>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA] (2018). *Cannabis legislation in Europe: an overview*. Publications Office of the European Union.
- Fernández, O. (2014). Advances in the management of MS spasticity: Recent observational studies. *Eur Neurol.*, 72(Suppl. 1), 12-14. <https://doi.org/10.1159/000367618>
- Fernández, Ó., Costa-Frossard, L., Martínez-Ginés, M., Montero, P., Prieto, J. M. y Ramió, L. (2020). The broad concept of "Spasticity-Plus Syndrome" in multiple sclerosis: a possible new concept in the management of multiple sclerosis symptoms. *Frontiers in Neurology*, 11, 152. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00152>
- Gao, F., Yin, X., Edden, R. A., Evans, A. C., Xu, J., Cao, G., ... y Wang, G. (2018). Altered hippocampal GABA and glutamate levels and uncoupling from functional connectivity in multiple sclerosis. *Hippocampus*, 28(11), 813-823. <https://doi.org/10.1002/hipo.23001>
- Gomes, T. M., da Silva, D. D., Carmo, H., Carvalho, F. y Silva, J. P. (2020). Epigenetics and the endocannabinoid system signaling: An intricate interplay modulating neurodevelopment. *Pharmacological Research*, 162, 105237. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105237>
- Green, K. (1979). Marihuana in Ophthalmology-past, present and future. *Ann Ophthalmol.*, 11(2), 203-205.
- Guennewig, B., Bitar, M., Obiorah, I., Hanks, J., O'Brien, E. A., Kaczorowski, D. C., ... y Barry, G. (2018). THC exposure of human iPSC neurons impacts genes associated with neuropsychiatric disorders. *Translational psychiatry*, 8(1), 1-9.



- <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0137-3>
- Guerrero-Alba, R., Barragán-Iglesias, P., González-Hernández, A., Valdez-Morales, E. E., Granados-Soto, V., Condés-Lara, M., ... y Marichal-Cancino, B. A. (2019). Some prospective alternatives for treating pain: the endocannabinoid system and its putative receptors GPR18 and GPR55. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1496. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01496>
- Hall, W., Stjepanović, D., Caulkins, J., Lynskey, M., Leung, J., Campbell, G. y Degehardt, L. (2019). Public health implications of legalising the production and sale of cannabis for medicinal and recreational use. *The Lancet*, 394(10208), 1580-1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31789-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31789-1)
- Hasin, D. S., Saha, T. D., Kerridge, B. T., Goldstein, R. B., Chou, S. P., Zhang, H., ... y Grant, B. F. (2015). Prevalence of marijuana use disorders in the United States between 2001-2002 and 2012-2013. *JAMA psychiatry*, 72(12), 1235-1242. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1858>
- Howlett, A. C. y Abood, M. E. (2017). CB1 and CB2 receptor pharmacology. *Advances in Pharmacology*, 80, 169-206. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.007>
- Jakubovski, E., Pisarenko, A., Fremer, C., Haas, M., May, M., Schumacher, C., ... y Müller-Vahl, K. (2020). The CANNATICS study protocol: a randomized multi-center double-blind placebo controlled trial to demonstrate the efficacy and safety of nabiximols in the treatment of adults with chronic tic disorders. *Frontiers in psychiatry*, 11, 575826. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.575826>
- Kirkham, T. C. (2009). Cannabinoids and appetite: food craving and food pleasure. *International Review of Psychiatry*, 21(2), 163-171. <https://doi.org/10.1080/09540260902782810>
- Kola, B., Hubina, E., Tucci, S. A., Kirkham, T. C., Garcia, E. A., Mitchell, S. E., ... y Korbonits, M. (2005). Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *Journal of Biological Chemistry*, 280(26), 25196-25201. <https://doi.org/10.1074/jbc.C500175200>
- Koppel, B. S., Brust, J. C., Fife, T., Bronstein, J., Youssof, S., Gronseth, G. y Gloss, D. (2014). Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 82(17), 1556-1563. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000363>
- Leung, J., Chiu, C. Y. V., Stjepanović, D. y Hall, W. (2018). Has the legalisation of medical and recreational cannabis use in the USA affected the prevalence of cannabis use and cannabis use disorders? *Current Addiction Reports*, 5(4), 403-417. <https://doi.org/10.1007/s40429-018-0224-9>
- MacMillan, E. L., Tam, R., Zhao, Y., Vavasour, I. M., Li, D. K. B., Oger, J., ... y Traboulsee, A. L. (2016). Progressive multiple sclerosis exhibits decreasing glutamate and glutamine over two years. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(1), 112-116. <https://doi.org/10.1177/1352458515586086>
- Malheiro, R., Gomes, T., Carmo, H., Carvalho, F. y Silva, J. (2021). Chapter 47: Cannabinoids and psychosis: current challenges of mechanistic toxicology. En A.M. Tsatsakis, G. Tsatsakis and V.E. Kar-



- zi (Eds.), *Toxicological risk assessment and multi-system health impacts from exposure*. Academic Press, Elsevier Inc. ISBN: 9780323852159.
- Mandolesi, G., Gentile, A., Musella, A. y Centonze, D. (2015). II-1 β dependent cerebellar synaptopathy in a mouse model of multiple sclerosis. *The Cerebellum*, 14(1), 19-22. <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0613-0>
- Marrone, M. C., Morabito, A., Giustizieri, M., Chiurchiù, V., Leuti, A., Mattioli, M., ... y Marinelli, S. (2017). TRPV1 channels are critical brain inflammation detectors and neuropathic pain biomarkers in mice. *Nature communications*, 8(1), 1-18. <https://doi.org/10.1038/ncomms15292>
- Mechoulam, R., Hanuš, L. O., Pertwee, R. y Howlett, A. C. (2014). Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(11), 757-764. <https://doi.org/10.1038/nrn3811>
- Ministry of Health of the Portuguese Republic (2019). Decree-Law nr 8/2019 of 15 January 2019. Portugal.
- Modinos, G., Şimşek, F., Horder, J., Bossong, M., Bonoldi, I., Azis, M., ... y McGuire, P. (2018). Cortical GABA in subjects at ultra-high risk of psychosis: relationship to negative prodromal symptoms. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(2), 114-119. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx076>
- Morgan, C. J., Freeman, T. P., Powell, J. C. H. V. y Curran, H. (2016). AKT1 genotype moderates the acute psychotomimetic effects of naturalistically smoked cannabis in young cannabis smokers. *Translational psychiatry*, 6(2), e738-e738. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.219>
- Mücke, M., Phillips, T., Radbruch, L., Petzke, F. y Häuser, W. (2018). Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane database of systematic reviews*, (3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2>
- Mücke, M., Weier, M., Carter, C., Copeland, J., Degenhardt, L., Cuhls, H., ... y Conrad, R. (2018). Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 9(2), 220-234. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12273>
- Mukherjee, A. y Chakravarty, A. (2010). Spasticity mechanisms—for the clinician. *Frontiers in neurology*, 1, 149. <https://doi.org/10.3389/fneur.2010.00149>
- Müller-Vahl, K. R., Schneider, U., Koblenz, A., Jöbges, M., Kolbe, H., Daldrup, T. y Emrich, H. M. (2002). Treatment of Tourette's syndrome with Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry*, 35(02), 57-61. <https://doi.org/10.1055/s-2002-25028>
- Müller-Vahl, K. R., Schneider, U., Prevedel, H., Theloe, K., Kolbe, H., Emrich, H. M. y Daldrup, T. (2003). Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(4), 4111. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0417>
- Nantes, J. C., Proulx, S., Zhong, J., Holmes, S. A., Narayanan, S., Brown, R. A., ... y Koski, L. (2017). GABA and glutamate levels correlate with MTR and clinical disability: Insights from multiple sclerosis. *Neuroimage*, 157, 705-715. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.033>



- Navari, R. M. y Aapro, M. (2016). Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *New England Journal of Medicine*, 374(14), 1356-1367. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1515442>
- Ortiz-Medina, M. B., Perea, M., Torales, J., Ventriglio, A., Vitrani, G., Aguilar, L. y Roncero, C. (2018). Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *International Journal of Social Psychiatry*, 64(7), 690-704. <https://doi.org/10.1177/0020764018801690>
- Parker, L. A., Rock, E. M. y Limebeer, C. L. (2011). Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *British journal of pharmacology*, 163(7), 1411-1422. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01176.x>
- Pasman, J. A., Verweij, K. J., Gerring, Z., Stringer, S., Sanchez-Roige, S., Treur, J. L., ... y Vink, J. M. (2018). GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal effect of schizophrenia liability. *Nature neuroscience*, 21(9), 1161-1170. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0206-1>
- Pertwee, R. G., Howlett, A. C., Abood, M. E., Alexander, S. P. H., Di Marzo, V., Elphick, M. R., ... y Ross, R. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacological reviews*, 62(4), 588-631. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003004>
- Renard, J., Rushlow, W. J. y Laviolette, S. R. (2018). Effects of adolescent THC exposure on the prefrontal GABAergic system: implications for schizophrenia-related psychopathology. *Frontiers in psychiatry*, 9, 281. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00281>
- Rodríguez-Muñoz, M., Sánchez-Blázquez, P., Merlos, M. y Garzón-Niño, J. (2016). Endocannabinoid control of glutamate NMDA receptors: the therapeutic potential and consequences of dysfunction. *Oncotarget*, 7(34), 55840. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10095>
- Room, R., Fischer, B., Hall, W., Lenton, S. y Reuter, P. (2010). Cannabis policy: Moving beyond stalemate. Oxford University Press. New York, U.S.A.
- Russo, E. B., Burnett, A., Hall, B. y Parker, K. K. (2005). Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochemical research*, 30(8), 1037-1043. <https://doi.org/10.1007/s11064-005-6978-1>
- Sekar, K. y Pack, A. (2019). Epidiolex as adjunct therapy for treatment of refractory epilepsy: a comprehensive review with a focus on adverse effects. *F1000 Res.*, 8, 234. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16515.1>
- Sharkey, K. A., Darmani, N. A. y Parker, L. A. (2014). Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *European Journal of Pharmacology*, 722, 134-146. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.09.068>
- Szutorisz, H. y Hurd, Y. L. (2016). Epigenetic effects of cannabis exposure. *Biological psychiatry*, 79(7), 586-594. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.09.014>
- Szutorisz, H. y Hurd, Y. L. (2018). High times for cannabis: Epigenetic imprint and its legacy on brain and behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 85, 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.011>



- Taylor, B.N., Mueller, M. y Sauls, R.S. (2021). Cannabinoid Antiemetic Therapy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing: 2022 Jan.
- Tomida, I., Azuara-Blanco, A., House, H., Flint, M., Pertwee, R. G. y Robson, P. J. (2006). Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *Journal of glaucoma*, 15(5), 349-353. <https://doi.org/10.1097/01.jig.0000212260.04488.60>
- United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC] (2021). *World Drug Report 2021*. United Nations Publications.
- Warr, D. y Hesketh, P. (2020). Cannabinoids as antiemetics: Everything that's old is new again. *Annals of Oncology*, 31(11), 1425-1426. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2104>
- Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., ... y Kleijnen, J. (2015). Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 313(24), 2456-2473. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>
- Zehra, A., Burns, J., Liu, C. K., Manza, P., Wiers, C. E., Volkow, N. D. y Wang, G. J. (2018). Cannabis addiction and the brain: a review. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 13(4), 438-452. <https://doi.org/10.1007/s11481-018-9782-9>
- Zou, S. y Kumar, U. (2018). Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 833. <https://doi.org/10.3390/ijms19030833e>