

# Cannabis y cannabinoides: Uso Clínico Y Perspectivas

---

Dr. Jesús L. Chirinos Cáceres<sup>3</sup>

## RESUMEN

Luego que se diera la ley 30681 en el 2017, se realizaron una serie de eventos dirigidos a establecer el uso del cannabis medicinal, lo que llevó a hacer una serie de revisiones. En este artículo incidimos en una revisión científica del uso del cannabis medicinal con evidencia sólida para poder utilizarla en pacientes que lo requieran bajo los principios de aliviar el dolor y no hacer daño. Se encontró evidencia concluyente de tener efecto terapéutico en dolor crónico en adultos, como antiemético en la quimioterapia, mejorar los síntomas de espasticidad en esclerosis múltiple, disminuir la frecuencia de convulsiones en el síndrome Dravet y Lennox-Gastaut, y sus eventos adversos son diarrea, vómitos, fatiga, pirexia, somnolencia, y alteración en la función hepática. Se recomienda hacer una mayor investigación en los casos en que la evidencia es moderada. También se requiere revisar los aspectos político-legales, así como la capacitación a los médicos en la prescripción, mediante guías, así como los aspectos éticos, y realizar campañas comunitarias para el conocimiento de la población sobre el uso del cannabis medicinal, disminuyendo los aspectos psicosociales y emocionales.

**Palabras clave:** Cannabis medicinal, THC, CBD, cannabinoides

## ABSTRACT

After law 30681 was given in 2017, a series of events were held aimed at establishing the use of medical cannabis, which led to a series of reviews. In this article we focus on a scientific review of the therapeutic use of cannabis with strong evidence to be able to use it in patients who require it under the principles of relieving pain and not harming. Conclusive evidence was found to have therapeutic effect on chronic pain in adults, such as antiemetic in chemotherapy, improve spasticity symptoms in multiple sclerosis, decrease the frequency of seizures in Dravet and Lennox-Gastaut syndrome, and their adverse events in these cases are diarrhea, vomiting, fatigue, pyrexia, drowsiness, and impaired liver function. Further investigation is recommended in cases where the evidence is moderate. It is also necessary to review the political-legal aspects, as well as training doctors in the prescription, through guides, as well as ethical aspects, and carry out community campaigns for the population's knowledge about the use of medical cannabis, reducing aspects psychosocial and emotional.

**keywords:** Cannabis medicinal, THC, CBD, cannabinoids,

---

<sup>3</sup> Médico Cirujano, Doctor en Medicina y Salud Pública, Profesor Principal Universidad Peruana Cayetano Heredia. Decano de la Facultad Integrada de Educación Psicología y Salud Pública, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Académico Asociado, Academia Nacional de Medicina.

## Introducción

De acuerdo a un informe de expertos de las Academias Nacionales de Ciencia, Ingeniería y Medicina (NASEM) de los Estados Unidos de Norte América (EEUU), en las últimas décadas ha habido una apertura en el uso médico y recreativo de la marihuana en varios países, y se señala que en EEUU <sup>(1,2)</sup>, en las últimas 2 décadas, los cambios en la política sobre cannabis han sido importantes. Tanto es así que 31 estados y el Distrito de Columbia, Guam y Puerto Rico han legalizado el uso médico del cannabis, y 8 de éstos con el Distrito de Columbia han legalizado, también, su uso recreativo, lo que ha incrementado y variado su patrón de consumo de 6.2 a 8.3% de consumidores en un rango de edad de 12 años a más.

Así mismo, mencionan que este incremento de consumo, todavía no produce evidencia clara de sus efectos a corto y largo plazo sobre la salud de los consumidores (daños y beneficios). Se requiere más investigación básica, clínica y poblacional, sobre todo en poblaciones vulnerables en general.

A pesar de la gran cantidad de estudios sobre consumo de cannabis en todas sus formas <sup>(3,4,5,6)</sup>, sus conclusiones no llegan adecuadamente a los hacedores de políticas, a los proveedores de servicios de salud, a los funcionarios públicos de salud u otras partes interesadas que pueden solicitar poner el tema en agenda y se formulen políticas, normas, procedimientos o leyes relacionadas con el consumo de cannabis y en otros lugares del mundo esto es a medias o, simplemente ni se piensa o investiga.

Se conoce que el uso de tabaco y alcohol conlleva un riesgo importante, en el caso del consumo de cannabis no hay normas aceptadas para su uso seguro o las dosis adecuadas disponibles para ayudar a las personas a tomar decisiones sobre en qué caso, cuándo y cómo usar el cannabis de manera terapéutica y con seguridad <sup>(7,8)</sup>.

Además, la investigación sobre el impacto del consumo terapéutico del cannabis en ciertas personas se enfrenta a retos importantes como políticas, normas y leyes que restringen el uso de productos del cannabis (por ejemplo, su condición de estar en la Lista 1 de productos controlados); la limitada o no disponibilidad de fondos para la investigación; así como la no obtención del cannabis en la cantidad, la calidad o el tipo de producto necesario para ser utilizados en investigación.

Con este panorama y de acuerdo a su complejidad, es necesario pensar en la conformación de un equipo de expertos de las Academias Nacionales de Ciencias, Medicina, de sociedades científicas y sociedad civil, así como de universidades para revisar la utilidad terapéutica o no del cannabis y presentar propuestas para normar y realizar investigación integral (toxicológica, básica, clínica, epidemiológica, aplicada y de salud pública) sobre los efectos en salud del consumo de cannabis.

## Aspectos históricos y biológicos <sup>(1)</sup>

Cannabis sativa es una de las plantas más antiguas del mundo <sup>(9)</sup>. En el siglo XIX se describieron propiedades medicinales después de su ingreso a Europa <sup>(10)</sup>, así, un médico irlandés fue el primero en indicar el cannabis como tratamiento para el tétanos y otras enfermedades convulsivas <sup>(11)</sup>. Por la misma época, un médico francés usó preparados de cannabis para tratar trastornos mentales <sup>(12)</sup>.

En 1851, el cannabis fue incluido en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) <sup>(13)</sup>. En las siguientes revisiones se describieron en detalle cómo preparar extractos y tinturas de cannabis para indicarlos como analgésico, hipnótico y anticonvulsivo <sup>(9)</sup>. Sin embargo, en 1937 se dio la prohibición federal de la droga con la Ley de Impuestos de Marihuana y en 1942 el American Medical Association eliminó el cannabis de la 12ª edición de la Farmacopea de los Estados Unidos <sup>(14)</sup>.

## La planta de cannabis

Pertenece al género Cannabis, familia Cannabaceae, orden Urticales <sup>(15)</sup>. Hay un debate en curso sobre la diferenciación taxonómica dentro del género Cannabis <sup>(16)</sup>. Se proponen dos especies, de acuerdo a las variaciones genéticas, sin embargo, otros investigadores proponen como especie única Cannabis sativa con variaciones en subespecies y variedades <sup>(19)</sup>.

En la actualidad, se tienen más de 104 cannabinoides <sup>(20)</sup>, además de otros compuestos como terpenoides, flavonoides, compuestos nitrogenados y moléculas de la planta más comunes <sup>(21)</sup>. Entre éstas, la delta 9 THC ha sido la más estudiada por sus efectos de intoxicación en los usuarios de cannabis al actuar como agonista parcial de los receptores cannabinoides tipo 1 (CB1) <sup>(22)</sup>.

## Contexto <sup>(1)</sup>

En las últimas décadas, el Instituto de Medicina (IOM) publicó varios informes sobre los efectos de la marihuana; sobresaliendo el de Marihuana y Salud, publicado en 1982 <sup>(23)</sup>, y el de Marihuana y Medicina: Evaluación de la base científica en 1999 <sup>(14)</sup>.

Luego, ha habido un incremento importante de la literatura científica sobre el uso de cannabis y sus conclusiones y recomendaciones han servido como guía, aparentemente, para un informe más completo preparado por el comité de NASEM 2017 <sup>(1)</sup>, que se basa en una búsqueda bibliográfica exhaustiva (Medline, Embase, la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas y PsycINFO) con más de 24,000 resúmenes potencialmente relevantes; sin embargo luego de una exclusión específica, se tuvo más de 10,000 resúmenes, priorizándose las revisiones sistemáticas publicadas desde el 2011 e investigaciones de alta calidad en varios grupos de salud. También revisó todas las investigaciones primarias relevantes de enero 1999 al agosto 2016, utilizando los estándares de la Evaluación Cochrane de Calidad o la escala Newcastle-Ottawa-Ontario como guías.

## TÓPICOS EN SALUD SELECCIONADOS PRIORITARIAMENTE <sup>(1)</sup>

### Efectos terapéuticos en:

- Dolor crónico; cáncer, náuseas / vómitos inducidos por la quimioterapia; pérdida de apetito y peso; síndrome del intestino irritable;
- Epilepsia; espasticidad en esclerosis múltiple; Síndrome de Tourette; esclerosis lateral amiotrófica; Enfermedad de Huntington; Enfermedad de Parkinson; distonía; Enfermedad o demencia de Alzheimer; glaucoma; lesión traumática cerebral / médula espinal; adicción; ansiedad; depresión; trastornos del sueño; trastorno de estrés postraumático; esquizofrenia.
- Cáncer: de pulmón; oral; de esófago; testicular; otro cáncer;
- Riesgo cardiometabólico: infarto agudo de miocardio; isquemia cerebral, desregulación metabólica, síndrome metabólico, prediabetes y diabetes;
- Enfermedad respiratoria: función pulmonar; síntomas respiratorios (incluyendo bronquitis crónica); trastorno pulmonar obstructivo crónico; asma;

- Inmunidad: función inmune; enfermedad infecciosa;
- Lesión y muerte: mortalidad por cualquier causa; lesiones ocupacionales; accidente automovilístico; lesión y muerte por sobredosis;
- Exposición prenatal, perinatal y postnatal al cannabis: complicaciones del embarazo en la madre; crecimiento y desarrollo fetal; condiciones neonatales; eventos posteriores para el bebé;
- Psicosocial cognición (aprendizaje, memoria, atención, inteligencia); logro académico y resultados educativos; empleo / ingresos; relaciones y otros roles sociales;
- Salud mental esquizofrenia, otros trastornos psicóticos; trastornos bipolares, depresión; suicidio; ansiedad; trastorno de estrés postraumático;
- Problema con el consumo de cannabis trastorno por consumo de cannabis; uso de cannabis y abuso de otras sustancias

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA INTOXICACION POR CANNABIS

En la intoxicación aguda por cannabis, se describe que "se puede mejorar la sociabilidad y sensibilidad del usuario a ciertos estímulos (por ejemplo, colores, música), se altera la percepción del tiempo y se aumenta el apetito por los alimentos dulces y grasos. Algunos usuarios informan que se sienten relajados o experimentan una "fiebre" o "zumbido placentero" después de fumar cannabis" <sup>(24)</sup>. "Estos efectos subjetivos a menudo se asocian con una disminución de la memoria a corto plazo, sequedad de boca y percepción y habilidades motoras alteradas. Cuando se alcanzan niveles muy altos de  $\Delta 9$ -THC en la sangre, la persona puede experimentar ataques de pánico, pensamientos paranoicos y alucinaciones" <sup>(25)</sup>.

Hay diferencias individuales en la tasa de absorción y metabolismo de  $\Delta 9$ -THC, aunadas a la pérdida de sensibilidad o tolerancia, por la ocupación sostenida del receptor CB1 <sup>(26)</sup>. Los estudios por imágenes en seres humanos muestran que el consumo crónico de cannabis lleva a una regulación negativa de los receptores CB1 en las regiones corticales del cerebro <sup>(27)</sup>.

## MEDICACIÓN BASADA EN CANABINOIDES <sup>(1)</sup>

La Administración de Drogas y Alimentos de los EEUU (FDA) ha autorizado tres medicamentos basados

en cannabinoides (Tabla 1). El dronabinol, el nombre genérico del  $\Delta 9$ -THC sintético (Marinol®) está indicado para mejorar las náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia y para estimular el apetito en pacientes con síndrome de desgaste en SIDA. Otro análogo sintético de  $\Delta 9$ -THC es la nabilona (Cesamet®) para indicaciones similares. En julio de 2016, la FDA aprobó Syndros®, que es dronabinol líquido, para el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia que no responden a antieméticos convencionales; también está indicado para la anorexia asociada con pérdida de peso en pacientes con SIDA. La FDA evaluó otro medicamento basado en cannabinoides, el nabiximol (Sativex®) extracto de cannabis compuesto por  $\Delta 9$ -THC y CBD en una proporción de uno a uno; y se indica en el alivio sintomático de la esclerosis múltiple y como tratamiento analgésico adyuvante en pacientes con cáncer <sup>(28)</sup>.

En respuesta a la urgente necesidad del uso de cannabis expresada por los padres de niños con epilepsia intratable (movimiento que se dio también en Latinoamérica), en el 2013 la FDA permitió nuevos estudios farmacológicos sobre un aceite concentrado de CBD (Epidiolex®), como medicamento anticonvulsivo para los síndromes Dravet, encefalopatía epiléptica asociado a mutación genética (gen SCN1A) y de inicio severo en la niñez <sup>(29)</sup> (un caso en adulto con mutación en gen STXBP1) <sup>(30)</sup> y Lennox-Gastaut, rara pero devastadora epilepsia en la niñez de causa múltiple <sup>(29)</sup>.

TABLE 1. Medicación basada en Cannabinoides <sup>(1)</sup>

	<b>MEDICACION</b>	<b>BASADA EN</b>	<b>CANNABINOIDES</b>
	<b>Sustancia</b>	<b>Ruta de administración</b>	<b>Descripción</b>
Compuestos derivados naturales	Cannabidiol (CBD)	Cápsula oral Spray mucosa oral	Cannabinoid extraído de la planta de Cannabis
	Cannabis	Múltiple	Múltiples cannabinoides activos THC y CBD de extracto de Cannabis
	Cannador	Cápsula oral	Extracto de Cannabis
	<u>Epidiolex</u>	Aceite	Concentrado CBD de extracto de Cannabis
	<u>Nabiximol</u>	Spray mucosa oral	THC y CBD extraído de 2 variedades de plantas de Cannabis
	Tetrahydrocannabinol (THC) THC/CBD	Cápsula oral Fumar Spray mucosa oral Cápsula oral	Cannabinoides activos de planta de Cannabis Combinación de cannabinoides
Compuestos sintéticos	Ajulemic acid (AjA) (FDA PHASE II activa)	Cápsula oral	Cannabinoides sintéticos no psicoactivos
	<u>Dronabinol</u> (Marinol®; Syndros®)	Cápsula oral	THC Sintético
	<u>Nabilone</u> (Cesamet®)	Cápsula oral	Cannabinoid—THC análogo sintético

Fuente: Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017). *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*.

## CONCLUSIONES SOBRE LA ASOCIACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE CANNABIS Y LA SALUD <sup>(1)</sup>

El comité tuvo casi 100 conclusiones de la revisión de las diferentes investigaciones seleccionadas sobre el cannabis o el uso de cannabinoides y salud. De acuerdo a los informes de los comités anteriores (2, 31, 32), el comité desarrolló un lenguaje estándar para categorizar el peso de la evidencia con respecto a si el uso con fines terapéuticos de cannabis o de cannabinoides son un tratamiento eficaz o no para los criterios de valoración de interés prioritarios para la salud.

Tabla 2. El peso de la evidencia, categorías <sup>(1)</sup>

Categoría/Peso	Efecto terapéutico	Otro efecto salud	Hallazgos apoyan
Concluyente	Evidencia sólida de ensayos aleatorios controlados que respalda la conclusión que cannabis o cannabinoides son eficaces o no para el objetivo de salud de interés.	Evidencia sólida de ensayos aleatorios controlados que apoyan o refutan una asociación significativa en el uso de cannabis o cannabinoides y el punto final de salud de interés.	Hay muchos hallazgos en estudios de calidad que apoyan sin hallazgos opuestos creíbles y se puede hacer una conclusión firme sin limitaciones.
Sustancial	Pruebas sólidas que respaldan la conclusión de que el cannabis o los cannabinoides son eficaces o no para el objetivo de salud de interés.	Evidencia sólida para apoyar o refutar una asociación estadística entre el uso de cannabis o cannabis y el punto final de salud de interés.	Varios hallazgos de estudios de buena calidad que apoyan, con ningún o muy pocos hallazgos opuestos creíbles. Conclusión firme, con limitaciones menores
Moderada	Algunas pruebas que respaldan la conclusión de que el cannabis o los cannabinoides son eficaces o no para el objetivo de salud de interés.	Alguna evidencia para apoyar o refutar una asociación estadística entre el uso de cannabis o cannabis y el punto final de salud de interés.	Varios hallazgos de apoyo de estudios de buena a regular calidad con muy pocos o ningún hallazgo opuesto creíble. Conclusión general, pero limitaciones no se descartan.
Limitada	Pruebas débiles que respaldan la conclusión de que el cannabis o los cannabinoides son eficaces o no para el objetivo de salud de interés.	Evidencia débil para apoyar o refutar una asociación estadística entre el uso de cannabis o cannabis y el punto final de salud de interés.	Hallazgos de apoyo de estudios de calidad regular o hallazgos mixtos que favorecen una conclusión. Puede haber una conclusión, con gran incertidumbre.
No hay /insuficiente	No hay evidencia o es insuficiente para apoyar la conclusión de que el cannabis o los cannabinoides son eficaces o no para el objetivo de salud de interés.	No hay evidencia o es insuficiente para apoyar o refutar una asociación estadística entre el uso de cannabis o cannabis y el punto final de salud de interés.	Hallazgos mixtos, un solo estudio deficiente o punto final de salud no se ha estudiado en absoluto. No se puede llegar a ninguna conclusión.

Fuente: Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017). *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*.

**CONCLUSIONES—EFECTOS TERAPEUTICOS <sup>(1)</sup>**

Existe **evidencia concluyente o sustancial** de que el cannabis o los cannabinoides son eficaces:

- En el tratamiento del dolor crónico en adultos (cannabis)
- Como antieméticos en las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (cannabinoides orales)
- En mejorar los síntomas de espasticidad informados por el paciente de esclerosis múltiple (cannabinoides orales)
- En mejorar la frecuencia de convulsiones en el Síndrome Dravet y Lennox-Gastaut, pero tiene eventos adversos como diarrea, vómitos, fatiga, pirexia, somnolencia, y resultados anormales en la función hepática <sup>(33, 34)</sup>.

Existe **evidencia moderada** de que el cannabis o los cannabinoides son efectivos para:

- En mejorar el sueño a corto plazo en personas con trastornos del sueño asociados con el síndrome de apnea-sueño, fibromialgia, dolor crónico y esclerosis múltiple (cannabinoides, principalmente nabiximol)

**No hay evidencia o es insuficiente** para apoyar o refutar la conclusión de que el cannabis o los cannabinoides son un tratamiento eficaz para:

- Epilepsia en general, sin embargo, se sostiene que en los casos intratables puede ser una buena indicación (cannabinoides) <sup>(35)</sup>

**En cáncer**

Existe evidencia **moderada** de que no hay una asociación significativa entre el consumo de cannabis e:

- Incidencia de cáncer de pulmón (consumo de cannabis)
- Incidencia de cáncer de cabeza y cuello

**En enfermedad Respiratoria**

Hay **pruebas sustanciales de una asociación** significativa entre el consumo de cannabis y:

- Peores síntomas respiratorios y episodios de bronquitis crónica más frecuentes (tabaquismo a largo plazo)

Existe **evidencia moderada de una asociación** significativa entre el consumo de cannabis y:

- Dinámica mejorada de las vías respiratorias con uso agudo, pero no con uso crónico
- Mayor capacidad vital forzada (FVC)

Existe **evidencia moderada de una asociación** significativa entre **el cese del consumo** de cannabis y:

- Mejoras en los síntomas respiratorios

**En injuria y muerte**

Hay **pruebas sustanciales de una asociación** significativa entre el consumo de cannabis y:

- Mayor riesgo de accidentes automovilísticos

Existe **evidencia moderada de una asociación** significativa entre el consumo de cannabis y:

- Mayor riesgo de lesiones por sobredosis, incluida la dificultad respiratoria, en poblaciones pediátricas de los Estados Unidos donde el cannabis es legal

**En exposición Prenatal, Perinatal y Neonatal**

Hay **pruebas sustanciales de una asociación** significativa entre el consumo de cannabis materno y:

- Menor peso al nacer de la descendencia

**En sicosocial**

Existe evidencia moderada de una asociación significativa entre el consumo de cannabis y:

- El deterioro en los dominios cognitivos del aprendizaje, la memoria y la atención (uso agudo del cannabis)

**En salud mental**

Existe evidencia sustancial de una asociación significativa entre el consumo de cannabis y:

- El desarrollo de esquizofrenia u otras psicosis, con el mayor riesgo entre los usuarios más frecuentes

Existe evidencia moderada de una asociación significativa entre el consumo de cannabis y:

- Mejor rendimiento cognitivo entre individuos con trastornos psicóticos y antecedentes de consumo de cannabis.
- Aumento de los síntomas de manía e hipomanía en individuos diagnosticados con trastornos bipolares

(consumo regular de cannabis)

- Un pequeño aumento del riesgo de desarrollar trastornos depresivos.
- Mayor incidencia de ideación suicida e intentos de suicidio con una mayor incidencia entre usuarios más intensos.
- Mayor incidencia de suicidios.
- Mayor incidencia de trastorno de ansiedad social (consumo regular de cannabis).

Existe evidencia moderada de que no existe asociación significativa entre el consumo de cannabis y:

- Empeoramiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia (por ejemplo, embotamiento del afecto) entre individuos con trastornos psicóticos.

### Uso problemático del Cannabis

Hay evidencia sustancial de que:

- El tratamiento estimulante del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) durante la adolescencia no es un factor de riesgo para el desarrollo del consumo problemático de cannabis.
- Ser hombre y fumar cigarrillos son factores de riesgo para la progresión del consumo problemático de cannabis.
- Iniciar el consumo de cannabis a una edad más temprana es un factor de riesgo para el desarrollo del consumo problemático de cannabis.

Existe evidencia sustancial de una asociación significativa entre:

- Incremento en la frecuencia de uso del cannabis y la progresión hacia el desarrollo del consumo problemático de cannabis.
- Ser hombre y la gravedad del consumo problemático de cannabis, pero la recurrencia del consumo problemático no difiere entre hombres y mujeres.

Existe evidencia moderada de que:

- La ansiedad, los trastornos de personalidad y los trastornos bipolares no son factores de riesgo para el desarrollo del consumo problemático de cannabis.
- El trastorno depresivo mayor es un factor de riesgo para el desarrollo del consumo problemático de cannabis.

- El TDAH en adolescentes no es un factor de riesgo para el desarrollo del consumo problemático de cannabis.
- Ser hombre es un factor de riesgo para el desarrollo del consumo problemático de cannabis.
- La exposición al uso combinado de drogas es un factor de riesgo para el desarrollo de consumo problemático de cannabis.
- Ni la dependencia del alcohol ni la nicotina son factores de riesgo para la progresión del consumo problemático de cannabis.
- Durante la adolescencia, la frecuencia del consumo de cannabis, comportamientos de oposición, una edad más temprana de consumo de alcohol, uso de nicotina, uso de sustancias por parte de los padres, bajo rendimiento escolar, conductas antisociales y abuso sexual infantil son factores de riesgo para el desarrollo del consumo problemático de cannabis.

Existe evidencia moderada de una asociación significativa entre:

- Una persistencia del consumo problemático de cannabis y un historial de tratamiento psiquiátrico.
- Consumo problemático de cannabis y mayor gravedad de los síntomas del trastorno de estrés postraumático.

### Abuso de otras sustancias

Existe evidencia moderada de una asociación significativa entre el consumo de cannabis y:

- El desarrollo de dependencia de sustancias y / o un trastorno por abuso de sustancias que incluyen alcohol, tabaco y otras drogas ilícitas.

### PERSPECTIVAS <sup>(1)</sup>

#### Desafíos y barreras para la investigación de cannabis y cannabinoides.

- Barreras normativas específicas, incluida la clasificación del cannabis como sustancia controlada de la Lista I, que impiden el avance de la investigación sobre cannabis y cannabinoides. A menudo es difícil para los investigadores acceder a la cantidad, calidad y tipo de producto de cannabis necesarios para investigaciones específicas sobre los efectos del consumo de cannabis en la salud
- La necesidad de financiadores para apoyar la

investigación sobre cannabis y cannabinoides que explore los efectos beneficiosos y perjudiciales del consumo de cannabis

- El desarrollo de pruebas concluyentes de los efectos del consumo de cannabis en eventos de salud a corto y largo plazo, así como las mejoras y estandarización en la metodología de investigación (incluidos los ensayos controlados doble ciego o abiertos vs el tratamiento estándar y estudios observacionales) son necesarios

### Recomendaciones <sup>(1)</sup>

Este es una época trascendental para dar lineamientos de política en salud e investigación básica (efecto en receptores psicoactivos o no) y clínica para afinamiento de diagnóstico y uso del cannabis y poblacional para ver los efectos sicosociales. El cambio en el sentimiento público, la investigación científica contradictoria y obstaculizada, y las batallas legislativas han alimentado el debate sobre qué daños o beneficios, si es que hay alguno, se pueden atribuir al uso del cannabis o sus derivados y si éstos llevarán a un consumo problemático de cannabis a corto o largo plazo.

El comité ha presentado muchas conclusiones de las investigaciones pertinentes sobre los efectos del cannabis y los cannabinoides en salud. En base a estas conclusiones se definieron las siguientes recomendaciones:

### Sobre las brechas en la investigación

Los puntos centrales de la investigación deben incluir, pero no limitarse a:

#### Investigación clínica y observacional

- Examinar los efectos sobre la salud del consumo de cannabis en poblaciones en riesgo, vulnerables o poco investigadas, como niños, adolescentes, adultos mayores, mujeres embarazadas y en período de lactancia y los consumidores pesados de cannabis.
- Investigar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del cannabis, los modos de administración, las diferentes concentraciones, en diversas poblaciones, incluidas las relaciones dosis-respuesta del cannabis y el THC u otros cannabinoides.
- Ejecutar ensayos controlados sobre los efectos beneficiosos y perjudiciales para la salud del uso de diferentes formas de productos de cannabis.

- Caracterizar los efectos del cannabis en los objetivos finales de salud no estudiados y poco estudiados, como la epilepsia refractaria en poblaciones pediátricas; síntomas del trastorno de estrés postraumático; cánceres de niños y adultos; en enfermedades y situaciones de poca frecuencia o terminales en los que se tenga algún indicio de mejora en la calidad de vida.

#### Política de salud e investigación en economía de la salud

- Identificar modelos, incluidos los de lineamientos de política existentes sobre cannabis, para el financiamiento sostenible de los sistemas de vigilancia de la salud pública.
- Investigar el impacto económico del uso médico del cannabis en los sistemas nacionales de salud pública y atención de la salud.

#### Investigación de salud pública y seguridad pública

- Identificar los vacíos de conocimiento y las habilidades relacionadas con el cannabis de los profesionales de la salud y la salud pública, y evaluar la necesidad de programas de educación continua que aborden estos vacíos.

### Mejorar la calidad de la investigación

Promover el desarrollo de pruebas concluyentes sobre los efectos beneficiosos y nocivos del uso del cannabis a corto y largo plazo que deben incluir, pero no deben limitarse a:

- El desarrollo de un conjunto mínimo de datos para estudios observacionales y clínicos, estándares para métodos de investigación y diseño y pautas para los métodos de recopilación de datos.
- Adaptación de los estándares de investigación existentes a las necesidades de la investigación del cannabis.
- El desarrollo de una terminología uniforme para la investigación clínica y epidemiológica del cannabis.
- El desarrollo de bancos de preguntas estandarizados y basados en evidencias para investigación clínica y herramientas de vigilancia de salud pública.

### Mejorar la capacidad de vigilancia

Asegurar que haya suficientes datos disponibles para informar la investigación sobre los efectos beneficiosos y nocivos del consumo de cannabis a corto y largo plazo,

los esfuerzos potenciales deberían incluir, pero no deben limitarse a:

- El desarrollo de bancos de preguntas sobre los beneficios y nocivos efectos del consumo terapéutico de cannabis y su incorporación a las principales encuestas de salud pública, incluida la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, ENAHO, Sistema de vigilancia epidemiológica sobre el uso de drogas y la salud y el sistema nacional de estadísticas vitales.
- El establecimiento y la utilización de instalaciones de pruebas en el sistema público o universitario para analizar la composición química del cannabis y los productos que contienen cannabis, cannabinoides o THC.
- El desarrollo de nuevas tecnologías de diagnóstico que permiten una evaluación rápida, precisa y de las enfermedades que tengan indicación de uso de cannabis.
- Estrategias para la vigilancia de los efectos nocivos del cannabis para uso terapéutico.

### Abordar barreras de investigación

El gobierno y la sociedad civil y empresas privadas deberían financiar la convocatoria de un comité de expertos encargado de producir un informe objetivo y basado en evidencia que caracterice el impacto de las barreras regulatorias a la investigación del cannabis y que proponga estrategias para apoyar el desarrollo de los recursos y la infraestructura necesarios para llevar a cabo una agenda integral de investigación sobre el cannabis cuyos objetivos deben incluir, pero no deben limitarse a:

- Proponer estrategias para ampliar el acceso a la marihuana para la investigación, a través de la creación y aprobación de nuevas instalaciones para el cultivo y almacenamiento de cannabis.
- Identificar las fuentes y mecanismos de financiación no tradicionales para apoyar una agenda nacional integral de investigación sobre el cannabis.
- Investigar estrategias para mejorar la calidad, la diversidad y la validez externa de los productos de cannabis para la investigación.

### REFERENCIAS

1. Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda; Board on Population Health and Public Health Practice; Health and Medicine Division; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017). *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. 440 pages | 6 x 9 | PAPERBACK ISBN 978-0-309-45304-2 | DOI: 10.17226/24625. Disponible en <http://www.nap.edu/24625>
2. NASEM (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine). 2017. *Veterans and Agent Orange: Update 2017*. Washington, DC: The National Academies Press. National Conference of State Legislatures. 2017. *State medical marijuana laws*. June 27. <http://www.ncsl.org/research/health/state-medical-marijuana-laws.aspx> (accessed July 30, 2018).
3. Calabria B., Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. 2010. Does cannabis use increase the risk of death? Systematic review of epidemiological evidence on adverse effects of cannabis use. *Drug and Alcohol Review* 29(3):318–330.
4. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. 2015. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 313(24):2456–2473.
5. Whiting P, Savovic J, Higgings JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. The ROBIS Group. 2016. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Journal of Clinical Epidemiology* 69:225–234.
6. WHO (World Health Organization). 2016. *The Health and Social Effects of Nonmedical Cannabis Use*. Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services.
7. Freeman TP, Morgan CJ, Hindocha C, Schafer G, Das RK, Curran HV. 2014. Just say “know”: How do cannabinoid concentrations influence users’ estimates of cannabis potency and the amount they roll in joints? *Addiction* 109(10):1686–1694.
8. Marsot A, Audebert C, Attolini L, Lacarelle B, Micallef J, Blin O. 2016. Comparison of cannabinoid concentrations in plasma, oral fluid and urine in occasional cannabis smokers after smoking cannabis cigarette. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 19(3):411–422.
9. Russo EB 2007. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chemistry and Biodiversity* 4(8):1614–1648.

10. Long T, Wagner M, Demske D, Leipe C, Tarasov PE. 2016. Cannabis in Eurasia: Origin of human use and Bronze Age trans-continental connections. *Vegetation History and Archaeobotany* 25:1–14.
11. Op cit 1\_\_\_O'Shaughnessy WB. 1840. New remedy for tetanus and other convulsive disorders. *The Boston Medical and Surgical Journal* 23:153–155.
12. Op cit 1\_\_\_Moreau de Tours JJ. 1845. *Du Hachisch et de L'alienation mentale*. Paris: Librairie de Fortin, Masson et Ca.
13. U.S. Pharmacopoeial Convention. 1916. *Pharmacopoeia of the United States*. Philadelphia, PA: P. Blakiston's Son & Company.
14. Op cit 1\_\_\_IOM (Institute of Medicine). 1999. *Marijuana and medicine: Assessing the science base*. Washington, DC:National Academy Press.
15. Kuddus M, Ginawi IAM, Al-Hazimi A. 2013. Cannabis sativa: An ancient wild edible plant of India. *Emirates Journal of Food and Agriculture* 25(10):736–745.
16. Laursen L. 2015. Botany: The cultivation of weed. *Nature* 525(7570):S4–S5.
17. Clarke RC, Merlin MD. 2015. *Cannabis: Evolution and ethnobotany*. Berkeley: University of California Press.
18. Hillig KW. 2005. Genetic evidence for speciation in Cannabis (Cannabaceae). *Genetic Resources and Crop Evolution* 52(2):161–180.
19. Small E. 2015. Evolution and classification of Cannabis sativa (marijuana, hemp) in relation to human utilization. *The Botanical Review* 81(3):189–294.
20. ElSohly MA, Gul W. 2014. *Handbook of cannabis* (Chapter 2). Oxford, UK: Oxford University Press: P.20.
21. American Herbal Pharmacopoeia. 2013. *Cannabis inflorescence: Cannabis spp.: Standards of identity, analysis, and quality control*. Scott's Valley, CA: American Herbal Pharmacopoeia.
22. Grotenhermen F. 2003. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics* 42(4):327–360.
23. Op cit 1\_\_\_IOM (Institute of Medicine). 1982. *Marijuana and health*. Washington, D.C. National Academy Press.
24. Agrawal A, Madden PA, Bucholz KK, Heath AC, Lynskey MT. 2014. Initial reactions to tobacco and cannabis smoking: A twin study. *Addiction* 109(4):663–
25. Li RF, Lu GT, Li L, Su HZ, Feng GF, Chen Y, et al. 2014. Identification of a putative cognate sensor kinase for the two-component response regulator HrpG, a key regulator controlling the expression of the hrp genes in *Xanthomonas campestris* pv. *Campestris*. *Environmental Microbiology* 16(7):2053–2071.
26. Gonzalez S, Cebeira M, Fernández-Ruiz J. 2005. Cannabinoid tolerance and dependence: A review of studies in laboratory animals. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 81(2):300–318.
27. Hirvonen J, Goodwin RS, Li CT, Terry GE, Zoghbi SS, Morse C, et al. 2012. Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Molecular Psychiatry* 17(6):642–649.
28. Pertwee RG. 2012. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: Pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 367(1607):3353–3363.
29. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. 2014. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*, 55(6):791–802, 2014 doi:10.1111/epi.12631
30. Bravo GA, Antonio YI., The adult motor phenotype of Dravet syndrome is associated with mutation of the STXBP1 gene and responds well to cannabidiol treatment, *Seizure: European Journal of Epilepsy* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.06.010>
31. Op cit 1\_\_\_IOM. 2008. *Treatment of posttraumatic stress disorder: An assessment of the evidence*. Washington, DC: The National Academies Press.
32. Op cit 1\_\_\_IOM. 2012. *Adverse effects of vaccines: Evidence and causality*. Washington, DC: The National Academies Press.
33. Devinsky O, Cross H, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al., for the Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611618.
34. Devinsky O, Patel AD, Cross J, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, , for the GWPCARE3 Study Group. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1888-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1714631
35. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien J, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, Perucca P. *Epilepsy. Nature Reviews. Disease Primers*. Vol 3, Article number: 18024 doi:10.1038/nrdp.2018.24 Published online 3 May 2018.