



Observatorio Europeo de las  
Drogas y las Toxicomanías

# Uso médico del cannabis y los cannabinoides

Preguntas y respuestas para  
la elaboración de políticas  
**Diciembre de 2018**



## Cannabis, controversias y retos: presentación de una nueva serie de informes del EMCDDA

El EMCDDA tiene por objeto facilitar un conocimiento más fundamentado de los aspectos que son importantes para desarrollar mejores políticas y acciones relacionadas con las drogas en toda Europa. En una nueva serie de informes, fijamos nuestra atención en el cannabis, una sustancia con una larga historia de uso que ha surgido recientemente como un tema conflictivo y problemático en los debates de políticas sobre drogas a escala europea e internacional.

El cannabis es la droga ilegal más consumida en Europa. También es la droga acerca de la cual están más polarizadas tanto las opiniones públicas como el debate político. El interés en este campo está creciendo con rapidez, impulsado por ciertos avances internacionales bastante drásticos en las formas en que algunos países y jurisdicciones están regulando esta sustancia. En el caso de Europa, esto significa que las preguntas sobre lo que constituye una respuesta adecuada de la política al cannabis se han convertido en un tema importante y de actualidad.

En respuesta, el EMCDDA está elaborando una serie de artículos que tratan de explorar, de forma objetiva y neutra, algunos de los complejos problemas existentes en este campo. Publicaremos una serie de informes, cada uno de los cuales abordará un aspecto diferente de este campo dinámico y complejo de la política. Nuestro objetivo en esta serie es ofrecer una visión general de la evidencia científica y la práctica actual para aquellas personas interesadas en este campo, ofrecer información para el debate y no recomendar ninguna perspectiva política concreta.

En este informe examinamos las pruebas y la práctica en relación con la aprobación del uso de cannabis o medicamentos a base de cannabis con fines terapéuticos. Este tema tiene un interés creciente, no solo porque varios países europeos están desarrollando políticas en esta materia, sino también porque el marco internacional puede cambiar tras la reciente revisión del cannabis por el Comité de Expertos en Farmacodependencia de la OMS.



Observatorio Europeo de las  
Drogas y las Toxicomanías

# Uso médico del cannabis y los cannabinooides

Preguntas y respuestas para  
la elaboración de políticas  
**Diciembre de 2018**

## Aviso legal

*Printed by Imprimerie Centrale in Luxembourg* Esta publicación es propiedad del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA) y está protegida por los derechos de autor. El EMCDDA no acepta responsabilidad alguna por las consecuencias que pudieran derivarse del uso de los datos contenidos en este documento. El contenido de esta publicación no refleja necesariamente las opiniones oficiales de los socios del EMCDDA, los Estados miembros de la UE o cualquier institución o agencia de la Unión Europea.

La traducción del presente informe ha sido realizada por el Centro de Traducción de los Órganos de la Unión Europea.

Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, 2019

Print	ISBN 978-92-9497-412-9	doi:10.2810/97800	TD-06-18-186-ES-C
PDF	ISBN 978-92-9497-413-6	doi:10.2810/189819	TD-06-18-186-ES-N

© Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2019

Reproducción autorizada siempre que se cite la fuente.

Créditos de las fotografías: portada, iStockphotos.com

Para utilizar o reproducir fotografías que no estén en el marco de los derechos de autor del EMCDDA, debe solicitarse permiso directamente a los titulares de los derechos de autor.

Cita recomendada: Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (2019), *Uso médico del cannabis y los cannabinoides: preguntas y respuestas para la elaboración de políticas*, Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo.



Observatorio Europeo de las  
Drogas y las Toxicomanías

Praça Europa 1, Cais do Sodré, 1249-289 Lisboa, Portugal

Tel. +351 211210200

info@emcdda.europa.eu | www.emcdda.europa.eu

twitter.com/emcdda | facebook.com/emcdda

## Índice

5	Introducción
6	¿Qué temas aborda este informe?
7	¿Qué entendemos por uso médico del cannabis y los cannabinoides?
11	PARTE 1 <b>¿Qué evidencia hay de que el cannabis y los cannabinoides tengan usos médicos?</b>
11	¿Cómo evaluamos la eficacia de los medicamentos?
12	¿Qué evidencia existe actualmente sobre la eficacia del cannabis y los cannabinoides como medicamentos?
15	¿Cuáles son los riesgos para la salud del uso médico del cannabis y los cannabinoides?
19	PARTE 2 <b>¿Qué marcos normativos son aplicables al uso médico del cannabis y los cannabinoides?</b>
19	¿Se permite el uso médico del cannabis y los cannabinoides en los tratados internacionales de control de drogas?
19	¿En qué marcos normativos están autorizados el cannabis o los cannabinoides para uso médico a nivel europeo?
20	¿Qué marcos normativos se utilizan para autorizar el cannabis o los cannabinoides para uso médico a nivel nacional?
21	¿Qué otros métodos normativos se utilizan para permitir que el cannabis o los cannabinoides estén disponibles para uso médico sin una autorización de comercialización formal?
21	¿Podría venderse el cannabis como un medicamento a base de plantas?
23	PARTE 3 <b>¿Qué estrategias han utilizado los países para permitir el uso médico del cannabis y los cannabinoides?</b>
23	¿Cómo se regula el uso médico del cannabis y los cannabinoides en Estados Unidos y Canadá?
27	¿Qué estrategias se han utilizado para permitir el uso médico del cannabis o los cannabinoides en la Unión Europea?
32	Ejemplos de estrategias adoptadas por otros países para permitir el uso médico del cannabis y los cannabinoides
37	PARTE 4 <b>¿Cuáles son los problemas normativos para permitir el uso médico del cannabis y los cannabinoides?</b>
39	Glosario
41	Bibliografía
48	Agradecimientos

**Elaborado por** Wayne Hall

University of Queensland Centre for Youth Substance Abuse Research and National Addiction Centre, King's College London

**Grupo del proyecto del EMCDDA:** Liesbeth Vandam, Brendan Hughes, Nicola Singleton, Jane Mounteney, Paul Griffiths



## Introducción

El uso médico de preparados derivados de la planta *Cannabis sativa* tiene una larga historia. Sin embargo, en el siglo XX, el uso médico del cannabis había disminuido en gran medida y su consumo con fines médicos era ya muy limitado cuando en 1961 se incluyó el cannabis en la Convención Única sobre Estupefacientes de las Naciones Unidas y se clasificó como droga que no tenía usos médicos (véase «Historia breve del uso médico del cannabis y los cannabinoides», en la página 7). Sin embargo, en los últimos 20 años ha resurgido el interés de los pacientes por el uso del cannabis y los cannabinoides para tratar diversos trastornos, como el dolor crónico, el dolor oncológico, la depresión, los trastornos de ansiedad, los trastornos del sueño y los trastornos neurológicos, cuyos síntomas mejoran supuestamente con el uso de cannabis (NASEM, 2017).

El mayor interés de los pacientes por el uso médico del cannabis se ha acompañado de un renovado interés científico por el uso médico de sustancias presentes en la planta del cannabis, en concreto, los cannabinoides. Esto sucedió a raíz del descubrimiento, a principios del decenio de 1990, de un sistema cannabinoide en el cerebro y el cuerpo humanos que estaba implicado en el control de funciones biológicas importantes, como la cognición, la memoria, el dolor, el sueño y el funcionamiento inmunitario. Sin embargo, la clasificación del cannabis como droga sin usos médicos dificultaba la realización de investigaciones clínicas (NASEM, 2017).

A mediados del decenio de 1990, los ciudadanos de varios estados de los Estados Unidos respondieron a la demanda de cannabis por los pacientes mediante la aprobación de referendos que legalizaban el uso médico del cannabis en personas con diversas enfermedades, como dolor crónico, cáncer terminal y esclerosis múltiple. Más adelante se adoptó un enfoque similar en muchos otros estados estadounidenses. En 1999, Canadá introdujo un programa médico de cannabis que se amplió en los decenios siguientes en respuesta a decisiones judiciales. A principios de la década de 2000, Israel (2001) y los Países Bajos (2003) y, posteriormente, otros países, como Suiza (2011), la República Checa (2013), Australia (2016) y Alemania (2017), legislaron para permitir el uso médico del cannabis en determinados trastornos. Durante un periodo similar, los ensayos clínicos han proporcionado la base para la concesión en muchos Estados miembros de la UE de una autorización de comercialización de un medicamento, basado principalmente en extractos de cannabis, que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la espasticidad muscular debida a la esclerosis múltiple.

La mayoría de los países de la UE permiten actualmente, o se están planteando permitir, el uso médico del cannabis o los cannabinoides en alguna de sus formas. Sin embargo, las estrategias adoptadas varían enormemente en lo que se refiere a los productos permitidos y los marcos normativos que regulan su suministro. En este contexto, este informe pretende ofrecer una breve visión global de los conocimientos actuales y los últimos avances en relación con el uso médico del cannabis y los cannabinoides.

El informe tiene por objeto ayudar a una amplia audiencia de lectores interesados, como responsables de la formulación de políticas, médicos, pacientes potenciales y el público en general, a conocer las cuestiones científicas, clínicas y normativas que pueden surgir cuando se plantea la posibilidad de utilizar el cannabis o los cannabinoides para tratar los síntomas de enfermedades médicas.

### Advertencias importantes a la hora de interpretar los resultados de este informe

Este informe se ha preparado para responder al creciente interés político en la cuestión del uso del cannabis y los cannabinoides con fines médicos. No obstante, es complicado ofrecer una visión global breve y clara de un tema tan complejo. Es importante señalar que deben tenerse en cuenta varias advertencias al interpretar los resultados de este informe.

El área de uso médico del cannabis y los cannabinoides es extremadamente dinámica. El EMCDDA se ha esforzado por garantizar que este informe sea lo más exacto posible en el momento de su elaboración. Sin embargo, tanto la base de evidencia científica en este campo como las políticas y la práctica evolucionan con rapidez.

La interpretación de la evidencia científica disponible sobre la eficacia de los medicamentos con cannabis plantea diversos problemas. Esta revisión se basa en los datos disponibles en el momento de redactar este documento. Hasta hace poco, apenas había interés médico por este tema, y este problema se complica por el gran número de enfermedades en las que supuestamente los cannabinoides son útiles. Esto supone que hay pocos estudios extensos bien realizados. Además, la base de conocimientos está cambiando constantemente a medida que se realizan nuevos estudios.

La falta de un marco conceptual común o acordado para describir el uso médico del cannabis y los cannabinoides también dificulta la comunicación de avances en este campo. En este informe se facilita una tipología sencilla para ayudar a abordar este aspecto y facilitar la interpretación de los datos, si bien no siempre es posible aplicarla a las fuentes de información en las que se basa el informe.

Los marcos normativos nacionales también son complicados y, en ocasiones, puede faltar cierta claridad tanto en los detalles de las diversas estrategias como en su funcionamiento en la práctica. Además, estos marcos normativos evolucionan con el tiempo y los expertos no siempre están de acuerdo en cómo deben interpretarse legalmente.

### ¿Qué temas aborda este informe?

En la parte 1 del informe se resume la evidencia sobre las propiedades medicinales del cannabis y los cannabinoides obtenidos en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Se describe la solidez de la evidencia que demuestran los beneficios médicos en diversas enfermedades, se comenta la utilidad que pueden tener los medicamentos que contienen cannabinoides en el tratamiento de estas enfermedades y se describe lo que sabemos sobre los posibles perjuicios del uso médico a corto y a largo plazo. En un documento de referencia que acompaña a este informe se ofrecen más detalles de los resultados de revisiones sistemáticas recientes de la evidencia obtenida en ensayos controlados sobre la eficacia y la seguridad del cannabis y los cannabinoides (Hall, 2018).

En la parte 2 se explican a grandes rasgos los marcos legales y normativos que son relevantes para permitir el uso del cannabis y los cannabinoides con fines médicos. En esta sección se describen los requisitos impuestos a los gobiernos por los tratados internacionales de control de drogas. También se describe el tipo de evidencia que suelen exigir las autoridades de registro farmacéutico antes de aprobar medicamentos para uso



### Historia breve del uso médico del cannabis y los cannabinoides

- En el siglo XIX se utilizaban tinturas de cannabis en Gran Bretaña y EE.UU. para aliviar el dolor y las náuseas (Grinspoon and Bakalar, 1993; Mecoulam, 1986; Nahas, 1984).
- El uso médico del cannabis fue disminuyendo a medida que, a principios del siglo XX, empezaron a desarrollarse fármacos que podían administrarse en dosis normalizadas por vía oral o mediante inyección, en lugar de los extractos de cannabis, que variaban en calidad y contenido (Kalant, 2001; Pisanti and Bifulco, 2017).
- La inclusión del cannabis en la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes como droga sin usos médicos puso fin a su uso médico en los países que firmaron el Tratado (Grinspoon and Bakalar, 1993).
- En el decenio de 1970 resurgió el interés por los usos médicos del cannabis, coincidiendo con un consumo recreativo de cannabis más extendido entre los jóvenes de EE.UU. (Institute of Medicine, 1999).
- A los gobiernos les preocupaba transmitir un «mensaje equivocado» a los jóvenes si permitían el uso médico, y la clasificación legal del cannabis dificultaba la investigación de sus usos médicos en EE.UU. (Institute of Medicine, 1999).
- El interés por los posibles usos médicos volvió a surgir en el decenio de 1990 tras el descubrimiento de un sistema cannabinoide en el cerebro (Iversen, 2003; Pertwee, 1997), lo que dejaba entrever que los cannabinoides podían utilizarse para tratar el dolor crónico y los trastornos neurológicos como la esclerosis múltiple y la epilepsia (NASEM, 2017).

clínico en los países de renta alta. Por último, se plantea si el cannabis podría regularse para uso médico mediante programas de acceso especiales o como un medicamento a base de plantas.

En la parte 3 se ofrecen ejemplos de las diversas formas en que algunos países han autorizado el uso médico del cannabis y los cannabinoides.

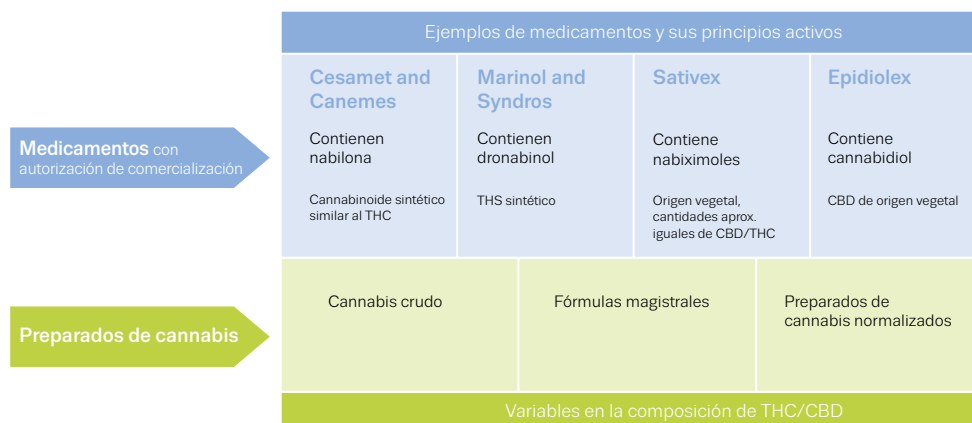
En la parte 4 se resumen los aspectos normativos que deben abordar los gobiernos a la hora de decidir si se permite que los pacientes utilicen el cannabis o los cannabinoides con fines médicos. Esto incluye la toma de decisiones sobre los tipos de productos de cannabis que pueden utilizar los pacientes, las enfermedades para las que pueden utilizarse dichos productos y el tipo de supervisión médica y normativa bajo la cual se permite su uso a los pacientes.

### ¿Qué entendemos por uso médico del cannabis y los cannabinoides?

El «uso médico del cannabis y los cannabinoides» puede hacer referencia a una amplia variedad de preparados y productos (véase la figura 1) que pueden contener principios activos diferentes y utilizar vías de administración diferentes. Aunque en la práctica algunos de los términos relacionados con este tema se han empleado a menudo de una manera bastante laxa, las distinciones entre ellos tienen consecuencias normativas y médicas, por lo que es importante definir cómo los utilizamos en este informe.

FIGURA 1

**Cannabis y cannabinoides utilizados con fines médicos: una tipología amplia**



Se puede hacer una distinción importante entre las diferentes formas de los preparados de cannabis y los cannabinoides para uso médico diferenciando entre las que han obtenido una autorización de comercialización para uso médico y las que no. La obtención de una autorización de comercialización supone que se presentó una solicitud para un medicamento a una autoridad de registro sanitario y que, tras la evaluación de la solicitud, la autoridad sanitaria concedió la autorización. Esto implica normalmente que el producto se investigó en ensayos clínicos exhaustivos y que se evaluaron su seguridad, eficacia y efectos adversos. Las autoridades de registro sanitario también tienen en cuenta si el producto puede fabricarse con un nivel de calidad exigido.

En este informe se utiliza «medicamento» para referirse a los productos que contienen cannabinoides (de origen vegetal y sintéticos) que cuentan con una autorización de comercialización. Fuera de la Unión Europea, pueden utilizarse otros términos, como «licencia del producto», «aprobación del medicamento» o «certificado de registro», para referirse a una «autorización de comercialización».

En esta publicación se emplea el término general «preparados de cannabis» para referirse a los productos derivados de la planta *Cannabis sativa* que no tienen una autorización de comercialización para uso médico. Pueden incluir el cannabis crudo, como la parte florida de la planta, la resina comprimida o hachís, los aceites extraídos de la planta, los extractos de cannabis concentrados y otros preparados de cannabis, como geles blandos, tinturas o comestibles.

El cannabis crudo puede ser transformado por un farmacéutico en una fórmula magistral para consumo, de acuerdo con una prescripción médica específica para un paciente concreto, o es posible que el cannabis crudo ya haya sido transformado por el fabricante (p. ej., en cápsulas) en lotes más grandes (preparados de cannabis normalizados). Algunos ejemplos de preparados de cannabis normalizados son los preparados de flores de cannabis, como Bedrocan, los granulados, como Bediol, y los extractos de aceite, como 10:10 Balance de Tilray.

Los preparados de cannabis pueden tener una composición muy variable, dependiendo, por ejemplo, de la variedad de cannabis, de las condiciones de cultivo y de cómo se almacenan los preparados. Esto significa que puede ser complicado evaluar su eficacia en ensayos clínicos. En este informe, el término «uso médico del cannabis» denota el consumo con fines médicos de preparados de cannabis, ya sea fumados, vaporizados

o ingeridos por vía oral (véase «Uso médico de los preparados de cannabis: formas de consumo», página 10).

Los cannabinoides son sustancias presentes en la planta de cannabis que actúan sobre receptores específicos en el cerebro y el cuerpo humanos (NASEM, 2017); son los principales principios activos tanto en los medicamentos derivados del cannabis como en los preparados de cannabis. Los dos que más se han estudiado son el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), pero algunos de los otros 102 cannabinoides y terpenoides del cannabis también pueden tener usos médicos (Russo y Marcu, 2017). Los cannabinoides también se encuentran en el cuerpo humano (endocannabinoides), pero los que se consumen con fines médicos proceden de la planta del cannabis (cannabinoides de origen vegetal, también conocidos como fitocannabinoides) o se sintetizan en el laboratorio (cannabinoides sintéticos). Los cannabinoides sintéticos pueden unirse a los receptores de los cannabinoides o producir efectos similares a los inducidos por los cannabinoides (Institute of Medicine, 1999; Iversen, 2007). Su estructura química no se asemeja a la de ningún cannabinoide natural.

El THC es el cannabinoide que produce los efectos psicoactivos que buscan los consumidores sociales, como euforia, relajación y experiencias sensoriales intensas (NASEM, 2017). También hay pruebas que respaldan el uso médico del THC para controlar las náuseas y los vómitos, estimular el apetito y reducir el dolor (véase más adelante). El CBD puede moderar los efectos psicoactivos del THC y tiene propiedades medicinales, por ejemplo, reduce las crisis epilépticas (NASEM, 2017).

Se ha autorizado la comercialización de varios medicamentos que contienen cannabinoides; los más mencionados son los siguientes:

- Marinol y Syndros (principio activo: dronabinol) <sup>(1)</sup>: cápsulas orales o solución oral con THC sintético. El dronabinol está indicado para (1) la anorexia asociada a la pérdida de peso en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y (2) las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia contra el cáncer, generalmente después del fracaso de los tratamientos previos.
- Cesamet y Canemes (principio activo: nabilona): cápsulas orales que contienen un cannabinoide sintético similar al THC. La indicación principal son las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia, habitualmente después del fracaso de los tratamientos previos (Abuhasira et al., 2018).
- Sativex (principio activo: nabiximol): medicamento que contiene cantidades aproximadamente iguales de THC y CBD a partir de dos extractos de cannabis. Este producto, que se pulveriza en el interior de la mejilla o debajo de la lengua, está autorizado para el tratamiento de la espasticidad muscular secundaria a la esclerosis múltiple (Iversen, 2007; Russo y Guy, 2006).
- Epidiolex (principio activo: CBD): solución oral de CBD de origen vegetal indicada para el tratamiento de las crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut o al síndrome de Dravet en pacientes de 2 años o más.

En esta publicación nos centraremos en los preparados y productos de cannabis cuyo uso médico esté permitido en al menos un país.

<sup>(1)</sup> Marinol y Syndros contienen delta-9-THC sintético (dronabinol). Sin embargo, el «dronabinol» se refiere a veces al THC de origen vegetal.

### Uso médico de los preparados de cannabis: formas de consumo

Un aspecto importante en el suministro de preparados de cannabis para uso médico es el modo en que se van a consumir.

El camino más rápido a la intoxicación, y el modo de consumo tradicional para los consumidores recreativos, consiste en liar la hierba o la resina de cannabis en un cigarrillo (a menudo mezclado con tabaco) y fumarlo. Cuando se absorbe el humo a través de los pulmones hacia el torrente sanguíneo, los efectos del THC en el cerebro empiezan a notarse en menos de un minuto.

Los daños asociados al tabaco son bien conocidos. Aunque a partir de los escasos datos disponibles parece que fumar cannabis puede ser algo menos perjudicial, aún así puede dañar los pulmones. También es difícil lograr una dosis exacta de cannabis cuando se fuma. Existen modos de administración más seguros y precisos, como la vaporización por debajo del punto de combustión, la infusión en agua caliente («té») o la aplicación de gotas de aceite en la boca. Los comestibles de cannabis, como el chocolate y los productos horneados, se han convertido en un importante modo de administración en EE.UU. La digestión del cannabis en comestibles, infusión o cápsulas tiene efectos retardados; los efectos del THC se empiezan a percibir al cabo de 30-60 minutos, pero es posible una posología farmacéutica más exacta.

En la Unión Europea, ninguno de los países que permiten el uso médico de preparados de cannabis recomienda consumirlos fumados.

En los últimos años se han ofrecido artículos a base de cannabis (p. ej., hierbas, cáñamo y aceites) para su venta abierta en establecimientos de varios países de la UE, basándose en la afirmación de que tienen un efecto psicoactivo escaso o nulo porque contienen concentraciones muy bajas de THC y, por tanto, no están controlados por las leyes nacionales sobre drogas. En ocasiones se denominan productos de «cannabis light». Muchos de ellos, que a veces presumen de tener un contenido alto de CBD, son supuestamente buenos para «la salud y el bienestar». Estos productos quedan fuera del alcance de la presente publicación, ya que no están disponibles para uso médico en virtud de ningún marco normativo (véase «Productos con bajo contenido de THC y productos de cannabis asociados a la salud y el bienestar», página 22).

## Parte 1

# ¿Qué evidencia hay de que el cannabis y los cannabinoides tengan usos médicos?

### ¿Cómo evaluamos la eficacia de los medicamentos?

En la mayoría de los países de renta alta, las autoridades de registro sanitario conceden una autorización de comercialización tras una evaluación exhaustiva de una solicitud para un medicamento nuevo. La obtención de una autorización de comercialización suele implicar que el producto se investigó en ensayos clínicos exhaustivos<sup>(?)</sup> y que se evaluaron su seguridad, eficacia y efectos adversos (Osakwe, 2016; Rago y Santoso, 2008).

En los estudios clínicos controlados, se asigna aleatoriamente a los pacientes a recibir el fármaco, un placebo, ningún tratamiento u otro tratamiento activo para su enfermedad. En general, estos ensayos han de demostrar que el fármaco es más eficaz que el placebo, o que otro medicamento utilizado actualmente, para aliviar los síntomas de la enfermedad (Osakwe, 2016; Rago y Santoso, 2008). También hay que demostrar que los beneficios del medicamento son mayores que los posibles perjuicios que puede provocar. Teniendo en cuenta la totalidad de los datos, la autoridad sanitaria puede conceder una autorización de comercialización para el medicamento. La necesidad de tener en cuenta tanto la eficacia como los posibles daños supone que, en algunos casos, se concede una autorización cuando el nuevo medicamento es tan eficaz o ligeramente menos eficaz que los medicamentos utilizados actualmente, pero tiene un perfil de seguridad mejor.

Tras la autorización, en el caso de ciertos medicamentos, pueden elaborarse directrices clínicas que complementen la información sobre el producto facilitada por el fabricante. En este caso, una organización como el National Institute for Health and Care Excellence del Reino

Unido y universidades y sociedades médicas nacionales e internacionales especializadas reúnen grupos de médicos expertos para elaborar dichas directrices con el fin de aconsejar a los médicos y a los pacientes sobre el uso del medicamento en la práctica clínica (Shekelle et al., 2012). La información sobre el producto y las directrices clínicas resumen la evidencia sobre su seguridad y eficacia. Aportan información sobre aspectos como las formas farmacéuticas y los intervalos de dosis, los efectos adversos, las situaciones clínicas en las que puede estar contraindicado el fármaco y las interacciones con otros medicamentos de uso habitual. Las directrices clínicas también suelen contener recomendaciones sobre el lugar que ocupa un medicamento dentro de las formas de tratamiento establecidas para una enfermedad (p. ej., tratamiento de primera línea o tratamiento complementario).

En muchos países, y en la Unión Europea, después de que un medicamento recibe una autorización de comercialización, las autoridades sanitarias están obligadas a vigilar los efectos adversos en los pacientes que lo utilizan. Este seguimiento de la comercialización pretende detectar acontecimientos adversos raros y graves que quizá no se hayan identificado durante los ensayos clínicos en los que se basó la autorización. Los ensayos clínicos suelen ser de corta duración y a menudo se realizan en grupos de pacientes muy seleccionados. Es posible que los acontecimientos adversos más raros solo salgan a la luz cuando el fármaco se haya utilizado para tratar a un gran número de pacientes no seleccionados (Osakwe, 2016; Rago y Santoso, 2008).

<sup>(?)</sup> No todos los medicamentos que cuentan con una autorización de comercialización se han sometido a ensayos clínicos exhaustivos; algunos ejemplos son los medicamentos genéricos y los medicamentos tradicionales o bien establecidos.

## ¿Qué evidencia existe actualmente sobre la eficacia del cannabis y los cannabinoides como medicamentos?

En esta sección se resumen la evidencia sobre las propiedades medicinales del cannabis y los cannabinoides obtenidos en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Como ya se ha señalado, la base de evidencia científica evoluciona con rapidez, pero actualmente es bastante limitada y fragmentada, lo que debe tenerse en cuenta al considerar cualquier revisión de la evidencia. Un reto particular a la hora de interpretar los datos es que a menudo se han utilizado productos y preparados de cannabis diferentes, que podían contener principios activos muy distintos. Para facilitar la lectura, en esta sección se ha utilizado el término «cannabinoides» cuando los estudios se hicieron con varias sustancias. Se pueden consultar más detalles sobre los cannabinoides específicos en el documento de referencia que acompaña a este informe (Hall, 2018).

Los datos de ensayos clínicos controlados que se resumen a continuación (y en la Tabla 1, página 15) indican que los cannabinoides alivian los síntomas de algunas enfermedades. En estos casos, los cannabinoides se utilizan a menudo como tratamiento complementario, lo que significa que se añaden a otros tratamientos médicos en lugar de emplearse solos. Además, normalmente se utilizan solo cuando un paciente no ha respondido a los tratamientos recomendados para estos trastornos.

### Como antieméticos

En ensayos clínicos controlados se han comparado los efectos antieméticos del THC (administrado por vía oral) con los de un placebo u otro fármaco antiemético en pacientes con náuseas y vómitos relacionados con la quimioterapia contra el cáncer. Las revisiones sistemáticas de los ensayos (p. ej., NASEM, 2017; Smith et al., 2015; Tramer et al., 2001; Whiting et al., 2015) han llegado a la conclusión de que el THC y otros cannabinoides que producen efectos similares (conocidos como agonistas cannabinoides) fueron más eficaces que el placebo y a menudo tuvieron niveles de eficacia similares a los de los antieméticos con los que se compararon.

Las revisiones exhaustivas más recientes difirieron en sus evaluaciones de la solidez de la evidencia de la eficacia respecto a los cannabinoides como antieméticos. Whiting y cols. (2015) calificaron la calidad de estos ensayos como «baja» porque la mayoría de los autores no incluyeron a los pacientes que suspendieron el tratamiento en sus análisis

de los resultados. En una revisión Cochrane (Smith et al., 2015) también se llegó a la conclusión de que la evidencia era poco sólida debido a las limitaciones del diseño de los estudios y al uso de tratamientos de comparación desfasados. Sin embargo, las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina (NASEM) de EE.UU. observaron que había «pruebas concluyentes» de que los cannabinoides orales eran eficaces para tratar las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia (NASEM, 2017).

Estos ensayos clínicos tienen limitaciones importantes, como se señala en todas las revisiones. En primer lugar, las nuevas pautas de quimioterapia contra el cáncer producen menos náuseas y vómitos que los tratamientos utilizados en los ensayos realizados entre 1975 y 1991 (Smith et al., 2015). En segundo lugar, el tratamiento activo con el que se compararon más a menudo el THC y otros cannabinoides fue la proclorperazina, y los antieméticos más modernos logran un control mucho mejor de las náuseas y los vómitos que la proclorperazina (Institute of Medicine, 1999; Navari, 2009). Se han realizado muy pocos ensayos clínicos para comparar los efectos antieméticos de los cannabinoides con los de estos fármacos más modernos en pacientes con cáncer tratados con las pautas de quimioterapia actuales (NASEM, 2017; Navari, 2009). Estos ensayos son necesarios para aclarar el papel de los cannabinoides en el tratamiento de las náuseas y los vómitos en pacientes con cáncer. Hay muy poca evidencia sobre la utilidad de los cannabinoides en el tratamiento de las náuseas y los vómitos causados por otras enfermedades (NASEM, 2017).

### Para estimular el apetito

El Marinol fue aprobado en Estados Unidos en 1999 para su uso como estimulante del apetito en pacientes con síndrome de emaciación relacionado con el SIDA. Esta aprobación se basó en muy pocos ensayos clínicos pequeños (Beal et al., 1995; Lutge et al., 2013; Tramer et al., 2001). En las revisiones sistemáticas se concluyó que estos ensayos aportaron datos poco sólidos a favor del uso del THC como estimulante del apetito porque había un riesgo considerable de sesgo (Lutge et al., 2013; NASEM, 2017; Whiting et al., 2015). En la actualidad existe una necesidad mucho menor de estimular el apetito en los pacientes con SIDA porque muy pocas personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) presentan emaciación relacionada con el SIDA si reciben tratamiento con antirretrovirales de gran actividad (NASEM, 2017). No hay datos suficientes para evaluar la utilidad del dronabinol en la estimulación del apetito en personas con otros trastornos, como la anorexia nerviosa y la caquexia del cáncer (NASEM, 2017).

## Para el dolor neuropático y la espasticidad en la esclerosis múltiple

En ensayos clínicos se ha evaluado la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento de los espasmos musculares y el dolor neuropático en pacientes con esclerosis múltiple, un trastorno neurodegenerativo. El producto que más se ha probado ha sido el nabiximol (Sativex), un extracto de cannabis normalizado con cantidades aproximadamente iguales de THC y CBD administrado en pulverización bucal.

En los ensayos clínicos aleatorizados, algunos pacientes que recibieron nabiximol (además de su tratamiento existente) comunicaron menos espasticidad muscular que los que recibieron un placebo (Collin et al., 2010; Novotna et al., 2011; Wade et al., 2004). Sin embargo, las valoraciones de la espasticidad muscular de los pacientes realizadas por los médicos solo mostraron reducciones marginales (p. ej., Koppel et al., 2014; NASEM, 2017; Whiting et al., 2015; Zajicek et al., 2003). Whiting y cols. describieron los datos de eficacia como de calidad «moderada». En la revisión de la NASEM se concluyó que los cannabinoides eran «probablemente eficaces» para reducir la espasticidad muscular notificada por los pacientes, pero sus efectos clínicos se describieron como «pequeños».

## Para el dolor crónico no oncológico

Uno de los motivos citados con mayor frecuencia por los que los pacientes consumen cannabis con fines médicos en los Estados Unidos es el tratamiento del dolor crónico que no está causado por el cáncer (dolor crónico no oncológico, DCNO) (NASEM, 2017). Se incluyen aquí el dolor neuropático, la artritis, el dolor de espalda, el dolor de cuello y hombros y el dolor de cabeza.

Andrae y cols. (2015) publicaron un meta-análisis bayesiano de los datos de 178 pacientes con diversos tipos de dolor neuropático en cinco ensayos aleatorizados y controlados (EAC) de la hierba del cannabis vaporizada inhalada. Se evaluó a los pacientes durante un máximo de dos semanas. Los autores observaron que los pacientes que consumieron hierba del cannabis vaporizada tenían el triple de probabilidades (razón de posibilidades (OR) = 3,2) de referir una reducción del dolor del 30 % que los que recibieron un placebo.

En una revisión Cochrane se evaluaron estudios en los que se comparó la eficacia de los cannabinoides (hierba, origen vegetal, sintéticos) con la de un placebo para reducir el dolor neuropático crónico en adultos (Mucke et

al., 2018a). Se realizaron 16 estudios con 1 750 participantes que recibieron un medicamento cannabinoide (nabiximol o THC y sus análogos) o un placebo durante 2-26 semanas. Los autores calificaron la calidad del estudio de baja en 2 estudios, moderada en 12 estudios y alta en 2 estudios. Observaron que los cannabinoides aumentaron el porcentaje de pacientes que lograron una reducción del dolor del 50 % en comparación con el placebo (del 17 % al 21 %). El número de pacientes que fue necesario tratar para obtener un beneficio fue de 20. El porcentaje que logró una reducción del dolor del 30 % fue del 39 % en comparación con el 33 %, y el número de pacientes que fue necesario tratar para obtener un beneficio fue de 11. Hubo más retiradas del tratamiento por acontecimientos adversos con los cannabinoides que con el placebo (10 % frente al 5 %).

Stockings y cols. (2018a) publicaron una revisión exhaustiva de ensayos clínicos controlados y estudios observacionales en los que se compararon cannabinoides y un placebo en el tratamiento de diversos tipos de DCNO. Incluyeron 91 publicaciones relativas a 9 958 participantes en 47 EAC (24 estudios de grupos paralelos y 23 ensayos cruzados) y 57 estudios observacionales. Cuarenta y ocho estudios incluyeron pacientes con dolor neuropático (16 en pacientes con esclerosis múltiple y 32 en pacientes con dolor neuropático por otras enfermedades). También se describieron 7 estudios de pacientes con fibromialgia, 1 estudio de pacientes con artritis reumatoide y 48 estudios de pacientes con otros tipos de DCNO (13 en pacientes con dolor relacionado con la esclerosis múltiple, 6 en pacientes con dolor visceral y 29 en muestras de pacientes con DCNO mixto o no definido). El porcentaje de pacientes con DCNO que lograron una reducción de la intensidad del dolor del 30 %, cuando se hizo un promedio de todos los EAC, fue del 29 % en los tratados con cannabinoides, en comparación con el 26 % en los que recibieron un placebo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. Sin embargo, una mayor proporción de pacientes tratados con cannabinoides notificó acontecimientos adversos. Stockings y cols. llegaron a la conclusión de que las pruebas de la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del DCNO eran limitadas. También se obtuvieron pruebas limitadas de efectos beneficiosos en otros dominios relacionados con el dolor, como el sueño.

## Para cuidados paliativos en oncología

En los debates en los medios de comunicación sobre los posibles usos médicos del cannabis se suelen mencionar los cuidados paliativos de los pacientes con cáncer terminal. Se ha defendido el uso médico del cannabis y los

cannabinoides para controlar una amplia variedad de síntomas comunicados por los pacientes con cáncer terminal mediante el control del dolor, la estimulación del apetito, la reducción de la ansiedad y la mejora del sueño.

Mucke y cols. (2018b) realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis de la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad de los cannabinoides en medicina paliativa. Encontraron nueve estudios con 1 561 participantes, todos los cuales se consideraron con un riesgo de sesgo moderado. No observaron diferencias significativas entre los cannabinoides y el placebo en cuanto a la mejora del aporte calórico, el apetito, las náuseas o los vómitos, el dolor o el sueño en los pacientes con cáncer terminal. Tampoco encontraron pruebas de alta calidad de que los cannabinoides fueran útiles para tratar la anorexia o la caquexia en los pacientes oncológicos. La solidez de estas conclusiones se vio limitada por el escaso número de estudios de gran calidad y el pequeño tamaño de las muestras, lo que redujo la posibilidad de encontrar diferencias a favor de los cannabinoides. Se necesitan ensayos más extensos y mejor diseñados para evaluar la utilidad del cannabis y los cannabinoides en los cuidados paliativos oncológicos.

### Para la epilepsia infantil resistente al tratamiento

Los padres de niños con epilepsia resistente han comunicado que los aceites ricos en CBD reducen la frecuencia y la intensidad de las crisis de sus hijos (Devinsky et al., 2016; Hussain et al., 2015; Press et al., 2015). Estos informes parentales han sido respaldados por un gran ensayo abierto y por un EAC multicéntrico extenso (Devinsky et al., 2016; Devinsky et al., 2017; Dos Santos et al., 2014; Friedman y Devinsky, 2015). En las revisiones sistemáticas iniciales (por ejemplo, Gloss and Vickrey, 2014) se señaló que no podían extraerse conclusiones fiables sobre la eficacia y la seguridad del CBD. En una revisión sistemática de los ensayos clínicos realizados desde entonces (Stockings et al., 2018b) se observó que la adición de CBD a los antiepilépticos convencionales redujo significativamente la frecuencia de las crisis en niños con síndrome de Dravet o síndrome de Lennox-Gastaut. La revisión concluyó que se necesitaban más ensayos clínicos controlados para determinar las dosis de CBD que producían de forma fiable efectos antiepilépticos con un mínimo de acontecimientos adversos y una interacción mínima con otros antiepilépticos, como las benzodiazepinas. Se precisan estudios de farmacología clínica para definir mejor las dosis y las interacciones farmacológicas con otros antiepilépticos. Entonces quizá sea necesario realizar ensayos clínicos para evaluar si el

CBD es útil en el tratamiento de otros tipos de epilepsia resistente en niños y adultos (Stockings et al., 2018b).

### Otros usos médicos de los cannabinoides

Grupos de pacientes y algunos médicos han defendido el uso de cannabis y cannabinoides para tratar diversas enfermedades además de las descritas hasta ahora. Estas enfermedades comprenden trastornos de ansiedad, como el trastorno por estrés postraumático, trastornos depresivos, trastornos del sueño, tipos de dolor crónico no incluidos en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, trastornos neurológicos degenerativos y enfermedades inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn. Algunos pacientes con estas enfermedades han comunicado beneficios clínicos del uso de cannabis o cannabinoides.

En la gran mayoría de estos trastornos, no se han obtenido datos de eficacia en ensayos clínicos controlados o bien hay pocos datos de estudios que se consideren sensibles al sesgo porque utilizaron muestras pequeñas de pacientes, estaban mal controlados o no compararon el cannabis o los cannabinoides con un placebo o con fármacos activos (NASEM, 2017; Whiting et al., 2015). Los profesionales médicos que tratan estas enfermedades pueden mostrarse reacios a utilizar cannabinoides fuera de los ensayos clínicos en ausencia de tales datos (por ejemplo, Martin et al., 2018). No obstante, los pacientes utilizan cannabis y cannabinoides para tratar estos síntomas en los países donde pueden hacerlo. Esto subraya la necesidad de ampliar la base de evidencia científica mediante la realización de estudios sólidos que abarquen toda la gama de preparados de cannabis que se utilizan, en los que también se puede abordar la cuestión planteada por algunos pacientes que refieren un mayor beneficio del uso de toda la planta que del uso de extractos individuales de cannabinoides, el denominado «efecto sinérgico» (entourage effect) (Russo, 2011).

### Resumen

En la Tabla 1 se resumen los datos actuales sobre el uso médico del cannabis y los cannabinoides, y se destacan las limitaciones y lagunas importantes de la evidencia científica. Esto subraya la necesidad de nuevas investigaciones y estudios clínicos, incluidos ensayos más extensos y mejor diseñados, estudios sobre la posología y las interacciones entre los medicamentos y estudios con seguimiento de los participantes a más largo plazo.



TABLA 1

**Resumen de la evidencia científica sobre el uso médico del cannabis y los cannabinoides**

Enfermedad/síntomas	Productos evaluados	Fortaleza de la evidencia	Limitaciones
Náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia contra el cáncer	Cannabinoides	Débil	Pocos estudios de comparación con antieméticos más nuevos y eficaces. Las nuevas pautas de quimioterapia producen menos náuseas. Existen pocos datos sobre el uso en otros tipos de náuseas.
Estimulante del apetito en pacientes con emaciación relacionada con el SIDA	Dronabinol/THC	Débil	Ahora hay menos casos relacionados con el SIDA que puedan tratarse. Existen pocos datos sobre su uso para estimular el apetito en personas con otras enfermedades.
Espasmos musculares en pacientes con esclerosis múltiple	Nabiximoles	Moderada	Los pacientes refieren disminuciones, pero el efecto en las puntuaciones clínicas es más limitado.
DCNO, incluido el dolor neuropático	Cannabis y cannabinoides	Moderada	Efecto pequeño (pero estadísticamente significativo) en comparación con un placebo.
Cuidados paliativos para el cáncer	Cannabinoides	Insuficiente	Se necesitan ensayos más extensos y mejor diseñados.
Epilepsia infantil resistente al tratamiento	CBD	Moderada	Pruebas a favor del uso como tratamiento complementario en personas con síndrome de Dravet o Lennox-Gastaut. Se necesitan más estudios para investigar la posología, las interacciones y el uso en personas con otras formas de epilepsia.
Otros usos médicos, como trastornos del sueño, trastornos de ansiedad, depresión, trastornos neurológicos degenerativos y enfermedad inflamatoria intestinal	Cannabis o cannabinoides	Insuficiente	Algunos datos de los efectos a corto plazo en algunos trastornos (p. ej., trastornos del sueño), pero se necesitan ensayos más extensos y mejor diseñados, con un seguimiento más prolongado.

## ¿Cuáles son los riesgos para la salud del uso médico del cannabis y los cannabinoides?

### ¿Cuáles son los riesgos a corto plazo?

Los efectos adversos a corto plazo del uso médico de los cannabinoides y el cannabis se han evaluado en los ensayos clínicos aleatorizados y controlados resumidos anteriormente. El seguimiento de las náuseas y los vómitos en los ensayos del THC osciló entre 1 y 6 días, mientras que en los ensayos de cannabinoides para estimular el apetito y reducir el dolor y la espasticidad muscular duró entre 8 y 15 semanas (Whiting et al., 2015). En general, los acontecimientos adversos a corto plazo notificados fueron similares a los de otros medicamentos de uso habitual y estuvieron relacionados con síntomas como mareo, sequedad de boca, desorientación, náuseas, euforia, confusión y somnolencia. Los acontecimientos adversos graves fueron raros.

Una revisión de 1999 del Instituto de Medicina, Academias Nacionales de las Ciencias de EE.UU. (ahora Health and Medicine Division, NASEM) concluyó que los efectos adversos a corto plazo de los cannabinoides eran similares a los de otros medicamentos de uso habitual (Institute of Medicine, 1999). En la revisión de estos ensayos realizada por Wang y cols. (2008) no se observó un aumento del riesgo de acontecimientos adversos graves en los pacientes que usaron cannabinoides (ya sean extractos vegetales o preparados de THC) en comparación con un placebo. No obstante, advirtieron de que muchos de estos ensayos tenían una capacidad limitada para detectar acontecimientos adversos raros pero graves debido al pequeño tamaño de las muestras y a la imposibilidad de hacer un seguimiento de los pacientes que abandonaron el ensayo.

Whiting y cols. (2015) realizaron un meta-análisis de acontecimientos adversos a corto plazo en 79 ensayos aleatorizados en los que se evaluó la eficacia de cannabinoides en el tratamiento de náuseas y vómitos, dolor crónico, espasticidad debida a esclerosis múltiple, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, psicosis,

glaucoma y trastornos del movimiento, y en la estimulación del apetito. La incidencia de estos acontecimientos adversos no difirió entre los cannabinoides. Los pacientes que recibieron cannabinoides tuvieron más probabilidades que los tratados con un placebo de notificar un acontecimiento adverso (OR = 3,03) y una probabilidad ligeramente mayor de notificar un acontecimiento adverso grave (OR = 1,41). Los pacientes tratados con cannabinoides también tuvieron más probabilidades que los tratados con el placebo de retirarse del estudio por acontecimientos adversos (OR = 2,94). Los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia por los pacientes que recibieron cannabinoides fueron mareo, sequedad de boca, desorientación, náuseas, euforia, confusión y somnolencia. Los acontecimientos adversos graves fueron mucho más raros. Consistieron en confusión, alucinaciones, paranoia y síntomas de psicosis.

### ¿Cuáles son los riesgos a largo plazo?

Existen menos datos sobre los riesgos del uso médico de los cannabinoides a largo plazo, pero en general los que se han descrito son similares a los notificados con el uso a corto plazo. Con el tiempo aumenta el número de personas que comunican acontecimientos adversos, pero suelen ser leves o moderados. Sin embargo, se necesitan más investigaciones, entre otras, sobre el uso a largo plazo de CBD para tratar la epilepsia infantil resistente al tratamiento.

Se han investigado los acontecimientos adversos comunicados por las personas que utilizan cannabinoides a diario durante meses o años para tratar el dolor crónico o la espasticidad muscular relacionada con la esclerosis múltiple (Wang et al., 2008). Serpell y cols. (2013) comunicaron el seguimiento más prolongado de los acontecimientos adversos en pacientes con esclerosis múltiple tratados con nabiximol por espasticidad. Evaluaron los acontecimientos adversos en los pacientes que participaron en un EAC de nabiximol de 6 semanas y que después recibieron el fármaco en una fase abierta de hasta 3 años. El 84 % ( $n = 145$ ) continuaron en el ensayo abierto; 35 utilizaron nabiximol durante un máximo de un año, 43 lo utilizaron durante un máximo de dos años y 4 lo utilizaron durante un máximo de tres años. El 95 % de los pacientes experimentaron un acontecimiento adverso durante el seguimiento, pero la mayoría fueron leves o moderados. Los más frecuentes consistieron en mareo, cansancio y dolor de cabeza. Veintitrés pacientes (16 %) se retiraron del estudio debido a los acontecimientos adversos.

En dos estudios observacionales se ha informado sobre los efectos adversos en pacientes con cáncer (Bar-Lev Schleider et al., 2018) y pacientes ancianos (Abuhasira et al., 2018) tratados en uno de los principales hospitales oncológicos de Israel entre enero de 2015 y octubre de 2017. Se valoraron acontecimientos adversos mediante una entrevista telefónica realizada 6 meses después del inicio del tratamiento. Entre los pacientes con cáncer, el 31 % notificó un acontecimiento adverso; en la mayoría de casos consistieron en mareo (8,0 %), sequedad de boca (7,3 %), aumento del apetito (3,6 %), somnolencia (3,3 %) y efectos psicoactivos (2,8 %) (Bar-Lev Schleider et al., 2018). La prevalencia y el tipo de acontecimientos adversos fueron muy similares en los pacientes de edad avanzada tratados con cannabis por enfermedades más variadas (Abuhasira et al., 2018).

Hasta ahora no se han realizado estudios de acontecimientos adversos asociados al uso habitual de CBD en niños con epilepsia resistente al tratamiento. Esto debería ser una prioridad de investigación dada la preocupación por los posibles efectos del uso de medicación a largo plazo sobre el desarrollo cerebral en los niños y adolescentes.

### ¿Qué se puede aprender sobre los posibles riesgos de los estudios del consumo recreativo de cannabis a largo plazo?

Algunos de los perjuicios comunicados con el consumo recreativo de cannabis a largo plazo podrían producirse también en las personas que usan cannabis o cannabinoides con fines médicos a largo plazo. Entre ellos figuran el desarrollo de dependencia y diversos posibles problemas de salud física y mental. En esta sección se presenta un breve resumen de los riesgos del consumo recreativo de cannabis a largo plazo; los detalles están disponibles en el documento de referencia (Hall, 2018).

#### Dependencia del cannabis

La dependencia del cannabis o los trastornos por consumo de cannabis son posibles consecuencias del consumo a largo plazo (Hall, 2015). Estos trastornos se caracterizan por la dificultad para controlar el consumo o la incapacidad para interrumpir el consumo cuando una persona lo desea. En consecuencia, esa persona puede seguir consumiendo cannabis a pesar de que esté perjudicando su salud o su bienestar o alterando su desempeño de funciones sociales.

La dependencia del cannabis se ha estudiado principalmente en consumidores sociales de cannabis, que normalmente empiezan a consumir en la adolescencia y fuman productos de cannabis potentes a diario durante meses y años. A principios del decenio de 1990, se calculó que el riesgo durante toda la vida de los consumidores sociales de cannabis de desarrollar dependencia era del 9 % en los Estados Unidos (Anthony, 2006), en comparación con el 32 % con la nicotina, el 23 % con la heroína, el 17 % con la cocaína, el 15 % con el alcohol y el 11 % con los estimulantes (Anthony et al., 1994; Hall et al., 1999).

### Otros riesgos

Estudios epidemiológicos de consumidores sociales de cannabis han analizado los efectos del consumo diario mantenido de cannabis en la adolescencia y el principio de la edad adulta sobre los resultados psicosociales en los adultos jóvenes (Hall et al., 2016; NASEM, 2017). Solo se ha realizado un pequeño número de estudios bien controlados de los efectos adversos para la salud, como cánceres y enfermedades cardíacas, en fumadores de cannabis a largo plazo (Aldington et al., 2008; Hall et al., 2016; Hashibe et al., 2006; NASEM, 2017). Estos datos indican que fumar cannabis a largo plazo se asocia a un mayor riesgo de bronquitis crónica (Hall et al., 2016; NASEM, 2017). El consumo recreativo de cannabis a largo plazo también se ha asociado a alteraciones de la memoria, la atención, la toma de decisiones y la planificación (Crean et al., 2011; Solowij et al., 2002), así como a trastornos psicológicos (Hall et al., 2016; NASEM, 2017), aunque hay pocos estudios prospectivos de estos trastornos (Hall et al., 2016; NASEM, 2017).

Se ha descrito en revisiones recientes de evidencia epidemiológica sobre resultados cardiovasculares que el consumo de cannabis fumado puede desencadenar un infarto de miocardio (Franz y Frishman, 2016; Hall et al., 2016; NASEM, 2017) y un ictus en consumidores sociales más jóvenes (Hall et al., 2016). No está claro si fumar

cannabis aumenta el riesgo de cáncer. Se han obtenido resultados contradictorios en los estudios epidemiológicos: algunos no han podido demostrar un aumento del riesgo de cáncer, mientras que en unos pocos estudios de casos y controles se ha observado una elevación moderada del riesgo en fumadores empedernidos de cannabis a largo plazo (Aldington et al., 2008; Hall et al., 2016; Hashibe et al., 2006).

Puede ser difícil calcular el grado en que los riesgos asociados al consumo recreativo de cannabis a largo plazo se aplican al consumo prolongado de cannabis bajo supervisión médica. En general, no se dispone de estudios y los riesgos están influidos por varios factores, como el tipo de producto y la forma de consumo, que pueden ser diferentes cuando el cannabis o los cannabinoides se utilizan con fines médicos. Por ejemplo, si un paciente consume cannabinoides en una cápsula o disueltos en aceite, se evitarían los riesgos respiratorios asociados al consumo de cannabis fumado. De manera análoga, el uso de vaporizadores también reduciría el riesgo, pero no se sabe a ciencia cierta en qué medida.

### Resumen

Los riesgos para la salud a corto plazo asociados al uso médico del cannabis y los cannabinoides que se han descrito en los ensayos fueron similares a los de otros medicamentos de uso habitual y estuvieron relacionados con síntomas como mareos, sequedad de boca, desorientación, náuseas, euforia, confusión y somnolencia. Los acontecimientos adversos graves fueron raros. Existen menos datos sobre los riesgos para la salud del uso médico de los cannabinoides a largo plazo, pero en general los que se han descrito son similares a los notificados con el uso a corto plazo. Es posible que algunos de los perjuicios comunicados por los consumidores sociales de cannabis a largo plazo puedan aplicarse al uso médico de cannabis y cannabinoides a largo plazo, pero se necesitan más investigaciones para extraer conclusiones basadas en evidencia científica.



## Parte 2

# ¿Qué marcos normativos son aplicables al uso médico del cannabis y los cannabinoides?

En esta sección se explican a grandes rasgos los requisitos para el uso médico del cannabis y los cannabinoides en los tratados internacionales de control de drogas y los métodos que se suelen utilizar para evaluar y aprobar los medicamentos en los países europeos y otros países de renta alta. Se describen los programas diseñados para permitir que los pacientes gravemente enfermos utilicen medicamentos no autorizados en determinadas circunstancias. También se describen brevemente los métodos de regulación de los medicamentos a base de plantas.

### ¿Se permite el uso médico del cannabis y los cannabinoides en los tratados internacionales de control de drogas?

En los tratados internacionales de control de drogas, el consumo de cannabis se limita a fines científicos y médicos (UNODC, 2013). Los tratados imponen requisitos a los países signatarios que permiten el uso médico del cannabis y otros fármacos que están sujetos a control internacional (INCB, 2017). Los tratados exigen una regulación más estricta del cannabis que de los medicamentos que no están sujetos a control internacional. Por ejemplo, exigen que los gobiernos establezcan una agencia nacional que controle la producción y el suministro de cannabis para uso médico. Esta agencia tiene que informar a la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) de las cantidades de cannabis que se utilizan con fines médicos y del número de pacientes tratados con medicamentos a base de cannabis.

Los tratados también exigen que el uso médico del cannabis y los cannabinoides sea supervisado por médicos y que estos fármacos se dispensen con receta. Los fármacos solo deben utilizarse si existen pruebas de su calidad, seguridad y eficacia para uso médico. En cada país, el uso médico de cannabis y otras drogas controladas puede precisar el seguimiento del comportamiento de los

médicos prescriptores y los pacientes para garantizar que los medicamentos a base de cannabis se prescriban adecuadamente y que no se desvíen para usos no médicos o consumo excesivo por los pacientes.

En un desarrollo reciente, el Comité de Expertos en Farmacodependencia de la Organización Mundial de la Salud (ECDD-OMS) dedicó una sesión especial al cannabis y realizó una revisión crítica del CBD (junio de 2018). El ECDD-OMS recomendó que los preparados que se consideren CBD puro no deben estar sujetos al control internacional de drogas porque la sustancia no tiene propiedades psicoactivas y no se han notificado casos de abuso o dependencia. Además, el ECDD-OMS llevó a cabo una revisión crítica del cannabis y las sustancias relacionadas con el cannabis en noviembre de 2018 <sup>(3)</sup>. La decisión de adoptar o no las recomendaciones estará sujeta a una votación de la Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas, que se reunirá en marzo de 2019 (OMS, 2018).

### ¿En qué marcos normativos están autorizados el cannabis o los cannabinoides para uso médico a nivel europeo?

La regulación de los medicamentos en Europa se basa en una red de 50 autoridades de registro de medicamentos en 31 países del Espacio Económico Europeo (EEE) (que comprenden los 28 Estados miembros de la UE, Islandia, Liechtenstein y Noruega). Este sistema asegura que exista una regulación uniforme de los medicamentos en toda la Unión Europea para proteger la salud pública y garantiza que los ciudadanos de la UE tengan acceso a medicamentos de gran calidad, seguros y eficaces (EMA, 2016).

<sup>(3)</sup> Las recomendaciones del ECDD-OMS se pueden consultar en la página web de la OMS: [https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ecdd\\_41\\_meeting/en/](https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ecdd_41_meeting/en/)

Los medicamentos pueden ser autorizados en la Unión Europea por una de tres vías. La primera es un procedimiento centralizado bajo la responsabilidad de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) que permite la comercialización de un medicamento basada en una única autorización en el ámbito de la UE. El uso del procedimiento centralizado de autorización es obligatorio para la mayoría de los medicamentos innovadores, incluidos los medicamentos de origen biotecnológico, los medicamentos de terapia avanzada, los medicamentos con un nuevo principio activo indicados para áreas terapéuticas importantes (SIDA, cáncer, trastornos neurodegenerativos, diabetes, enfermedades autoinmunitarias y otras disfunciones inmunitarias y enfermedades víricas) y los medicamentos para enfermedades raras (medicamentos huérfanos).

La segunda es un procedimiento descentralizado en el que las empresas pueden solicitar la autorización simultánea de un medicamento en más de un Estado miembro de la UE. Este método es aplicable si el medicamento no ha sido autorizado todavía en ningún país de la UE y no se encuentra dentro del ámbito del procedimiento centralizado.

La tercera es el procedimiento de reconocimiento mutuo, por el cual las empresas que tienen un medicamento autorizado en uno de los Estados miembros de la UE pueden solicitar que se reconozca esta autorización en otros países de la Unión. Todos los procesos reguladores exigen que las empresas presenten pruebas de la calidad, la eficacia y la seguridad del medicamento, basadas principalmente en datos de ensayos clínicos controlados sobre la enfermedad para la que se solicita la autorización (EMA, 2016).

La EMA es la responsable de la evaluación científica de los nuevos medicamentos presentados a través del procedimiento centralizado, y la Comisión Europea concede una autorización de comercialización válida en toda la UE a los medicamentos cuya relación riesgo-beneficio es positiva basándose en estas evaluaciones. Los Estados miembros adoptan decisiones sobre precios y reembolso teniendo en cuenta la utilidad que puede tener el medicamento en cada uno de sus sistemas sanitarios. La EMA, a través del sistema de farmacovigilancia, también realiza una vigilancia rutinaria de la seguridad de los medicamentos autorizados mediante procedimientos centralizados y nacionales, impone medidas de gestión de riesgos y mantiene una base de datos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

Hasta la fecha, con la excepción de Acompla, un antagonista del receptor CB<sub>1</sub>, que fue retirado del mercado en 2008, no se ha concedido ninguna autorización de comercialización en toda la UE a ningún medicamento que contenga cannabinoides. Sin embargo, el nabiximol ha sido aprobado en varios países a través de procedimientos descentralizados y de reconocimiento mutuo. Actualmente se está revisando en la EMA una solicitud de autorización de comercialización para un producto cuyo principio activo es el CBD. Este producto está pensado para utilizarse como tratamiento complementario de las crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut o al síndrome de Dravet.

### ¿Qué marcos normativos se utilizan para autorizar el cannabis o los cannabinoides para uso médico a nivel nacional?

Las autoridades sanitarias nacionales autorizan el uso de un medicamento basándose en los requisitos europeos para las autorizaciones de comercialización, es decir, cuando existen pruebas sólidas de que puede fabricarse con un nivel de calidad exigido y hay pruebas procedentes de ensayos clínicos de que es seguro y eficaz cuando se utiliza para tratar a pacientes con trastornos médicos específicos (Osakwe, 2016; Rago and Santos, 2008). Las pruebas de calidad se garantizan mediante una evaluación química o biológica específica y requieren el uso de normas de correcta fabricación. Las pruebas de seguridad y eficacia requieren investigaciones farmacológicas y toxicológicas preclínicas, así como ensayos clínicos. Se confirman habitualmente mediante ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparan los efectos del medicamento con los de un placebo, o un tratamiento activo, en pacientes con la enfermedad especificada.

Una vez que un medicamento ha sido autorizado por las autoridades nacionales, se vigila su seguridad a través del sistema nacional de farmacovigilancia o bien a escala europea cuando ha sido autorizado en más de un Estado miembro. Esta vigilancia permite la detección de acontecimientos adversos graves raros y a veces inesperados que quizá no se hayan identificado en el periodo relativamente corto de los ensayos clínicos (realizados en poblaciones de pacientes seleccionadas) que se llevaron a cabo para obtener la autorización para uso médico.

## ¿Qué otros métodos normativos se utilizan para permitir que el cannabis o los cannabinoides estén disponibles para uso médico sin una autorización de comercialización formal?

Muchos sistemas de registro farmacéutico incluyen programas que permiten a los pacientes acceder a medicamentos no aprobados bajo supervisión médica. Estos programas suelen ser utilizados por pacientes con enfermedades graves, como cáncer terminal o enfermedades neurológicas degenerativas, que no han respondido a los tratamientos convencionales. A menudo proporcionan acceso anticipado a medicamentos que se están investigando de ensayos clínicos o cuyo uso se ha aprobado en otros países (Martinalbo et al., 2016).

En estos programas, el acceso a medicamentos no autorizados precisa normalmente la prescripción de un médico colegiado y la aprobación de la autoridad de registro farmacéutico para que el paciente obtenga y utilice el medicamento. Los pacientes suelen pagar los costes de su obtención; en ocasiones, la empresa farmacéutica lo proporciona sin coste alguno para el paciente por motivos compasivos. Es posible que el médico prescriptor tenga que notificar los resultados del paciente y los posibles acontecimientos adversos. Una minoría de pacientes utilizan este método en los países desarrollados para acceder a medicamentos no aprobados, por lo general para tratar enfermedades graves que no han respondido a los tratamientos habituales.

Muchos Estados miembros de la UE cuentan con algún tipo de programa de acceso compasivo para medicamentos no autorizados (Balasubramanian et al., 2016). Se conocen con diversos nombres según el país, como programas de acceso anticipado, programas de acceso especial, programas de pacientes concretos y programas de acceso gestionado. No obstante, todos estos programas ponen a disposición del paciente un medicamento antes de su autorización y lanzamiento comercial en el país (Balasubramanian et al., 2016).

En Europa, el acceso a los preparados de cannabis, incluidas las fórmulas magistrales, cuando se permiten, parece llevarse a cabo principalmente mediante programas de uso compasivo o excepcional (HPRA, 2017). En los países en los que se concede acceso a los preparados de cannabis de esta forma, suele permitirse para el tratamiento de una reducida variedad de enfermedades. Una característica común de estos programas de acceso es un médico prescriptor especializado que tiene una licencia específica para

prescribir preparados de cannabis no autorizados (HPRA, 2017; Krcevski-Skvarc et al., 2018). Otros países europeos permiten el acceso a preparados de cannabis a través de programas de acceso ampliado. Estos programas utilizan instrumentos reguladores específicos de cada país que permiten a los pacientes con necesidades médicas no cubiertas acceder a un medicamento en desarrollo clínico antes de su lanzamiento oficial (HPRA, 2017; Krcevski-Skvarc et al., 2018).

Existe una amplia variación en la forma de aplicar estos programas a escala nacional, y cada país tiene sus propias normas y procedimientos para permitir que los pacientes reciban preparados de cannabis.

## ¿Podría venderse el cannabis como un medicamento a base de plantas?

La mayoría de los sistemas de registro farmacéutico permiten el uso de medicamentos a base de plantas que no cumplen los mismos requisitos que los exigidos para los fármacos (Ekor, 2014; OMS, 2015). Por ejemplo, no suele ser obligatorio que los fabricantes de medicamentos a base de plantas tradicionales con usos consolidados aporten pruebas de la eficacia y la seguridad obtenidas en ensayos clínicos. En su lugar, solo tienen que presentar pruebas de la calidad y la uniformidad del producto para garantizar que los consumidores reciban dosis normalizadas de productos a base de plantas que no contengan contaminantes ni adulterantes. Estos medicamentos a base de plantas son distintos de los alimentos naturales y otros productos similares, que quedan fuera del ámbito de este informe (véase «Productos con bajo contenido de THC y productos de cannabis asociados a la salud y el bienestar», página 22).

La justificación de este sistema regulador con requisitos mínimos es que los medicamentos a base de plantas tienen antecedentes de uso tradicional o consolidado, generalmente en ausencia de informes de acontecimientos adversos graves. Quienes critican los medicamentos a base de plantas señalan que no hay pruebas que respalden muchos de los beneficios terapéuticos propuestos para estos medicamentos a base de plantas tradicionales. Por otra parte, muchos medicamentos a base de plantas se utilizan además de (y no en lugar de) los medicamentos convencionales y pueden interactuar con estos fármacos de formas a veces desconocidas que pueden perjudicar a los pacientes (Ekor, 2014; Sammons et al., 2016).

La preferencia entre algunos pacientes por el uso médico de preparados de toda la planta del cannabis en lugar de productos farmacéuticos tiene importantes semejanzas con los motivos que aducen muchas personas para utilizar medicamentos a base de plantas tradicionales. A veces se prefiere la hierba del cannabis debido al hipotético efecto séquito, lo que significa que la combinación de los cannabinoides y otras sustancias de la planta completa tiene un efecto médico mayor que los cannabinoides aislados extraídos de la planta (Russo, 2011).

De conformidad con la Directiva sobre medicamentos de la Unión Europea (Parlamento Europeo y Consejo, 2001), los fármacos sujetos a control internacional deben distribuirse con receta, mientras que los medicamentos a base de plantas, que tienen un procedimiento de registro simplificado (basado en el uso tradicional), suelen venderse sin receta. Por este motivo, el cannabis sería difícil de regular como un medicamento a base de plantas tradicional en la Unión Europea mientras siga siendo un fármaco sujeto a control internacional o mientras la legislación nacional de muchos países clasifique el cannabis como una droga que no tiene usos médicos. Los principales problemas para la regulación de los productos de cannabis como medicamentos a base de plantas persistirían aun cuando se eliminasen estos obstáculos. Entre ellos figurarían la caracterización y normalización de los cannabinoides y otros componentes químicos de la hierba del cannabis (Martin and Bonomo, 2016), la evaluación de su estabilidad en medicamentos almacenados (Martin and Bonomo, 2016) y la garantía de que los productos de hierba del cannabis estén libres de contaminación por microbios (p. ej., hongos y mohos), metales pesados y pesticidas (Dryburgh et al., 2018).

## Resumen

La regulación del cannabis y los cannabinoides con fines médicos es un complejo mosaico de estrategias. A escala internacional, los tratados de control de drogas de las Naciones Unidas, en virtud de los cuales el uso médico del cannabis se limita de forma muy estricta, proporcionan un telón de fondo para los marcos normativos para el uso médico del cannabis y los cannabinoides en todos los países signatarios. Además, dentro de la UE, la EMA es responsable de la evaluación científica, la supervisión y la vigilancia de la seguridad de los medicamentos y coordina una red de autoridades nacionales de registro sanitario.

Un medicamento puede recibir una autorización transnacional en Europa de tres formas distintas. Una de ellas concede acceso en toda la UE y las otras dos pueden dar lugar a la autorización en más de un país de la Unión. Hasta la fecha, no se han concedido autorizaciones de comercialización en toda la UE para ningún medicamento

## Productos con bajo contenido de THC y productos de cannabis asociados a la salud y el bienestar

Esta publicación se centra en la regulación de los preparados de cannabis y los productos con cannabinoides para uso médico. Sin embargo, en los últimos años se han ofrecido diversos artículos derivados del cannabis (p. ej., hierbas, cáñamo y aceites) para su venta abierta en establecimientos de varios países de la UE, basándose en la afirmación de que tienen un efecto psicoactivo escaso o nulo porque contienen una concentración de THC inferior al nivel mínimo legal y, por tanto, no están controlados por las leyes sobre drogas. Estos y otros productos pueden presumir de tener un contenido elevado de CBD, algo que no está controlado por las leyes sobre drogas de la mayoría de los países (p. ej., en Finlandia están clasificados como medicamentos).

El CBD puede ayudar a controlar los síntomas de la epilepsia, pero también se afirma que es útil para tratar una amplia variedad de enfermedades o síntomas, si bien actualmente no hay suficiente evidencia que permitan hacer una evaluación adecuada. Las afirmaciones de que previenen o tratan enfermedades o alivian síntomas obligaría a estos productos a acogerse a la legislación sobre medicamentos, que exige una licencia de venta. Por consiguiente, los mensajes de promoción de estos productos suelen contener palabras o frases inespecíficas, como «salud y bienestar», «bienestar», «nutracéuticos», etc. Se necesitan normas de seguridad alimentaria y otras normativas para regular estos productos y garantizar que lo que contienen tiene el efecto pretendido. Estos productos quedan fuera del ámbito de esta publicación.

que contenga cannabinoides, aunque, por ejemplo, el nabiximol ha sido aprobado en varios países de la UE utilizando los procedimientos alternativos. Los medicamentos también pueden autorizarse a escala nacional. Los procedimientos de registro de nuevos medicamentos tienen en cuenta las pruebas tanto de eficacia clínica como de seguridad. Las autoridades de registro sanitario también vigilan los acontecimientos adversos después de la comercialización. Muchos de estos sistemas de registro farmacéutico también cuentan con programas que permiten a los médicos prescribir en determinadas circunstancias medicamentos no aprobados, a menudo denominados programas de uso compasivo. En muchos casos, estos programas se utilizan para proporcionar acceso a medicamentos que se están investigando en ensayos o cuyas pruebas están en fase de evaluación.



## Parte 3

# ¿Qué estrategias han utilizado los países para permitir el uso médico del cannabis y los cannabinoides?

Esta parte del informe contiene algunos ejemplos de cómo diversos países han puesto a disposición alguna forma de cannabis o de cannabinoides para uso médico, qué productos o preparados han permitido y qué instrumentos legales y reguladores han utilizado. Se ilustran la variedad de estrategias adoptadas y cómo han evolucionado. Se presenta una selección de casos clínicos europeos e internacionales. Los casos clínicos se han seleccionado para ilustrar la gama de marcos normativos aplicados, como programas de acceso ampliado o excepcional, y los diversos productos y preparados autorizados. Los programas norteamericanos se describen con cierto detalle porque son los que llevan más tiempo en funcionamiento.

### ¿Cómo se regula el uso médico del cannabis y los cannabinoides en Estados Unidos y Canadá?

Norteamérica fue la primera región en introducir el uso médico del cannabis. Sucedió en primer lugar en varios estados de los Estados Unidos que aprobaron referendos por iniciativa ciudadana para legalizar el uso médico del cannabis a mediados del decenio de 1990. En 1999, los tribunales canadienses ordenaron al gobierno federal que desarrollara una estrategia nacional para el uso médico del cannabis. El programa resultante era muy restrictivo al principio, pero su funcionamiento se amplió en respuesta a una serie de demandas judiciales de pacientes que no estaban satisfechos con el acceso permitido en virtud del programa inicial.

### Uso médico del cannabis y los cannabinoides en los Estados Unidos

#### Tipos de productos y preparados disponibles para uso médico

En Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado diversos cannabinoides para uso médico utilizando la vía de registro farmacéutico, en concreto, basándose en pruebas procedentes de ensayos clínicos de que los cannabinoides son seguros y eficaces para uso médico. El marinol fue aprobado en 1985 por la FDA como antiemético para los pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia. Cesamet fue aprobado en 1992 como estimulante del apetito en pacientes con emaciación relacionada con el SIDA (Institute of Medicine, 1999).

Ninguno de estos cannabinoides se ha utilizado de forma generalizada en Estados Unidos. Cuando se toma por vía oral, el THC tiene un efecto tardío y a menudo los pacientes no alcanzan un efecto terapéutico o experimentan efectos adversos que hacen que suspendan el fármaco (Grotenhermen, 2004; Iversen, 2007). Este estrecho margen terapéutico (en el que las concentraciones sanguíneas eficaces se acercan las que producen síntomas de toxicidad o se superponen con ellas) es frecuente con muchos otros medicamentos de acción central.

Por diversas razones, las empresas farmacéuticas estadounidenses dejaron de desarrollar nuevos cannabinoides a partir del decenio de 1990. En primer lugar, es costoso desarrollar y probar nuevos fármacos, y resulta difícil recuperar estos costes en el caso de los cannabinoides cuando muchas de las enfermedades para las que se utilizarían son poco frecuentes (Institute of Medicine, 1999). El dolor crónico es más frecuente pero, como se ha indicado en la revisión anterior, en los ensayos clínicos se ha demostrado que los cannabinoides son solo analgésicos moderadamente eficaces. En segundo lugar, la situación jurídica del cannabis dificultó la realización de

investigaciones sobre la seguridad y la eficacia de los cannabinoides. En tercer lugar, el uso médico de cualquier cannabinoide aprobado tendría restricciones, lo que podría disuadir a los médicos de recetarlos (Bostwick, 2012; Cohen, 2008; Institute of Medicine, 1999). Sin embargo, en junio de 2018, la FDA aprobó Epidiolex, un producto a base de CBD desarrollado por una empresa con sede en el Reino Unido, para tratar a pacientes de 2 años o más con epilepsia secundaria al síndrome de Lennox-Gastaut o al síndrome de Dravet (US FDA, 2018). Se trata de enfermedades raras y es demasiado pronto para saber en qué medida se utilizará este producto.

En Estados Unidos, los defensores de los pacientes utilizaron los referendos por iniciativa ciudadana para legalizar el uso médico de la hierba del cannabis (conocido en Norteamérica como «marihuana médica»).

Argumentaron que los informes de los pacientes sobre los beneficios médicos del uso del cannabis les daban un derecho legal a consumir cannabis con fines médicos, en un sentido muy amplio. Las propuestas de legalizar el uso médico del cannabis se sometieron a votación popular en referendos de iniciativa ciudadana, un procedimiento disponible en casi la mitad de los estados estadounidenses que permite someter a votación una propuesta si se consiguen las firmas de un porcentaje específico de votantes. Si la propuesta recibe la mayoría de los votos, el organismo legislativo estatal debe aprobar leyes para decretarla como ley estatal.

En California se aprobó una iniciativa para legalizar el uso médico del cannabis en 1996, cuando se apoyó la Propuesta 215 con el 56 % de los votos frente al 44 %. Esta iniciativa permitió el uso médico del cannabis para un amplio grupo de indicaciones, entre otras, náuseas, pérdida de peso, dolor y espasmos musculares y cualquier «enfermedad grave» en la que el cannabis pudiera proporcionar alivio (Conboy, 2000). Durante los dos decenios siguientes, los referendos de iniciativa ciudadana al principio y la legislación de los gobiernos estatales posteriormente autorizaron el uso médico del cannabis, que era legal en 29 estados y en el Distrito de Columbia en el momento de redactar este documento.

## Problemas de disponibilidad

Los estados de EE.UU. han ido cambiando en cuanto a las definiciones de las indicaciones del uso médico del cannabis y en cuanto a si han permitido o no que los pacientes obtengan el cannabis de dispensarios comerciales (Pacula y Smart, 2017; ProCon.org, 2017). Las disposiciones estatales más restrictivas solo permiten la necesidad médica como defensa frente al enjuiciamiento

si se detiene a un paciente por consumir cannabis. Otros estados permiten el uso médico solo de preparados de cannabis a base de CBD. Y otros estados permiten que el uso médico del cannabis sea definido por los médicos y los pacientes, y permiten la venta de cannabis médico en dispensarios minoristas a cualquier persona con recomendación médica (Pacula y Smart, 2017).

Las leyes estatales sobre el uso médico del cannabis han establecido aspectos normativos para los gobiernos estatales y federales de los Estados Unidos. Las leyes estatales sobre el uso médico del cannabis están en conflicto con la Ley Federal de Sustancias Controladas de los Estados Unidos, que prohíbe todos los usos del cannabis, incluidos los médicos. Según la Constitución estadounidense, las leyes federales tienen prioridad sobre las leyes estatales cuando ambas se contradicen (Bostwick, 2012; Conboy, 2000; Hoffmann and Weber, 2010). El gobierno de Bush promulgó leyes federales contra los vendedores de cannabis en los estados en los que se permitía el uso médico. En 2009, el gobierno de Obama anunció que concedería una baja prioridad al cumplimiento de la legislación federal en estos estados si regulaban el uso médico del cannabis de formas que protegieran la salud y el orden públicos (Hoffmann and Weber, 2010). El gobierno siguió aprobando leyes federales contra el cultivo y el suministro de cannabis a escala comercial, pero se abstuvo de enjuiciar a los pacientes y médicos que cumplieran las leyes estatales (Eddy, 2009).

Algunos médicos se mostraban reacios a recomendar el uso de cannabis en muchos estados con leyes que permitían su uso médico. Alegaban que, al no existir pruebas sólidas, les resultaba difícil decidir a quién debían prescribir cannabis, en qué dosis y durante cuánto tiempo (Barnes, 2000; Cohen, 2006; Hall and Degenhardt, 2003). A los médicos también les preocupaba que se les pudiera hacer legalmente responsables de cualquier daño que sufrieran los pacientes (Hoffmann and Weber, 2010; Pacula et al., 2004).

Los pacientes a menudo tenían dificultades para obtener cannabis legalmente en los estados que permitían su uso médico. En algunos estados, tenían que recurrir al mercado negro y en otros se les permitía cultivarlo ellos mismos o tener una persona encargada de su cultivo. Las leyes estatales que permitían cultivar cannabis para más de un paciente autorizaron el desarrollo de clubes de compradores de cannabis que cultivaban y vendían cannabis a pacientes que tuvieran una recomendación de un médico. Estos clubes no estaban autorizados para producir cannabis, por lo que lo obtenían del mercado ilegal (Hoffmann and Weber, 2010). La decisión del

## Posibles consecuencias involuntarias del uso médico del cannabis y los cannabinoides

Cuando se piensa en los resultados de los cambios normativos introducidos para permitir el acceso al cannabis y los cannabinoides para uso médico, además de considerar los riesgos y beneficios para la salud de los pacientes, es importante tener en cuenta las posibles consecuencias más amplias para la sociedad y la salud pública. Actualmente hay un número cada vez mayor de estudios, principalmente de EE.UU., que investigan estas consecuencias más amplias. Sin embargo, al igual que la evidencia relativa a la eficacia clínica de diversos productos y preparados de cannabis, las variaciones en las estrategias, las definiciones y las fuentes de datos hacen que sea difícil extraer conclusiones firmes, de modo que los estudios suelen tener resultados contradictorios o resultados no concluyentes.

El EMCDDA está elaborando un informe que proporcionará una visión global de las evaluaciones de los nuevos modelos reguladores en América, donde se abordarán algunos de estos aspectos. En este recuadro destacamos algunas de las cuestiones planteadas hasta la fecha en los estudios sobre el uso médico del cannabis para ilustrar los tipos de posibles consecuencias involuntarias, tanto positivas como negativas, que deberían tenerse en cuenta si se aprueba el uso médico del cannabis o los cannabinoides. Se pueden consultar más detalles sobre los estudios concretos en el documento de referencia que acompaña a este informe (Hall, 2018).

- Impacto en el uso recreativo. Los datos de las encuestas de hogares de EE.UU. sobre drogas indican que el consumo de cannabis en los adultos mayores de 21 años podría haber aumentado entre 2004 y 2012 tras la aprobación de las leyes sobre el uso médico del cannabis (Wen et al., 2015). No hubo diferencias en la prevalencia del consumo de cannabis entre los adultos residentes en Estados con y sin leyes sobre el uso médico del cannabis, pero los adultos de Estados que disponían de estas leyes tenían más probabilidades de haber consumido cannabis en los últimos 30 días, de ser consumidores diarios de cannabis y de comunicar síntomas de abuso/dependencia de cannabis que los adultos que vivían en estados que no habían aprobado leyes sobre el consumo médico de cannabis.
- Consumo entre los jóvenes. Existe cierta preocupación por el posible aumento del consumo de cannabis entre los jóvenes si las leyes sobre el uso médico del cannabis aumentan su disponibilidad y transmiten el mensaje de que el consumo no es peligroso. Sin embargo, las comparaciones del consumo de cannabis por adolescentes en las encuestas de hogares y escolares no han encontrado en general diferencias de consumo entre los Estados que tienen y los que no tienen leyes sobre el uso médico del cannabis (por ejemplo, Ammerman et al., 2015; Cerda et al., 2012; Choo et al., 2014; Harper et al., 2012; Lynne-Landsman et al., 2013; Schuermeyer et al., 2014; Wall et al., 2011, 2012).
- Intoxicaciones accidentales. Los estudios sobre intoxicaciones por cannabis en niños pequeños y visitas médicas urgente suscitan cierta preocupación por la posibilidad de que aumenten las intoxicaciones accidentales (Wang et al., 2016, 2017). Las intoxicaciones accidentales de los niños muy pequeños subrayan la importancia de los envases a prueba de niños y las leyes que regulen la venta a menores a la hora de establecer estos programas.
- Accidentes de tráfico mortales relacionados con cannabis. Se han obtenido resultados dispares en los estudios sobre los efectos de las leyes sobre el uso médico del cannabis en los accidentes de tráfico mortales relacionados con el cannabis. En algunos estudios (p. ej., Masten and Guenzburger, 2014) se ha observado una mayor implicación en accidentes mortales de conductores bajo los efectos del cannabis en estados que han aprobado leyes sobre el uso médico del cannabis. No ha sido así en otros estudios (p. ej., Anderson et al., 2013).
- Suicidios. Anderson et al. (2014) comunicaron descensos más pronunciados de los suicidios entre los varones de 20 a 30 años en los Estados que habían legalizado el uso médico del cannabis que entre los que no lo habían hecho, mientras que otros estudios que tuvieron en cuenta las diferencias entre los Estados (Grucza et al., 2015) o analizaron la asociación entre las tasas de suicidio y el número de pacientes que usaban cannabis con fines médicos no confirmaron este hallazgo (Rylander et al., 2014).

- Sustitución de otras sustancias por cannabis médico. Un aspecto importante es si se puede utilizar cannabis médico en lugar de otras sustancias potencialmente más peligrosas. Un análisis de las muertes por sobredosis de opioides en EE.UU. reveló un menor aumento de estas muertes en los Estados con leyes que regulaban el uso médico del cannabis que en los Estados sin estas leyes, y la diferencia pareció aumentar con el tiempo (Bachhuber et al.,

2014). Se necesitan pruebas más claras de que los opioides se han sustituido por cannabis y de que la asociación no puede explicarse por otras diferencias entre las políticas de los Estados que han aprobado o no leyes sobre el uso médico del cannabis (p. ej., tasas de encarcelamiento de los consumidores de opioides y provisión de tratamiento asistido con metadona) (Campbell et al., 2018; Hayes y Brown, 2014).

gobierno de Obama de no hacer cumplir la ley federal en los estados que habían autorizado el uso médico significaba realmente que los estados con leyes liberales y dispensarios (California, Colorado y Washington) tenían un mercado cuasilegal en el que podía venderse cannabis a cualquier usuario que tuviera una recomendación de un médico (Cohen, 2010; Regan, 2011; Samuels, 2008).

ministro apruebe a cada paciente. Las demandas judiciales de los pacientes que denunciaban que el sistema era demasiado restrictivo lograron que el programa evolucionase durante los dos decenios siguientes de un sistema de acceso excepcional a un programa de acceso ampliado como el existente en California (Freckelton, 2015; Ries, 2016).

## Uso médico del cannabis y los cannabinoides en Canadá

En Canadá, se ha autorizado el uso de algunos medicamentos que contienen cannabinoides, pero también se permite el uso médico del cannabis en virtud de programas de acceso especiales que han cambiado con el tiempo en respuesta a la presión de los pacientes y a las decisiones judiciales.

En 1998, un paciente infectado por el VIH alegó ante los tribunales que se le debía eximir de un enjuiciamiento penal y permitirle utilizar cannabis para tratar su enfermedad y, en junio de 1999, el Ministerio de Sanidad publicó directrices sobre las exenciones de enjuiciamiento penal en casos excepcionales. Sin embargo, estas exenciones se basaban en el criterio ministerial. En el año 2000, el Tribunal Superior de Justicia de Ontario resolvió que la prohibición federal del consumo de cannabis, sin una exención para uso médico bien definida y operativa, infringía los derechos de un paciente con epilepsia resistente al tratamiento según la Carta de Derechos y Libertades de la Constitución de Canadá. El tribunal dictaminó que el gobierno debía permitir a los pacientes consumir cannabis con fines médicos y que debía proporcionar un suministro legal de cannabis para que los médicos pudieran prescribir cannabis a sus pacientes.

Con respecto a los medicamentos autorizados, Sativex está aprobado para su uso en la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple en determinadas condiciones. Otras indicaciones son el tratamiento complementario para el alivio sintomático del dolor neuropático en pacientes adultos con esclerosis múltiple y el tratamiento analgésico complementario en pacientes adultos con cáncer avanzado que sufren dolor moderado o intenso durante el tratamiento con la dosis máxima tolerada de un opioide potente para el dolor de base persistente. La nabilona está disponible para el tratamiento de las náuseas y los vómitos intensos asociados al tratamiento del cáncer. El marinol fue aprobado para la anorexia relacionada con el SIDA acompañada de pérdida de peso y para las náuseas y los vómitos intensos asociados a la quimioterapia contra el cáncer. El fabricante la retiró del mercado canadiense en febrero de 2012, pero no por motivos de seguridad (Abuhasira et al., 2018).

En abril de 2001, el gobierno canadiense legisló para permitir que los pacientes tuvieran acceso al cannabis con fines médicos (Bogdanoski, 2010; Lucas, 2008) si (1) tenían una enfermedad terminal y una esperanza de vida inferior a 12 meses; (2) tenían esclerosis múltiple, una lesión o enfermedad de la médula espinal, dolor oncológico, SIDA, artritis o epilepsia; o (3) tenían otra «enfermedad grave» que no se hubiera aliviado con los «tratamientos convencionales» (Lucas, 2012; Moffat, 2002). Los pacientes con estas afecciones (o un cuidador) podían obtener el cannabis del gobierno o bien solicitar una licencia para cultivar cannabis para su propio uso médico o tener un cuidador encargado de su cultivo.

Además, Canadá fue uno de los primeros países en establecer un programa nacional para el uso médico del cannabis. En 1999, el gobierno federal estableció un programa de acceso excepcional que obligaba a que el

Fueron relativamente pocos los pacientes que utilizaron este programa. Por ejemplo, se calcula que 290 000

pacientes utilizaron cannabis con fines médicos en la Columbia Británica en 2007 (Lucas, 2008), pero solo 1 816 tenían acceso aprobado al cannabis médico y solo 356 obtenían el cannabis del gobierno (Fischer et al., 2015). El resto solicitó una licencia para cultivar cannabis porque no estaban satisfechos con la calidad y el coste del cannabis del gobierno (Lucas, 2008). Este sistema regulador también se recurrió ante los tribunales en 2008. La nueva legislación de marzo de 2014 otorgó licencias a más productores de cannabis, concedió a los médicos una mayor libertad para prescribir, eliminó la supervisión federal de la prescripción y permitió que los pacientes recibieran cannabis directamente de productores autorizados (Ablin et al., 2016). El coste de la hierba del cannabis (cifrado en 500 CAD (aproximadamente 330 EUR) al mes) no estaba cubierto por ningún seguro médico (Ablin et al., 2016).

Con todas las variaciones de la política canadiense, los médicos han sido reacios a prescribir cannabis (Ablin et al., 2016; Lucas, 2012). La Asociación Médica de Canadá y la Asociación Canadiense de Protección Médica aconsejaron a los médicos que no lo hicieran (Abraham, 2002; Lucas, 2008; Ries, 2016) porque no había pruebas de que el cannabis fuera eficaz en la mayoría de las indicaciones solicitadas y los médicos podían ser demandados si sus pacientes sufrían efectos adversos (Lucas, 2012). El hecho de que la mayoría de los médicos se mostraran reacios a recetar cannabis creó un nicho de mercado para los médicos que estaban dispuestos a prescribir cannabis cobrando una cuota (Ablin et al., 2016).

## ¿Qué estrategias se han utilizado para permitir el uso médico del cannabis o los cannabinoides en la Unión Europea?

Las nuevas políticas sobre el uso médico del cannabis en Estados Unidos y Canadá han hecho que otros países, incluidos algunos europeos, permitan a los pacientes utilizar cannabis y cannabinoides con fines médicos <sup>(4)</sup>. La estrategia inicial más frecuente ha consistido en utilizar alguna forma de programa de acceso especial, normalmente mediante la creación de un sistema que proporcione aprobación y supervisión médica, limite el uso

médico a un grupo restringido de enfermedades y, a menudo, limite los preparados de cannabis que puedan utilizar los pacientes. La decisión de subvencionar o reembolsar los costes de los pacientes, o de obligarles a pagar el precio total del medicamento o preparado también repercutirá en el grado de uso.

Los medicamentos que contienen cannabinoides están autorizados en muchos países de la UE (Abuhasira et al., 2018; Bramness et al., 2018; Krceviski-Skvarc et al., 2018). La tabla 2 muestra que los medicamentos que contienen nabiximoles están disponibles en la mayoría de los países de la UE. Los medicamentos que contienen dronabinol y nabilona están menos extendidos, disponibles en cerca de un tercio de los países de la UE. En algunos de estos países, los sistemas nacionales de salud reembolsarán el coste si se cumplen determinadas condiciones, como la aprobación previa o la prescripción por un especialista. Epidiolex no está autorizado en Europa; la decisión de la EMA al respecto se estaba revisando en 2018.

No es habitual que en la Unión Europea se permita el uso de hierba del cannabis cruda con fines médicos. Algunos países permiten a los pacientes acceder a preparados de cannabis normalizados (importados o cultivados en el propio país). Otros países ofrecen a los pacientes acceso al cannabis con fines médicos en forma de fórmulas magistrales (es decir, un farmacéutico transforma el cannabis crudo en un formato para su consumo final) (Figura 2).

Varios países europeos han establecido alguna forma de programa de uso excepcional/compasivo u otros programas de acceso especial para permitir el acceso a los preparados de cannabis para el tratamiento de una reducida variedad de enfermedades. Los países que actualmente cuentan con tales programas son Croacia, Dinamarca, Finlandia, Noruega, Polonia y Suecia. Cuatro países europeos disponen de un programa de acceso definido: la República Checa, Alemania, Italia y los Países Bajos. Tanto Luxemburgo como Portugal aprobaron leyes sobre el uso médico del cannabis en 2018, pero no se disponía de los detalles sobre su aplicación en el momento de redactar este documento.

<sup>(4)</sup> Los marcos normativos nacionales son complicados y, en ocasiones, puede faltar cierta claridad tanto en los detalles de las diferentes estrategias como en su funcionamiento en la práctica. Además, estos marcos normativos evolucionan con el tiempo y los expertos no siempre están de acuerdo en cómo deben interpretarse legalmente.

TABLA 2

## Disponibilidad de los medicamentos que contienen cannabinoides en la Unión Europea, Turquía y Noruega

	Medicamentos que contienen			Observaciones
	dronabinol	nabilona	nabiximols	
Bélgica	No	No	Sí	
Bulgaria	No	No	No	
República Checa	No	No	Sí	Sativex tiene una autorización de comercialización pero no se comercializa.
Dinamarca	Sí	Sí	Sí	Medicamentos que contienen nabilona y dronabinol para uso compasivo.
Alemania	No	Sí	Sí	No existe autorización de comercialización para los medicamentos que contienen dronabinol, pero el dronabinol está disponible en fórmulas magistrales.
Estonia	No	No	Sí	La Agencia Estonia de Medicamentos (ESAM) puede autorizar su uso basándose en la solicitud de un médico para un paciente concreto. El mayorista de medicamentos debe presentar una solicitud de importación del medicamento, que es evaluada por el ESAM. Se han presentado tres solicitudes para Sativex (dos fueron aprobadas).
Irlanda	Sí	Sí	Sí	Los medicamentos que contienen nabilona y dronabinol no están autorizados para comercialización, pero pueden recetarse e importarse.
Grecia	No	No	No	
España	Sí	Sí	Sí	Medicamentos que contienen dronabinol y nabilona en casos excepcionales (importados).
Francia	Sí	No	Sí	Medicamento que contiene dronabinol mediante autorización temporal. En enero de 2014 se concedió una autorización de comercialización a Sativex, pero todavía no se ha comercializado.
Croacia	Sí	Sí	Sí	No hay medicamentos con autorización de comercialización, pero pueden importarse con recetas individuales.
Italia	No	No	Sí	
Chipre	No	No	No	
Letonia	No	No	No	
Lituania	No	No	Sí	Nabiximol solo para ensayos clínicos.
Luxemburgo	No	No	Sí	
Hungría	No	No	No	
Malta	No	No	Sí	Sativex tiene una autorización de comercialización pero no se comercializa.
Países Bajos	No	No	Sí	
Austria	No	Sí	Sí	No existe autorización de comercialización para los medicamentos que contienen dronabinol, pero el dronabinol está disponible en fórmulas magistrales.
Polonia	Sí	Sí	Sí	Sativex tiene una autorización de comercialización. Los otros dos productos no, pero se pueden poner a disposición de los pacientes a través de un permiso especial (importación para pacientes concretos).

TABLA 2 (continuación)

	Medicamentos que contienen			Observaciones
	dronabinol	nabilona	nabiximols	
Portugal	No	No	Sí	
Rumanía	No	No	No	
Eslovenia	Sí	Sí	Sí	Sativex, Marinol y Cesamet no tienen autorización de comercialización, pero pueden ponerse a disposición de los pacientes a través de un permiso especial (importación para pacientes concretos).
Eslovaquia	No	No	No	Se autorizó Sativex, pero la autorización de comercialización expiró en junio de 2017.
Finlandia	No	No	Sí	
Suecia	Sí	No	Sí	Dronabinol: autorización especial según un programa para pacientes concretos. No hay objeciones legales para el uso de nabilona (siempre que sea con fines médicos y para uso personal), pero no se ha solicitado ningún permiso especial basado en un programa para pacientes concretos en los 3 últimos años.
Reino Unido	No	Sí	Sí	
Turquía	No	No	Sí	
Noruega	Sí	Sí	Sí	Medicamentos que contienen dronabinol y nabilona: uso compasivo para pacientes concretos.

Nota: en varios países, los medicamentos que contienen cannabinoides no disponen de autorización de comercialización, pero están disponibles a través de diversos programas (bajo supervisión médica) que permiten a los pacientes acceder a medicamentos que no cuentan con una autorización de comercialización formal (véase la Parte 2). Esta tabla está basada en Abuhasira et al. (2018), Bramness et al. (2018), Krceviski-Skvarc et al. (2018) y comentarios de la red de corresponsales legales y políticos del EMCDDA. Epidiolex (CBD) no se ha incluido en este ejercicio, pero puede estar disponible en algunos países a través de programas de uso compasivo.

### Uso médico del cannabis y los cannabinoides en los Países Bajos

El marco neerlandés representa un ejemplo de un sistema muy consolidado que permite un acceso relativamente amplio a los medicamentos que contienen cannabinoides y los preparados de cannabis, y cualquier médico está autorizado a prescribir.

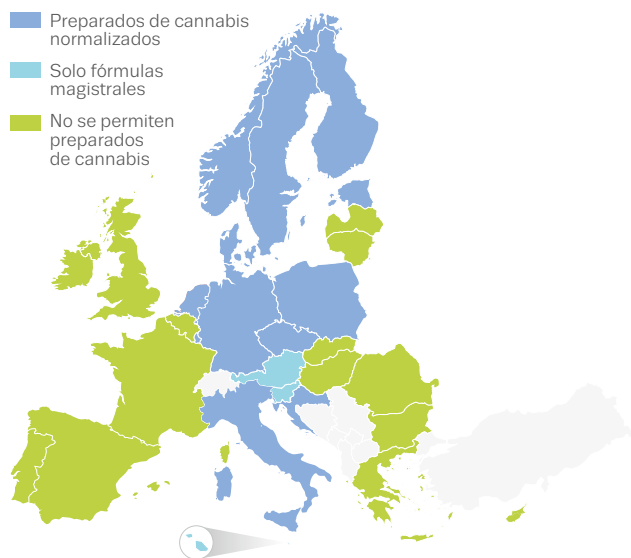
En los Países Bajos, se pueden adquirir productos que contienen nabiximol como medicamentos autorizados. Sin embargo, desde 2003, la ley neerlandesa también permite que cualquier médico pueda prescribir hierba del cannabis para tratar los síntomas de enfermedades como, entre otras, la esclerosis múltiple, el VIH, el cáncer, el dolor y el síndrome de Tourette. Las directrices del Departamento de Cannabis Medicinal del Ministerio de Salud, Bienestar y Deporte reconocen que ha habido experiencias positivas con muchas otras indicaciones y permiten al médico decidir si el cannabis ayudará a la enfermedad del paciente. El médico debe prescribir cannabis solo si los tratamientos habituales y los medicamentos aprobados no han tenido el efecto deseado o están provocando demasiados efectos adversos.

Según el sistema neerlandés, el cannabis es producido bajo licencia por una empresa privada, Bedrocan, en cumplimiento de las normas de calidad. Lo dispensa un farmacéutico a los pacientes con receta médica (Bogdanoski, 2010). La empresa fabrica cinco productos, con distinto contenido de THC y CBD, en flores secas y en granulado. Esta empresa también ha abastecido a otros países europeos que han puesto en marcha nuevos programas para el uso médico del cannabis.

Las características de los pacientes se han descrito en dos estudios. Hazekamp y Heerdink (2013) describieron las características de 5 540 pacientes a los que se prescribió cannabis con fines médicos en los Países Bajos entre 2003 y 2010. La incidencia de nuevos consumidores alcanzó su nivel máximo de 5 por 100 000 en los dos primeros años del programa y luego disminuyó a 3 por 100 000. La prevalencia anual del uso médico de cannabis varió entre 8 y 10 por 100 000 entre 2005 y 2010. Los fármacos prescritos conjuntamente a los pacientes holandeses dejaban entrever que el cannabis se utilizaba principalmente para tratar el dolor crónico. Más recientemente, de Hoop y cols. (2018) han presentado información sobre los pacientes que tuvieron acceso al

FIGURA 2

**Disponibilidad de los preparados de cannabis para uso médico en la Unión Europea y Noruega**



Nota: en la mayoría de los países en los que se dispone de preparados de cannabis normalizados, también se permiten las fórmulas magistrales: Estonia, las solicitudes de preparados normalizados deben presentarse ante la Agencia Estonia de Medicamentos; Finlandia, uso médico permitido en parte; Suecia y Noruega, solo un pequeño número de pacientes han obtenido permiso para usar preparados de cannabis; Polonia, en el momento de redactar este documento, no había preparados de cannabis normalizados disponibles, pero se había concedido la aprobación a un proveedor. En el caso de Portugal, cuando se redactó este documento, no se disponía de datos sobre la aplicación de la ley portuguesa sobre el uso médico del cannabis, que se adoptó en julio de 2018. De manera análoga, la situación del Reino Unido se estaba revisando en el momento de redactar este documento.

Esta cifra se basa en Abuhaira et al. (2018), Bramness et al. (2018), Krcevski-Skvarc et al. (2018) y comentarios de la red de corresponsales legales y políticos del EMCDDA.

cannabis a través del programa entre 2013 y 2016. La prevalencia del uso médico del cannabis aumentó de 6,9 por 100 000 en 2010 a 24,6 por 100 000 en 2016. La proporción de mujeres disminuyó ligeramente (del 57 % al 51 %), pero no hubo cambios en la edad, la dosis diaria media de cannabis (0,64 g frente a 0,73 g) ni la duración media del uso (251 y 254 días). Los autores atribuyeron el aumento de la prevalencia al hecho de que, a partir de 2015, también se autorizaron los aceites de cannabis.

**Uso médico del cannabis y los cannabinoides en la República Checa**

La República Checa aplica una política que ilustra el modo en que un país puede permitir el uso de cannabis y medicamentos que contienen cannabinoides con fines médicos con estrictas limitaciones. En la República Checa, no se pueden adquirir medicamentos que contienen dronabinol o nabilona como medicamentos autorizados. Sativex es un medicamento autorizado, pero no es reembolsado por el sistema nacional de salud ni por las

compañías de seguros y actualmente no está comercializado.

La República Checa permite a los pacientes utilizar preparados de cannabis con fines médicos. En diciembre de 2013 se aprobó una ley que permitía el consumo de hierba del cannabis con fines médicos. Solo se puede prescribir para un número muy reducido de indicaciones médicas (cáncer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y psoriasis), según lo establecido en una orden ministerial de 2015. La prescripción está limitada a médicos especialmente capacitados (actualmente 57), como oncólogos y psiquiatras, y solo se dispensa actualmente en 41 farmacias. Desde 2018, la cantidad máxima que se puede recetar a un paciente es de 180 g al mes. El suministro procedía inicialmente de Bedrocan, en los Países Bajos, pero el cultivo local por un productor en monopolio suministra ahora variedades definidas de cannabis al gobierno para su distribución. La primera cosecha local se entregó a las farmacias en marzo de 2016. El precio final para el paciente es de aproximadamente 3,70 EUR por gramo, que no es reembolsado por el sistema nacional de salud ni por las compañías de seguros.

**Uso médico del cannabis y los cannabinoides en Croacia**

La política de Croacia ofrece un mayor acceso a los cannabinoides y al cannabis con fines médicos que en la República Checa, pero menos que en Alemania o los Países Bajos.

En Croacia se comercializan medicamentos que contienen dronabinol, nabiximol y nabilona, y el primero se receta para los síntomas del cáncer y el SIDA. Ninguno es reembolsado por el sistema nacional de salud ni por las compañías de seguros. No existe una autorización de comercialización para estos productos, pero pueden importarse basándose en las recetas para pacientes individuales extendidas por médicos de atención primaria seleccionados siguiendo la recomendación de un médico especialista.

Como consecuencia de la presión pública y de los medios de comunicación en apoyo de algunos pacientes, en octubre de 2015 se modificó la legislación nacional para permitir la prescripción de medicamentos que contienen THC, incluidos los preparados vegetales. Solo un número limitado de indicaciones médicas cumplen los requisitos para la prescripción, a saber, esclerosis múltiple, cáncer, epilepsia y SIDA. Aunque se necesita una recomendación inicial de un especialista en neurología, enfermedades



infecciosas o cáncer, es posible que cualquier médico general o de familia extienda la receta. En la receta se debe indicar la cantidad de THC en una dosis única, el número de dosis individuales, la forma farmacéutica, la posología y la forma de uso y, en su caso, se especificará también el tipo de productos a base de plantas y preparados vegetales que deben utilizarse. La cantidad prescrita puede ser suficiente para 30 días como máximo, con una cantidad máxima permitida de 7,5 g de THC. Los productos de Tilray se importan a Croacia y no se reembolsan.

### Uso médico del cannabis y los cannabinoides en Alemania

El marco jurídico alemán se ha desarrollado a lo largo de varios años como consecuencia de las demandas judiciales al Estado <sup>(5)</sup>. El resultado es una política que proporciona un acceso amplio a los cannabinoides y el cannabis con fines médicos.

En Alemania, se pueden adquirir con receta medicamentos que contienen nabilona y nabiximol, y pueden ser reembolsados por los sistemas nacionales de salud o compañías de seguros.

En marzo de 2017, la «Ley del cannabis como medicamento» creó un mecanismo para el suministro de cannabis de calidad controlada, que incluía la producción local. Los pacientes que hayan agotado todas las demás opciones de tratamiento pueden obtener una receta médica para adquirir flores secas de cannabis y extractos de calidad normalizada en una farmacia. La prescripción de preparados de cannabis no se limita a determinados especialistas, ni su uso se limita a indicaciones médicas específicas.

La Ley de 2017 permite prescribir cannabis para cualquier enfermedad potencialmente mortal o que afecte de forma permanente a la calidad de vida del paciente debido a graves problemas de salud. Permite un máximo de 100 g al mes, y las compañías de seguros deben cubrir estos costes para los pacientes con enfermedades crónicas y terminales.

Para establecer la producción local y garantizar que los preparados de cannabis suministrados sean de calidad

<sup>(5)</sup> En el año 2000, ocho pacientes con diferentes enfermedades ganaron sus casos ante el Tribunal Constitucional Federal y obtuvieron acceso legal a la planta del cannabis. En 2007, el Instituto Federal de Medicamentos y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad Federal permitió a las farmacias locales vender flores y extractos de cannabis importados. Alrededor de 900 pacientes recibieron una aprobación, pero reclamaron que el cannabis importado no era asequible.

normalizada, se fundó una «agencia de cannabis» gubernamental. En abril de 2017, se lanzó una licitación para 10 empresas que cultivasen aproximadamente 2 000 kg de cannabis con fines médicos, pero es improbable que la producción comience antes de 2019.

### Uso médico del cannabis y los cannabinoides en Italia

La política en Italia muestra cómo un país puede limitar los medicamentos a la vez que invierte en la producción de preparados de cannabis normalizados. Los medicamentos que contienen dronabinol o nabilona no están autorizados; el único medicamento a base de cannabinoides autorizado es Sativex, que se reembolsa con arreglo al sistema nacional de salud.

En 2007, un Decreto del Ministerio de Sanidad incluyó los derivados naturales y sintéticos de los cannabinoides en la lista de sustancias con actividad terapéutica, permitiendo así su prescripción. En 2013, se añadieron a la lista los extractos de la planta del cannabis y compuestos activos de origen vegetal, lo que permitió a los médicos prescribir preparados de cannabis para uso médico. En 2015, se aclararon las indicaciones médicas, que comprendían el dolor de la esclerosis múltiple, el dolor crónico resistente al tratamiento convencional y las náuseas, los vómitos y la caquexia asociados al cáncer o al VIH. Cualquier médico puede recetar con fines médicos y los preparados pueden encargarse en cualquier farmacia, previa presentación de una receta médica para un paciente concreto. Los extractos de cannabis solo deben administrarse por vía oral, en infusión o en aceite, o por inhalación, pero no fumados. En la actualidad, se calcula que entre 9 000 y 10 000 pacientes reciben cannabis para uso médico. Al principio se importaban productos de Bedrocan de los Países Bajos y en 2017 se importaron 280 kg. Sin embargo, en 2014 comenzó el cultivo nacional en una instalación farmacéutica estatal segura bajo la supervisión del Ministerio de Sanidad, con un rendimiento previsto de 100 kg al año. La distribución empezó a finales de 2016.

El cannabis se cultiva a partir de dos variedades vegetales y cuenta con certificados de prácticas correctas agrícolas y prácticas correctas de fabricación. Los preparados de cannabis normalizados se comercializan en dos formulaciones, FM1 (13-20 % de THC y 1 % de CBD) y FM2 (6 % de THC y 8 % de CBD), y ambos productos tienen un precio aproximado de 42 EUR por 5 g.

## Ejemplos de estrategias adoptadas por otros países para permitir el uso médico del cannabis y los cannabinoides

### Uso médico del cannabis y los cannabinoides en Israel

El caso de Israel sirve de ejemplo de un sistema que ha autorizado y reembolsa un medicamento con cannabinoides, y cuyas políticas sobre el uso de la hierba del cannabis como medicamento han evolucionado con el tiempo. Los profesionales sanitarios han desempeñado un papel importante en el desarrollo del uso médico del cannabis y los cannabinoides en Israel. El número de indicaciones médicas para las que se permite la hierba del cannabis es reducido, pero Israel, a diferencia de los países de la UE, permite a los pacientes fumarlo. En 2016 se aprobaron nuevas normativas que pretendían mejorar y normalizar la calidad del suministro, la prescripción y la práctica clínica. Ocasionaron un aumento del número de pacientes registrados al exigir únicamente recetas estándar en lugar de especiales y al permitir la distribución de cannabis por las farmacias en lugar de por los productores como se hacía antes.

En Israel, no se pueden adquirir medicamentos que contienen dronabinol y nabilona como medicamentos autorizados. Sativex está autorizado para el tratamiento de la espasticidad moderada o grave en la esclerosis múltiple y como tratamiento complementario del dolor oncológico. Es reembolsado por las compañías de seguros de salud o por el sistema estatal de seguridad social.

Israel fue uno de los primeros países fuera de Norteamérica que permitió el uso médico del cannabis, bajo la aprobación y supervisión de la actual Agencia Israelí de Cannabis Médico (IMCA) del Ministerio de Sanidad. La IMCA autoriza a los cultivadores a producir cannabis (nueve cultivadores en febrero de 2018). Durante algunos años se vendía directamente a los pacientes, pero a raíz de la normativa de 2016, los productores lo suministran a farmacias registradas. El cannabis se suministra en forma de aceite o de flores secas para fumar o vaporizar. Contiene un 12 % de THC y una cantidad de CBD especificada por el médico. También a raíz de la normativa de 2016, los cultivadores y procesadores deben seguir las guías de IMCA "Buenas prácticas para el uso médico del Cannabis" para prácticas correctas agrícolas, de fabricación, distribución, seguridad y clínicas. Solo 30 médicos están autorizados a prescribir cannabis, aunque la normativa de 2016 ha propuesto un curso de formación normalizado que debería incrementar este número. La

hierba del cannabis no goza de subvenciones públicas y los pacientes pagan aproximadamente 30 EUR por 10 gramos.

Desde julio de 2014, se han concedido autorizaciones para el consumo de cannabis para una reducida lista de indicaciones médicas, y solo cuando un médico haya indicado que un paciente no ha respondido a los tratamientos reconocidos. Las indicaciones aprobadas son el tratamiento del cáncer, las enfermedades inflamatorias intestinales, el dolor neuropático después de más de un año de tratamiento en una clínica del dolor, la caquexia relacionada con el SIDA, enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson y el síndrome de Tourette, el trastorno por estrés postraumático y las enfermedades terminales. En el programa israelí también se enumeran las contraindicaciones siguientes para el uso médico del cannabis: insuficiencia cardíaca congestiva, psicosis, trastorno de ansiedad, trastorno psiquiátrico en un familiar de primer grado (especialmente si apareció antes de los 30 años) y antecedentes personales de drogadicción.

En circunstancias excepcionales, los pacientes israelíes pueden utilizar cannabis para otras enfermedades si un médico experto solicita una «aprobación excepcional». El médico debe presentar un caso detallado a la unidad médica de cannabis, describir cómo valoraría la respuesta del paciente al cannabis e indicar que notificaría cualquier acontecimiento adverso (Ablin et al., 2016).

Hay pocos datos sobre el número de pacientes que reciben cannabis en Israel. El Ministerio de Sanidad indicó en 2013 que se había concedido una autorización para utilizar cannabis con fines médicos a 8 713 pacientes, entre ellos, 1 518 con cáncer y 4 864 con dolor crónico. Waissengrin et al. (2015) presentaron datos de los pacientes con cáncer tratados con cannabis en un importante hospital oncológico israelí. Eran 270 pacientes que habían obtenido una autorización para usar cannabis con fines médicos del total estimado de 17 000 pacientes que fueron tratados en el hospital en 1 año (1,7 % de los pacientes). Recibieron cannabis para tratar el dolor, la pérdida de apetito y las náuseas. Casi la mitad (46 %) fallecieron en los 6 meses siguientes al inicio del tratamiento. Entre los que seguían vivos a los 6 meses, el 46 % renovaron sus permisos médicos para usar cannabis. Los autores atribuyeron la baja tasa de aceptación en este hospital a la reticencia de los médicos a prescribir cannabis y a la reticencia de los pacientes a utilizar una sustancia ilegal; esta reticencia de los médicos también se ha descrito en otro lugar. Sin embargo, estas actitudes pueden cambiar con la experiencia en la prescripción de cannabis (Sharon et al., 2018) y a medida que se

implemente el nuevo programa de formación para médicos. El número de pacientes que contaban con una autorización para usar cannabis con fines médicos ha aumentado en los últimos años, llegando a 28 000 pacientes con autorizaciones válidas en marzo de 2017 (Zarhin et al., 2017).

### Uso médico del cannabis y los cannabinoides en Suiza

El modelo suizo, que se remonta a 2011, constituye un ejemplo de un sistema que restringe la elección del médico prescriptor a un medicamento a base de cannabinoides aprobado o a un preparado magistral de cannabis y que limita las recetas a los solicitantes de forma individualizada. Aunque no se identifican individualmente las enfermedades válidas, se especifica que deben ser «potencialmente mortales».

En Suiza, el dronabinol (con permiso especial) y el nabiximol están disponibles como medicamentos autorizados. El reembolso del nabiximol se realiza caso por caso previa petición a la compañía aseguradora.

En 2011, Suiza promulgó una ley que permitía el uso médico del cannabis en circunstancias excepcionales bajo la supervisión de la Oficina Federal de Salud Pública de Suiza (Kilcher et al., 2017). Los médicos deben solicitar una licencia para cada paciente que permita al paciente utilizar un THC sintético comercializado (dronabinol) o una tintura de *Cannabis sativa* con un 5 % de THC preparada por un farmacéutico. El médico debe documentar que el paciente tiene una enfermedad potencialmente mortal, describir el beneficio probable del THC y aportar pruebas de que el paciente ha otorgado su consentimiento informado para utilizar el producto con cannabis.

Kilcher y cols. (2017) comunicaron datos de pacientes tratados según este programa en 2013 y 2014. Solo se rechazaron 8 de las 1 656 solicitudes y 1 193 pacientes fueron tratados (542 en 2013 y 825 en 2014) por 332 especialistas en medicina interna (55 %) y neurólogos (14 %). La mayoría de los pacientes (91 %) pagaron entre 400 y 500 USD al mes porque estos medicamentos no estaban cubiertos por ningún seguro. Algo más de la mitad (57 %) eran mujeres, con una media de edad de 57 años. Los diagnósticos principales eran trastornos neurológicos (49 %), trastornos musculoesqueléticos (25 %) y cánceres (10 %), y los motivos principales de uso fueron dolor crónico (49 %) y espasticidad (40 %). La mayoría de los pacientes (62 %) no tomaron ningún otro medicamento, pero cuando lo hicieron, los analgésicos fueron los que se usaron con mayor frecuencia. Las autorizaciones se

concedían para 6 meses, pero podían prolongarse, y la proporción de autorizaciones prolongadas aumentó del 26 % en 2013 al 39 % en 2014.

En julio de 2018, la Oficina Federal de Salud Pública anunció su intención de ampliar el acceso al programa mediante la propuesta de una nueva ley en verano de 2019.

### Uso médico del cannabis y los cannabinoides en Australia

En 2016, el gobierno federal australiano legisló para permitir a los pacientes obtener productos no aprobados de cannabis para uso médico de acuerdo con las disposiciones de acceso especial de la Ley de Productos Terapéuticos (Freckelton, 2015). Los gobiernos estatales de Nueva Gales del Sur, Queensland y Victoria también han introducido cambios legislativos que permiten el uso médico de cannabis y el cultivo de cannabis para uso médico.

El programa australiano para el uso médico del cannabis encontró una resistencia considerable en los oncólogos, neurólogos y especialistas en dolor, que son los únicos médicos que pueden instaurar el tratamiento. Estos especialistas sostienen que hay poca evidencia que respalde el uso médico del cannabis y que existen tratamientos mucho mejores para las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia, el dolor neuropático, la espasticidad muscular y la epilepsia (véase, por ejemplo, ANZCA Faculty of Pain Medicine, 2015; Cancer Council Australia and Clinical Oncology Society of Australia, 2016; Martin et al., 2018). También preocupa la responsabilidad legal de los médicos prescriptores ante cualquier daño sufrido por los pacientes. Por tanto, los pacientes tienen dificultades para obtener una receta de cannabis. Los pacientes también se quejan del complejo proceso de aprobación debido al solapamiento de los requisitos federales, estatales y territoriales. El sistema sanitario australiano no cubre los costes de la importación de los productos de cannabis, algo crucial para muchos pacientes. Por tanto, los pacientes tienen que pagar los costes sustanciales de la importación del fármaco, por ejemplo 400 AUD (unos 250 EUR) al mes por CBD de calidad farmacéutica para el tratamiento de la epilepsia.

### Resumen y discusión

Está claro que no se ha desarrollado un marco normativo normalizado para los preparados de cannabis y los

productos con cannabinoides y que existe una variación considerable entre los países en las estrategias adoptadas, lo que refleja la diversidad de factores históricos y culturales. En la mayoría de los países, el suministro de productos y preparados de cannabis y cannabinoides con fines médicos ha evolucionado con el tiempo, a menudo en respuesta a la demanda de los pacientes o al desarrollo de productos, y la situación sigue cambiando con rapidez. No obstante, en general pueden observarse tres tipos generales de estrategias, aunque a menudo los países utilizan más de una a la vez.

### **Permitir el uso de medicamentos que contienen cannabinoides**

Como ya se ha descrito, se han aprobado varios cannabinoides farmacéuticos para uso médico (p. ej., Marinol y Cesamet), pero en general no se utilizan mucho porque a los pacientes les resulta difícil lograr los beneficios terapéuticos deseados sin experimentar también efectos psicoactivos no deseados. Además, algunos de estos fármacos generaban ganancias económicas reducidas para las empresas que los comercializaban, lo que podría haber ralentizado el desarrollo del producto. Desde entonces, se han desarrollado Sativex y Epidiolex y se han aprobado para uso médico en el dolor neuropático y la epilepsia resistente al tratamiento, respectivamente, basándose en las pruebas de su eficacia obtenidas en los EAC. Además, se están realizando ensayos clínicos de algunos preparados de cannabis normalizados, por lo que en el futuro algunos de ellos también pueden recibir la autorización de comercialización como productos farmacéuticos.

Sin embargo, muchos gobiernos se encuentran con la petición de pacientes que desean utilizar cannabis y cannabinoides para tratar síntomas de enfermedades en las que actualmente hay pocos o ningún indicio de eficacia o seguridad. Se incluyen aquí muchas de las enfermedades para las que supuestamente se usa el cannabis en los países que cuentan con programas de acceso generalizado, en concreto, trastornos de ansiedad, depresión, problemas de sueño, otras enfermedades neurológicas, cánceres y enfermedades inflamatorias intestinales. En la actualidad, no existen datos suficientes de ensayos clínicos en los que basar la aprobación de su uso en el tratamiento de estas enfermedades, lo que puede hacer que los pacientes recurran a los productos de cannabis del mercado negro. Esto ha motivado el desarrollo en algunos países de métodos alternativos para proporcionar acceso al cannabis y los cannabinoides.

### **Permitir el uso médico de productos o preparados no autorizados**

Los sistemas de acceso especial para permitir el uso médico de productos o preparados no autorizados adoptan varias formas. En algunos casos, se permite el uso médico del cannabis en virtud de alguna variación de un programa de acceso especial a medicamentos no aprobados como medida provisional a la espera de los resultados de ensayos clínicos o de la autorización. Esta es la estrategia que se ha adoptado, por ejemplo, en Australia, Israel y los Países Bajos. Estos programas permiten a los médicos prescribir cannabis y cannabinoides como medicamentos no aprobados para diversos fines médicos.

Otros programas permiten el suministro de cannabis y cannabinoides a los pacientes que dispongan de receta, a menudo por motivos compasivos. Algunos programas limitan su uso a problemas de salud para los que existen pruebas de eficacia (p. ej., náuseas y vómitos, espasticidad muscular y dolor crónico). En ocasiones, el acceso se aprueba caso por caso y de forma individualizada. Algunos programas limitan los productos con cannabis que pueden utilizarse a los cannabinoides de calidad farmacéutica o los extractos vegetales normalizados. Otros permiten el uso de productos con hierba del cannabis normalizados y de calidad controlada. En general, estos programas siguen reflejando las estrategias de registro de los medicamentos.

Un reto importante en muchas de estas estrategias ha sido la reticencia de los médicos a prescribir cannabis por motivos éticos y médico-legales. Los pacientes también se quejan de los engorrosos procesos de aprobación, de la calidad y el coste de los productos con cannabis y cannabinoides disponibles y de las restricciones impuestas a los productos con cannabis que se les permite utilizar.

### **Nuevos programas independientes de cannabis para uso médico**

Se han establecido algunos programas independientes de cannabis para uso médico fuera de los sistemas reguladores de medicamentos. Por ejemplo, en Estados Unidos, se han evitado los requisitos reglamentarios que deben cumplir los medicamentos mediante la aprobación de referendos de iniciativa ciudadana que permiten a los pacientes fumar cannabis y consumir otros productos con cannabis por razones médicas definidas de forma muy general. En ocasiones, los médicos se han mostrado reacios a «recomendar» el uso de cannabis bajo este tipo

de programas por la incertidumbre sobre las indicaciones clínicas y el temor a que se les haga legalmente responsables de cualquier daño que puedan sufrir los pacientes. En algunos estados de los Estados Unidos, este problema se ha eludido mediante la legalización del suministro comercial de cannabis a través de dispensarios.

En general, estos programas independientes no facilitan la realización de ensayos clínicos ni la creación de una base

de pruebas científicas con la que evaluar los beneficios y perjuicios del uso médico del cannabis y los cannabinoides. Se necesitan otros métodos, que podrían incluir estudios de cohortes a gran escala que utilicen enlaces con historias clínicas o la creación de registros para usuarios de cannabis con fines médicos, para controlar las tasas de continuación y de efectos adversos. Puede ser necesaria la financiación pública de estos estudios.



## Parte 4

# ¿Cuáles son los problemas normativos para permitir el uso médico del cannabis y los cannabinoides?

Muchos países de la UE permiten actualmente, o se están planteando permitir, el uso médico del cannabis o los cannabinoides en alguna de sus formas. Sin embargo, las estrategias adoptadas para lograr que estén disponibles son muy variables, tanto en lo que se refiere a los medicamentos y preparados permitidos como a los marcos normativos que regulan su suministro. Al estudiar estas diversas estrategias, destaca una serie de cuestiones fundamentales que han de abordarse como parte de cualquier proceso para que los productos o preparados que contengan cannabis o cannabinoides o preparados estén disponibles para uso médico.

Los medicamentos que han seguido la vía de la regulación farmacéutica (como Cesamet, Marinol, Sativex y Epidiolex) habrán sido objeto de muchas decisiones predeterminadas por ese proceso, como dosis, indicaciones y vías de administración. Sin embargo, cuando los países se plantean autorizar preparados de cannabis para uso médico, han de tener en cuenta estas y otras cuestiones reguladoras. Los aspectos fundamentales son los siguientes:

- ¿Qué tipos de medicamentos o preparados de cannabis deben permitirse? Los gobiernos pueden decidir permitir únicamente los medicamentos que hayan seguido la vía de regulación farmacéutica y que cuenten con una autorización de comercialización en el país. Los gobiernos también pueden plantearse conceder acceso a productos y preparados no autorizados a través de otros mecanismos, como el uso excepcional, el uso compasivo y los programas de acceso ampliado o individualizado (véase la parte 2 de este informe).
- ¿Qué formas de preparados de cannabis deben permitirse? Los gobiernos podrían considerar la posibilidad de permitir el uso de cannabis crudo, fórmulas magistrales hechas por un farmacéutico, otros preparados de cannabis, como extractos de cannabis normalizados, aceites de cannabis u otras formas de cannabis.
- ¿Qué vías de administración deben permitirse para los preparados de cannabis? El cannabis puede fabricarse en forma de preparados orales, como cápsulas o aceites, en forma de preparados que pueden vaporizarse o en otras formas.
- ¿Para qué enfermedades debe permitirse el tratamiento con preparados o medicamentos con cannabis? Los gobiernos podrían valorar la autorización de los preparados de cannabis para tratar únicamente enfermedades en las que haya indicios de eficacia (p. ej., náuseas y vómitos, espasticidad muscular y dolor crónico) o considerar, si se cumplen determinadas condiciones previas, la aprobación en cualquier trastorno en el que algunos pacientes hayan comunicado efectos beneficiosos.
- Si los preparados de cannabis estuvieran disponibles, ¿necesitarían receta? En caso afirmativo, ¿quién estaría autorizado para recetarlos (p. ej., solo médicos especialistas, cualquier médico o enfermero que pueda recetar)?
- Si se aprueba el cannabis para uso médico, ¿cómo abordarán los gobiernos la posible reticencia de los médicos a prescribir cannabis por motivos éticos o médico-legales y por la incertidumbre sobre las indicaciones clínicas y la posología, sobre todo en el caso de que cualquier médico esté autorizado para prescribir preparados de cannabis? ¿Se proporcionarían directrices y formación y, en caso afirmativo, quién la impartiría?
- Sea cual sea el programa propuesto, ¿qué parte del coste deberán afrontar los pacientes? ¿Se reembolsarán a los pacientes los medicamentos o preparados de cannabis? ¿Estará cubierto el coste de estos medicamentos o preparados de cannabis por el sistema nacional de salud o por algún programa de seguros de salud?

- ¿Cómo deben encajarse los cannabinoides en el tratamiento existente de las enfermedades para las que puedan utilizarse (p. ej., como tratamiento complementario o como tratamiento de primera línea)?
- ¿Cómo se pueden limitar las recetas? ¿Cómo hay que vigilar los resultados de los pacientes y los acontecimientos adversos y quién debe hacerlo?
- ¿Qué tipo de normas de calidad deben aplicarse? Si se cultiva cannabis en casa con fines medicinales, ¿será aplicable alguna norma y cómo se regulará su cumplimiento?
- Si el cannabis va a ser un principio activo en la fabricación de preparados de cannabis como aceites o cápsulas, ¿tendrá que cumplir el fabricante las normas de calidad pertinentes, como las prácticas correctas de fabricación de la UE y las normas de prácticas correctas de distribución?
- ¿Cómo podrían los gobiernos permitir la fabricación y distribución de cannabis con fines médicos? ¿Deben los gobiernos contratar empresas privadas? ¿Se podría permitir a los pacientes cultivar su propio cannabis con fines médicos? ¿Cómo debe distribuirse el cannabis a los pacientes? ¿Podría hacerse a través de cualquier farmacia, de farmacias específicas o de otros canales de distribución?
- ¿Cómo se organizarán los programas de farmacovigilancia y la recogida de datos necesarios para la notificación al INCB?
- ¿Se establecerán sistemas de datos para recabar evidencia sobre los resultados sociales y de salud pública más generales de los cambios normativos y para ayudar a fortalecer la evidencia científica? ¿Cómo se organizará y qué funciones podrían desempeñar aquí los gobiernos, los organismos de investigación y la industria (p. ej., facilitar o realizar estudios de cohortes a gran escala o crear registros de pacientes)?
- En la Unión Europea puede ser necesario tener en cuenta los posibles problemas transfronterizos de acceso de los pacientes que podrían surgir en caso de que dos países vecinos cuenten con programas nacionales diferentes.

Esta lista no es exhaustiva. Destaca la complejidad de toda toma de decisiones sobre la necesidad de que el cannabis o los cannabinoides estén disponibles para uso médico. Hay que tener en cuenta varios problemas a lo largo de toda la cadena de acontecimientos, desde el desarrollo del producto hasta la producción y la distribución de los resultados de seguimiento tanto de la seguridad como de la eficacia. En lo que se refiere a un campo de movimiento muy rápido caracterizado por un debate a menudo discutido, este informe ha intentado ofrecer un análisis objetivo de la evidencia científica actual, la práctica y la experiencia. Ilustra la diversidad de estrategias que se están adoptando actualmente y señala la importancia de desarrollar un marco conceptual y una terminología acordados para ayudar a construir una base para evaluar el uso médico del cannabis y los cannabinoides.



## Glosario

**SIDA:** síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

**Cannabinoides:** sustancias presentes en la planta de cannabis que actúan sobre receptores específicos en el cerebro y el cuerpo humanos; son los principales principios activos de los medicamentos derivados del cannabis y de los preparados de cannabinoides. Los dos cannabinoides más estudiados son el THC y el CBD. Los cannabinoides también se encuentran en el cuerpo humano (endocannabinoides), pero los que se consumen con fines médicos proceden de la planta de cannabis (cannabinoides de origen vegetal, también conocidos como fitocannabinoides) o se sintetizan en el laboratorio (cannabinoides sintéticos).

**Fórmula magistral de cannabis:** cannabis crudo transformado por un farmacéutico para su consumo, de acuerdo con una prescripción médica específica para un paciente concreto.

**Preparados de cannabis:** en este informe, artículos derivados de la planta *Cannabis sativa*, que no tiene autorización de comercialización para uso médico. Pueden incluir el cannabis crudo, como la parte superior florida, la resina comprimida o hachís, los aceites extraídos de la planta, los extractos de cannabis concentrados y otros preparados de cannabis, como geles blandos, tinturas o comestibles.

**CBD:** cannabidiol; véase *cannabinoides*.

**DCNO:** dolor crónico no oncológico.

**Dronabinol:** THC sintético; principio activo de medicamentos autorizados como Marinol y Syndros. Sin embargo, en ocasiones el término «dronabinol» se utiliza para referirse al THC de origen vegetal.

**EEE:** Espacio Económico Europeo.

**EMA:** Agencia Europea de Medicamentos.

**EMCDDA:** Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías

**Endocannabinoides:** véase *cannabinoides*.

**UE:** Unión Europea.

**FDA** Food and Drug Administration de los Estados Unidos.

**MG:** médico general.

**VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

**JIFE:** Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes.

**Nabilona:** cannabinoide sintético similar al THC; principio activo de medicamentos autorizados como Cesamet y Canemes.

**Nabiximol:** extracto del cannabis vegetal que contiene cantidades aproximadamente iguales de THC y CBD; principio activo de medicamentos autorizados como Sativex.

**NASEM:** Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina.

**OR:** razón de posibilidades.

**Fitocannabinoides;** véase *cannabinoides*.

**EAC:** ensayo aleatorizado y controlado.

**Preparados de cannabis normalizados:** cannabis crudo transformado por el fabricante (p. ej., en cápsulas) en lotes más grandes que contienen una composición constante de cannabinoides (algunos ejemplos de preparados de cannabis normalizados son los preparados de flores de cannabis, como Bedrocan; los granulados, como Bediol; y los extractos de aceite, como Tilray 10:10 Balance).

**Cannabinoides sintéticos:** cannabinoides sintetizados en el laboratorio.

**THC:** tetrahidrocannabinol; véase *cannabinoides*.

**ONU:** Organización de las Naciones Unidas.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**ECDD-OMS:** Comité de Expertos en Farmacodependencia de la OMS.

## Bibliografía

- Ablin, J., Ste-Marie, P. A., Schafer, M., Hauser, W. and Fitzcharles, M. A. (2016), 'Medical use of cannabis products: lessons to be learned from Israel and Canada', *Schmerz* 30, pp. 3-13.
- Abraham, C. (2002), 'Medicinal-marijuana harvest on hold', *The Globe and Mail*, 22 April 2002, p. A4.
- Abuhasira, R., Schleider, L. B.-L., Mechoulam, R. and Novack, V. (2018), 'Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly', *European Journal of Internal Medicine* 49, pp. 44-50.
- Aldington, S., Harwood, M., Cox, B., Weatherall, M., Beckert, L., Hansell, A., et al. (2008), 'Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study', *European Respiratory Journal* 31, pp. 280-286.
- Ammerman, S., Ryan, S. and Adelman, W. P. (2015), 'The impact of marijuana policies on youth: clinical, research, and legal update', *Pediatrics* 135, e769-785.
- Anderson, D. M., Hansen, B. and Rees, D. I. (2013), 'Medical marijuana laws, traffic fatalities, and alcohol consumption', *Journal of Law and Economics* 56, pp. 333-369.
- Anderson, D. M., Rees, D. I. and Sabia, J. J. (2014), 'Medical marijuana laws and suicides by gender and age', *American Journal of Public Health* 104, pp. 2369-2376.
- Andreae, M. H., Carter, G. M., Shaparin, N., Suslov, K., Ellis, R. J., Ware, M. A., et al. (2015), 'Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: a meta-analysis of individual patient data', *Journal of Pain* 16, pp. 1221-1232.
- Anthony, J. (2006), 'The epidemiology of cannabis dependence', in Roffman, R. A. and Stephens, R. S. (eds.), *Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment*, Cambridge University Press, Cambridge, pp. 58-105.
- Anthony, J., Warner, L. and Kessler, R. (1994), 'Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey', *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2, pp. 244-268.
- ANZCA Faculty of Pain Medicine (2015), 'Statement on "medicinal cannabis" with particular reference to its use in the management of patients with chronic non-cancer pain', Faculty of Pain Medicine, Australian and New Zealand College of Anaesthetists, Melbourne (<http://fpm.anzca.edu.au/documents/pm10-april-2015.pdf>).
- Bachhuber, M. A., Saloner, B., Cunningham, C. O. and Barry, C. L. (2014), 'Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010', *JAMA Internal Medicine* 174, pp. 1668-1673.
- Balasubramanian, G., Morampudi, S., Chhabra, P., Gowda, A. and Zomorodi, B. (2016), 'An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states', *Intractable and Rare Diseases Research* 5, pp. 244-254.
- Bar-Lev Schleider, L., Mechoulam, R., Lederman, V., Hilou, M., Lencovsky, O., Betzalel, O., et al. (2018), 'Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer', *European Journal of Internal Medicine* 49, pp. 37-43.
- Barnes, R. E. (2000), 'Reefer madness: legal and moral issues surrounding the medical prescription of marijuana', *Bioethics* 14, pp. 16-41.
- Beal, J. E., Olson, R., Laubenstein, L., Morales, J. O., Bellman, P., Yangco, B., et al. (1995), 'Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS', *Journal of Pain and Symptom Management* 10, pp. 89-97.
- Bogdanoski, T. (2010), 'Accommodating the medical use of marijuana: surveying the differing legal approaches in Australia, the United States and Canada', *Journal of Law and Medicine* 17, pp. 508-531.
- Bostwick, J. M. (2012), 'Blurred boundaries: the therapeutics and politics of medical marijuana', *Mayo Clinic Proceedings* 87, pp. 172-186.
- Bramness, J. G., Dom, G., Gual, A., Mann, K. and Wurst, F. M. (2018), 'A survey on the medical use of cannabis in Europe: a position paper', *European Addiction Research* 24, pp. 201-205.

- Campbell, G., Hall, W. D., Peacock, A., Lintzeris, N., Bruno, R., Larance, B., et al. (2018), 'Effect of cannabis use in people with chronic non-cancer pain prescribed opioids: findings from a 4-year prospective cohort study', *Lancet Public Health* 3, e341-e350.
- Cancer Council Australia, Clinical Oncology Society of Australia (2016), 'Position statement — medical use of cannabis' (<https://www.cosa.org.au/media/332295/medical-use-of-cannabis-position-statement-17052016.pdf>)
- Cerda, M., Wall, M., Keyes, K. M., Galea, S. and Hasin, D. S. (2012), 'Medical marijuana laws in 50 states: investigating the relationship between state legalization of medical marijuana and marijuana use, abuse and dependence', *Drug and Alcohol Dependence* 120, pp. 22-27.
- Choo, E. K., Benz, M., Zaller, N., Warren, O., Rising, K. L. and McConnell, K. J. (2014), 'The impact of state medical marijuana legislation on adolescent marijuana use', *Journal of Adolescent Health* 55, pp. 160-166.
- Cohen, P. J. (2006), 'Medical marijuana, compassionate use, and public policy: expert opinion or vox populi?', *Hastings Center Report* 36, pp. 19-22.
- Cohen, P. J. (2010), 'Medical marijuana 2010: it's time to fix the regulatory vacuum', *Journal of Law, Medicine and Ethics* 38, pp. 654-666.
- Cohen, S. P. (2008), 'Cannabinoids for chronic pain', *BMJ* 336, pp. 167-168.
- Collin, C., Ehler, E., Waberszinek, G., Alsindi, Z., Davies, P. and Powell, K., et al. (2010), 'A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis', *Neurological Research* 32, pp. 451-459.
- Conboy, J. R. (2000), 'Smoke screen: America's drug policy and medical marijuana', *Food and Drug Law Journal* 55, pp. 601-617.
- Crean, R. D., Crane, N. A. and Mason, B. J. (2011), 'An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions', *Journal of Addiction Medicine* 5, p. 1.
- de Hoop, B., Heerdink, E. R. and Hazekamp, A. (2018), 'Medicinal cannabis on prescription in the Netherlands: statistics for 2003-2016', *Cannabis Cannabinoid Res* 3, pp. 54-55.
- Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., et al. (2016), 'Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial', *Lancet Neurology* 15, pp. 270-278.
- Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., et al. (2017), 'Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome', *New England Journal of Medicine* 376, pp. 2011-2020.
- Dos Santos, R. G., Hallak, J. E., Leite, J. P., Zuardi, A. W. and Crippa, J. A. (2014), 'Phytocannabinoids and epilepsy', *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 40, pp. 135-143.
- Dryburgh, L. M., Bolan, N. S., Grof, C. P. L., Galettis, P., Schneider, J., Lucas, C. J. and Martin, J. H. (2018), 'Cannabis contaminants: sources, distribution, human toxicity and pharmacologic effects', *British Journal of Clinical Pharmacology*, pp. 2468-2476.
- Eddy, M. (2009), *Medical marijuana: review and analysis of federal and state policies*, Congressional Research Service, Washington, DC.
- Ekor, M. (2014), 'The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety', *Frontiers in Pharmacology* 4, p. 177.
- EMA (Agencia Europea de Medicamentos) (2016), *El sistema europeo de regulación de medicamentos: un enfoque uniforme para la regulación de los medicamentos en toda la Unión Europea*, EMA, Londres ([http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/Packaged/2014/08/WC500171674.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Packaged/2014/08/WC500171674.pdf)).
- Parlamento Europeo y Consejo (2001), Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, *Diario Oficial de las Comunidades Europeas* L 311/67.

- Fischer, B., Kuganesan, S. and Room, R. (2015), 'Medical marijuana programs: implications for cannabis control policy — observations from Canada', *International Journal of Drug Policy* 26, pp. 15-19.
- Franz, C. A. and Frishman, W. H. (2016), 'Marijuana use and cardiovascular disease', *Cardiology in Review* 24, pp. 158-162.
- Freckelton, I. (2015), 'Medicinal cannabis law reform: lessons from Canadian litigation', *Journal of Law and Medicine* 22, pp. 719-738.
- Friedman, D. and Devinsky, O. (2015), 'Cannabinoids in the treatment of epilepsy', *New England Journal of Medicine* 373, pp. 1048-1058.
- Gloss, D. and Vickrey, B. (2014), 'Cannabinoids for epilepsy', *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3, CD009270.
- Grinspoon, L. and Bakalar, J. (1993), *Marihuana: the forbidden medicine*, Yale University Press, New Haven.
- Grotenhermen, F. (2004), 'Cannabinoids for therapeutic use: designing systems to increase efficacy and reliability', *American Journal of Drug Delivery* 2, pp. 229-240.
- Grucza, R. A., Hur, M., Agrawal, A., Krauss, M. J., Plunk, A. D., Cavazos-Rehg, P. A., et al. (2015), 'A reexamination of medical marijuana policies in relation to suicide risk', *Drug and Alcohol Dependence* 152, pp. 68-72.
- Hall, W. D. (2015), 'What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use?', *Addiction* 110, pp. 19-35.
- Hall, W. D. (2018), *A summary of reviews of evidence on the efficacy and safety of medical uses of cannabis and cannabinoids* ([http://www.emcdda.europa.eu/publications\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/publications_en)).
- Hall, W. D. and Degenhardt, L. D. (2003), 'Medical marijuana initiatives: are they justified? How successful are they likely to be?', *CNS Drugs* 17, pp. 689-697.
- Hall, W. D., Teesson, M., Lynskey, M. and Degenhardt, L. (1999), 'The 12-month prevalence of substance use and ICD-10 substance use disorders in Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-being', *Addiction* 94, pp. 1541-1550.
- Hall, W. D., Renström, M. and Poznyak, V. (2016), *The health and social effects of nonmedical cannabis use*, World Health Organization, Geneva ([http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/msb\\_cannabis\\_report.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/msb_cannabis_report.pdf)).
- Harper, S., Strumpf, E. C. and Kaufman, J. S. (2012), 'Do medical marijuana laws increase marijuana use? Replication study and extension', *Annals of Epidemiology* 22, pp. 207-212.
- Hashibe, M., Morgenstern, H., Cui, Y., Tashkin, D. P., Zhang, Z.-F., Cozen, W., et al. (2006), 'Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study', *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 15, pp. 1829-1834.
- Hayes, M. J. and Brown, M. S. (2014), 'Legalization of medical marijuana and incidence of opioid mortality', *JAMA Internal Medicine* 174, pp. 1673-1674.
- Hazekamp, A. and Heerdink, E. R. (2013), 'The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in the Netherlands', *European Journal of Clinical Pharmacology* 69, pp. 1575-1580.
- Hoffmann, D. E., Weber, E. (2010), 'Medical marijuana and the law', *New England Journal of Medicine* 362, pp. 1453-1457.
- HPRA (Health Products Regulatory Authority) (2017), *Cannabis for medical use — a scientific review* (<https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/cannabis-for-medical-use---a-scientific-review.pdf?sfvrsn=7>).
- Hussain, S. A., Zhou, R., Jacobson, C., Weng, J., Cheng, E., Lay, J., et al. (2015), 'Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome', *Epilepsy and Behavior* 47, pp. 138-141.

- | INCB (International Narcotics Control Board) (2017), *Alert on control of narcotic drugs: the therapeutic use of cannabis*, INCB, Vienna ([https://www.incb.org/documents/News/Alerts/Alert\\_on\\_Control\\_of\\_Narcotic\\_Drugs\\_June\\_2017.pdf](https://www.incb.org/documents/News/Alerts/Alert_on_Control_of_Narcotic_Drugs_June_2017.pdf)).
- | Institute of Medicine (1999), *Marijuana and medicine: assessing the science base*, National Academy Press, Washington, DC.
- | Iversen, L. (2003), 'Cannabis and the brain', *Brain* 126, pp. 1252-1270.
- | Iversen, L. (2007), *The science of marijuana*, Oxford University Press, Oxford.
- | Kalant, H. (2001), 'Medicinal use of cannabis: history and current status', *Pain Research and Management* 6, pp. 80-91.
- | Kilcher, G., Zwahlen, M., Ritter, C., Fenner, L. and Egger, M. (2017), 'Medical use of cannabis in Switzerland: analysis of approved exceptional licences', *Swiss Medical Weekly* 147, w14463.
- | Koppel, B. S., Brust, J. C., Fife, T., Bronstein, J., Yousof, S., Gronseth, G. and 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, pp. 1556-1563.
- | Krceviski-Skvarc, N., Wells, C. and Hauser, W. (2018), 'Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative/supportive care in Europe: a survey of the status in the chapters of the European Pain Federation', *European Journal of Pain* 22, pp. 440-454.
- | Lucas, P. G. (2008), 'Regulating compassion: an overview of Canada's federal medical cannabis policy and practice', *Harm Reduction Journal* 5, p. 5.
- | Lucas, P. G. (2012), 'It can't hurt to ask: a patient-centered quality of service assessment of Health Canada's medical cannabis policy and program', *Harm Reduction Journal* 9, p. 2.
- | Lutge, E. E., Gray, A. and Siegfried, N. (2013), 'The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS', *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4, CD005175.
- | Lynne-Landsman, S. D., Livingston, M. D. and Wagenaar, A. C. (2013), 'Effects of state medical marijuana laws on adolescent marijuana use', *American Journal of Public Health* 103, pp. 1500-1506.
- | Martin, J. H. and Bonomo, Y. A. (2016), 'Medicinal cannabis in Australia: the missing links', *Medical Journal of Australia* 204, pp. 371-373.
- | Martin, J. H., Bonomo, Y. and Reynolds, A. D. B. (2018), 'Compassion and evidence in prescribing cannabinoids: a perspective from the Royal Australasian College of Physicians', *Medical Journal of Australia* 208, pp. 107-109.
- | Martinalbo, J., Bowen, D., Camarero, J., Chapelin, M., Demolis, P., Foggi, P., et al. (2016), 'Early market access of cancer drugs in the EU', *Annals of Oncology* 27, pp. 96-105.
- | Masten, S. V. and Guenzburger, G. V. (2014), 'Changes in driver cannabinoid prevalence in 12 U. S. states after implementing medical marijuana laws', *Journal of Safety Research* 50, pp. 35-52.
- | Mechoulam, R. (1986), 'The pharmacohistory of cannabis sativa', in Mechoulam, R. (ed.), *Cannabinoids as therapeutic agents*, CRC Press, Boca Raton, FL., pp. 1-9
- | Moffat, A. C. (2002), 'The legalisation of cannabis for medical use', *Science and Justice* 42, pp. 55-57.
- | Mucke, M., Phillips, T., Radbruch, L., Petzke, F. and Hauser, W. (2018a), 'Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults', *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3, CD012182.
- | Mucke, M., Weier, M., Carter, C., Copeland, J., Degenhardt, L., Cuhls, H., et al. (2018b), 'Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine', *Journal of Cachexia, Sarcopenia, and Muscle* 9, pp. 220-234.
- | Nahas, G. G. (1984), 'Toxicology and pharmacology', in Nahas, G. G. (ed.), *Marihuana in science and medicine*, Raven Press, New York, pp. 102-247.
- | NASEM (2017), *The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research*, National Academies Press for the National Academies of Sciences Engineering and Medicine, Washington, DC.

- Navari, R. M. (2009), 'Pharmacological management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on recent developments', *Drugs* 69, pp. 515-533.
- Novotna, A., Mares, J., Ratcliffe, S., Novakova, I., Vachova, M., Zapletalova, O., et al. (2011), 'A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis', *European Journal of Neurology* 18, pp. 1122-1131
- Osakwe, O. (2016), 'Pharmaceutical regulation: the role of government in the business of drug discovery', in Osakwe, O. and Rizvi, S. A. A. (eds.), *Social aspects of drug discovery, development and commercialization*, Elsevier, London, pp. 3-27.
- Pacula, R. L. and Smart, R. (2017), 'Medical marijuana and marijuana legalization', *Annual Review of Clinical Psychology* 13, pp. 397-419.
- Pacula, R. L., Chriqui, J. and King, J. (2004), *Marijuana decriminalization: what does it mean in the United States?*, RAND, Santa Monica, CA, [http://www.rand.org/pubs/working\\_papers/WR126/](http://www.rand.org/pubs/working_papers/WR126/).
- Pertwee, R. G. (1997), 'Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors', *Pharmacology and Therapeutics* 74, pp. 129-180.
- Pisanti, S. and Bifulco, M. (2017), 'Modern history of medical cannabis: from widespread use to prohibitionism and back', *Trends in Pharmacological Sciences* 38, pp. 195-198.
- Press, C. A., Knupp, K. G. and Chapman, K. E. (2015), 'Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy', *Epilepsy and Behavior* 45, pp. 49-52.
- ProCon.org (2018), *31 legal medical marijuana states and DC*, ProCon.org, Santa Monica, CA, <http://medicalmarijuana.procon.org/view.resource.php?resourceID=00881>.
- Rago, L. K. and Santoso, B. (2008), 'Drug regulation: history, present and future', in van Baxtel, C. J., Santoso, B. and Edwards, I. R. (eds.), *Drug benefits and risks: an international textbook of clinical pharmacology*, OIS Press and Uppsala Monitoring Centre, pp. 65-77.
- Regan, T. (2011), *Joint ventures: inside America's almost legal marijuana industry*, Wiley, New York.
- Ries, N. M. (2016), 'Prescribe with caution: the response of Canada's medical regulatory authorities to the therapeutic use of cannabis', *McGill Journal of Law and Health* 9:2, pp. 215-254.
- Russo, E. B. (2011), 'Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects', *British Journal of Pharmacology* 163, pp. 1344-1364.
- Russo, E. B. and Guy, G. W. (2006), 'A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol', *Medical Hypotheses* 66, pp. 234-246.
- Russo, E. B. and Marcu, J. (2017), 'Cannabis pharmacology: the usual suspects and a few promising leads', *Advances in Pharmacology* 80, pp. 67-134.
- Rylander, M., Valdez, C. and Nussbaum, A. M. (2014), 'Does the legalization of medical marijuana increase completed suicide?', *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 40, pp. 269-273.
- Sammons, H. M., Gubarev, M. I., Krepkova, L. V., Bortnikova, V. V., Corrick, F., Job, K. M., et al. (2016), 'Herbal medicines: challenges in the modern world. Part 2. European Union and Russia', *Expert Review of Clinical Pharmacology* 9, pp. 1117-1127.
- Samuels, D. (2008), 'Dr Kush: how medical marijuana is transforming the pot industry', *The New Yorker* (<https://www.newyorker.com/magazine/2008/07/28/dr-kush>).
- Schuermeyer, J., Salomonsen-Sautel, S., Price, R. K., Balan, S., Thurstone, C., Min, S.-J. and Sakai, J. T. (2014), 'Temporal trends in marijuana attitudes, availability and use in Colorado compared to non-medical marijuana states: 2003-11', *Drug and Alcohol Dependence* 140, pp. 145-155.
- Serpell, M. G., Notcutt, W. and Collin, C. (2013), 'Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis', *Journal of Neurology* 260, pp. 285-295.
- Sharon, H., Goldway, N., Goor-Aryeh, I., Eisenberg, E. and Brill, S. (2018), 'Personal experience and attitudes of pain medicine specialists in Israel regarding the medical use of cannabis for chronic pain', *Journal of Pain Research* 11, pp. 1411-1419.

- | Shekelle, P., Woolf, S., Grimshaw, J. M., Schunemann, H. J. and Eccles, M. P. (2012), 'Developing clinical practice guidelines: reviewing, reporting, and publishing guidelines; updating guidelines; and the emerging issues of enhancing guideline implementability and accounting for comorbid conditions in guideline development', *Implementation Science* 7, p. 62.
- | Smith, L. A., Azariah, F., Lavender, V. T., Stoner, N. S. and Bettiol, S. (2015), 'Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy', *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11, CD009464.
- | Solowij, N., Stephens, R. S., Roffman, R. A., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., et al. (2002), 'Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment', *JAMA* 287, pp. 1123-1131.
- | Stockings, E., Campbell, G., Hall, W. D., Nielsen, S., Zagic, D., Rahman, R., et al. (2018a), 'Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic non-cancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies', *Pain* 159, pp. 1932-1954.
- | Stockings, E., Zagic, D., Campbell, G., Weier, M., Hall, W. D., Nielsen, S., et al. (2018b), 'Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence', *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 89, pp. 741-753.
- | Tramer, M. R., Carroll, D., Campbell, F. A., Reynolds, D. J. M., Moore, R. A. and McQuay, H. J. (2001), 'Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review', *British Medical Journal* 323, pp. 16-21.
- | UNODC (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito) (2013), *Los Tratados de fiscalización internacional de drogas: Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes enmendada por el Protocolo de 1972 de Modificación de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes; Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971; Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas de 1988; con inclusión de las actas finales y resoluciones pertinentes*, Naciones Unidas, Nueva York ([https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int\\_Drug\\_Control\\_Conventions/Ebook/The\\_International\\_Drug\\_Control\\_Conventions\\_S.pdf](https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int_Drug_Control_Conventions/Ebook/The_International_Drug_Control_Conventions_S.pdf)).
- | US FDA (US Food and Drug Administration)(2018), 'FDA news release: FDA approves first drug comprised of an active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy', US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm611046.htm>.
- | Wade, D. T., Makela, P., Robson, P., House, H. and Bateman, C. (2004), 'Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients', *Multiple Sclerosis* 10, pp. 434-441.
- | Waissengrin, B., Urban, D., Leshem, Y., Garty, M. and Wolf, I. (2015), 'Patterns of use of medical cannabis among Israeli cancer patients: a single institution experience', *Journal of Pain and Symptom Management* 49, pp. 223-230.
- | Wall, M. M., Poh, E., Cerda, M., Keyes, K. M., Galea, S. and Hasin, D. S. (2011), 'Adolescent marijuana use from 2002 to 2008: higher in states with medical marijuana laws, cause still unclear', *Annals of Epidemiology* 21, pp. 714-716.
- | Wall, M. M., Poh, E., Cerda, M., Keyes, K. M., Galea, S. and Hasin, D. S. (2012), 'Do medical marijuana laws increase marijuana use? Replication study and extension', *Annals of Epidemiology* 22, pp. 536-537.
- | Wang, T., Collet, J.-P., Shapiro, S. and Ware, M. A. (2008), 'Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review', *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 178, pp. 1669-1678.
- | Wang, G. S., Le Lait, M. C., Deakne, S. J., Bronstein, A. C., Bajaj, L. and Roosevelt, G. (2016), 'Unintentional pediatric exposures to marijuana in Colorado, 2009-2015', *JAMA Pediatrics* 170, e160971.
- | Wang, G. S., Hall, K., Vigil, D., Banerji, S., Monte, A. and VanDyke, M. (2017), 'Marijuana and acute health care contacts in Colorado', *Prevention Medicine* 104, pp. 24-30.
- | Wen, H., Hockenberry, J. M. and Cummings, J. R. (2015), 'The effect of medical marijuana laws on adolescent and adult use of marijuana, alcohol, and other substances', *Journal of Health Economics* 42, pp. 64-80.



- | Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., et al. (2015), 'Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis', *JAMA* 313, pp. 2456-2473.
- | OMS (2015), *National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines: report of a WHO global survey*, WHO, Geneva (<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s7916e/s7916e.pdf>).
- | OMS (2018), 'Q&A: WHO Expert Committee on Drug Dependence review of cannabis' ([http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Cannabis\\_Review\\_QA\\_26July2018.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Cannabis_Review_QA_26July2018.pdf?ua=1))
- | Zajicek, J., Fox, P., Sanders, H., Wright, D., Vickery, J., Nunn, A. and Thompson, A. (2003), 'Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial', *Lancet* 362, pp. 1517-1526.
- | Zarhin, D., Negev, M., Vulfsons, S. and Szintman, S. (2017), 'Medicalization of cannabis: What does it mean?', *International Journal of Drug Policy* 49, pp. 54-57.

## Agradecimientos

**Revisores externos:** Jørgen Bramness (Centro Noruego para la Investigación de las Adicciones, Universidad de Oslo), Anne Line Bretteville-Jensen (Instituto Noruego de Salud Pública), Mary-Ann Fitzcharles (Departamento de Reumatología, Universidad McGill), Ian Freckelton (Universidad de Melbourne), Eva Hoch (Universidad Ludwig Maximilian de Múnich), Jenny Martin (Facultad de Medicina y Salud Pública, Universidad de Newcastle), Rosalie Liccardo Pacula (RAND Drug Policy Research Center, RAND Corporation).

**Revisión externa por expertos del EMCDDA y otras contribuciones:** Danilo Ballotta, Joanna De Morais, Roumen Sedefov, Anna Wcislo.

Los corresponsales políticos y legales nacionales del EMCDDA colaboraron en la publicación.

Sarah Yeates y Daniel Stjepanovic colaboraron en la investigación para esta revisión.

La traducción al español ha sido revisada por el punto focal español (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas).

## PONERSE EN CONTACTO CON LA UNIÓN EUROPEA

### En persona

En la Unión Europea existen cientos de centros de información Europe Direct. Puede encontrar la dirección del centro más cercano en: [https://europa.eu/european-union/contact\\_es](https://europa.eu/european-union/contact_es)

### Por teléfono o por correo electrónico

Europe Direct es un servicio que responde a sus preguntas sobre la Unión Europea. Puede acceder a este servicio:

- marcando el número de teléfono gratuito: 00 800 6 7 8 9 10 11 (algunos operadores pueden cobrar por las llamadas);
- marcando el siguiente número de teléfono: +32 22999696; o
- por correo electrónico: [https://europa.eu/european-union/contact\\_es](https://europa.eu/european-union/contact_es)

## BUSCAR INFORMACIÓN SOBRE LA UNIÓN EUROPEA

### En línea

Puede encontrar información sobre la Unión Europea en todas las lenguas oficiales de la Unión en el sitio web Europa: [https://europa.eu/european-union/index\\_es](https://europa.eu/european-union/index_es)

### Publicaciones de la Unión Europea

Puede descargar o solicitar publicaciones gratuitas y de pago de la Unión Europea en: <https://publications.europa.eu/es/publications>

Si desea obtener varios ejemplares de las publicaciones gratuitas, póngase en contacto con Europe Direct o su centro de información local ([https://europa.eu/european-union/contact\\_es](https://europa.eu/european-union/contact_es)).

### Derecho de la Unión y documentos conexos

Para acceder a la información jurídica de la Unión Europea, incluido todo el Derecho de la Unión desde 1952 en todas las versiones lingüísticas oficiales, puede consultar el sitio web EUR-Lex: <http://eur-lex.europa.eu>

### Datos abiertos de la Unión Europea

El portal de datos abiertos de la Unión Europea (<http://data.europa.eu/euodp/es>) permite acceder a conjuntos de datos de la Unión. Los datos pueden descargarse y reutilizarse gratuitamente con fines comerciales o no comerciales.

## Sobre esta publicación

En este informe se examinan las pruebas y la práctica en relación con la aprobación del uso de cannabis o los medicamentos a base de cannabis con fines terapéuticos. Este tema tiene un interés creciente, no solo porque varios países europeos están desarrollando políticas en esta materia, sino también porque el marco internacional puede cambiar tras la reciente revisión del cannabis por el Comité de Expertos en Farmacodependencia de la OMS.

## Acerca del EMCDDA

El Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA) es la fuente central y la autoridad confirmada en cuestiones relacionadas con las drogas en Europa. Desde hace más de veinte años, recoge, analiza y difunde información científicamente correcta sobre las drogas y las toxicomanías y sobre sus consecuencias, ofreciendo a sus audiencias una imagen basada en pruebas sólidas del fenómeno de la droga a escala europea.

Las publicaciones del EMCDDA constituyen una fuente de información primordial para un gran número de interesados, entre ellos los responsables de la adopción de políticas y sus asesores; profesionales e investigadores que trabajan en el campo de las drogas; y, de manera más general, los medios de comunicación y el público. Con sede en Lisboa, el EMCDDA es uno de los órganos descentralizados de la Unión Europea.