

Facultad de Psicología

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



BENÍTEZ GOMEZ, MARÍA ISABEL

Terapias alternativas con cannabis en ansiedad y sintomatología
relativa al sistema nervioso central.

10 de diciembre, 2017

BROGLIO SCHENON, CRISTINA

CAMACHO MARTÍNEZ-VARA DE REY, CARLOS

BENÍTEZ GÓMEZ, MARÍA ISABEL

Terapias alternativas con cannabis en ansiedad y sintomatología
relativa al sistema nervioso central.

10 de diciembre, 2017-12-09

BROGLIO SCHENON, CRISTINA

CAMACHO MARTÍNEZ-VARA DE REY, CARLOS

Fdo: Benítez Gómez, María Isabel

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Benítez Gómez, María Isabel', written in a cursive style.

Declaración de autoría responsable

Apellidos y Nombre: Benítez Gómez Maria Isabel

Número de DNI o documento análogo: 44061566Y

DECLARO bajo mi responsabilidad que

Este proyecto fue escrito por mí y con mis propias palabras, a excepción de las citas procedentes de las fuentes referenciadas que están claramente indicadas y reconocidas como cita textual. Tengo constancia de que la incorporación de material público sin su correspondiente cita, la paráfrasis de este material sin referenciar o la utilización de textos, imágenes, metodologías, datos o resultados procedentes de algún trabajo previo o del que no sea autor/a individual, se considera plagio y por lo tanto es susceptible de conllevar el suspenso en el trabajo o la asignatura, así como posibles medidas disciplinarias. Por ello he tenido cuidado en citar cualquier texto, imagen, figura, tabla o ilustración que no sea consecuencia de mi propia investigación, observación o redacción.

Por otro lado, asumo que el profesorado podrá utilizar herramientas de control del plagio que garanticen la autoría de este trabajo.

En Sevilla, a 7 de Diciembre de 2.017

Firma

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'M. Benítez', written over a horizontal line.

Índice

Resumen	5
Abstract	6
Glosario	7
Introducción	8
Método	19
Resultados	25
Discusión y conclusiones	35
Referencias	37

Resumen

En esta revisión bibliográfica se ha intentado dar una visión general sobre el uso de cannabis y las terapias alternativas con esta sustancia en dos áreas relevantes para la psicobiología como son la ansiedad (y trastornos donde este síntoma es central, como el trastorno por estrés postraumático) y sintomatologías o funciones relacionadas con el sistema nervioso central, como el sueño, dolor o apetito.

Palabras clave: CBD, THC, cannabis, terapias alternativas, ansiedad, sistema nervioso central (SNC), Trastorno por estrés postraumático (TEPT)

Abstract

The purpose of this revision was to offer a wide general vision in the field of cannabis use and alternative therapies with this substance, in areas of psychobiological interest such as anxiety (and disorders where this symptom is view as central, like in post traumatic stress disorder) and symptoms or functions related to the nervous central system like sleeping, pain or appetite.

Key words: CBD, THC, cannabis, alternative therapies, anxiety, central nervous system (CNS), Post-traumatic stress disorder (PTSD)

Glosario

2-AG: 2-araquidonilglicerol

CBD: Cannabidiol

Δ 9-THC o THC: Δ 9-tetrahydrocannabinol

NAC: Núcleo Accumbens

AEA: anandamida

NADA: araquidonildopamina

TRPV1: receptor de potencial transitorio vanilloide

5-HT1a: receptor de 5-HT

TEPT: Trastorno por estrés postraumatico

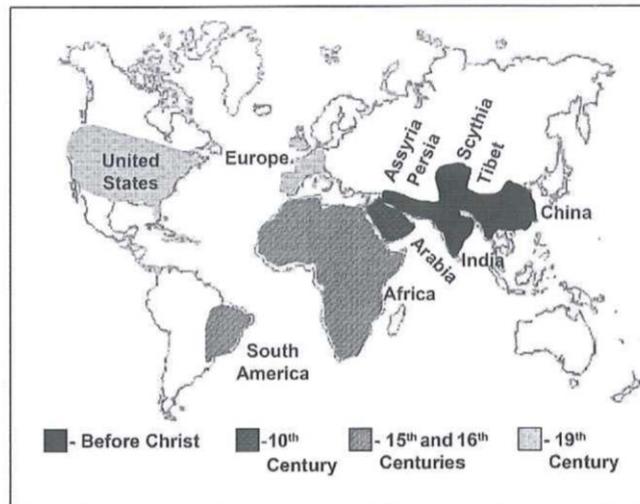
SNC: sistema nervioso central

Introducción

Historia de la planta

La planta *Cannabis-sativa* está entre las primeras plantas cultivadas por el hombre y se ha usado de forma medicinal y recreativa durante miles de años en la Asia central y del sur. En la época precristiana la primera prueba fehaciente del uso de cannabis fue encontrada en China, donde los hallazgos arqueológicos e históricos indican que la planta se cultivaba por sus fibras desde el año 4000 A.C. En la tumba del Emperador Wu (104-87 A.C, dinastía Han), se encontraron textiles y papeles obtenidos de esta planta. También existen pruebas de su uso comestible, que se prolongan hasta nuestros días, como en Nepal, donde las semillas de cannabis aún se utilizan para producir aceite para cocinar. El uso de cannabis medicinal en la China ancestral queda recogido en el recetario/vademécum más antiguo del mundo, el *pen-ts'ao ching*, que fue compilado en el primer siglo de esta era. Las indicaciones para su uso en este libro abarcan áreas como el dolor reumático, la constipación intestinal, desórdenes en el sistema reproductivo femenino, malaria y otras dolencias. A principios de la era cristiana, Hua T'o, el fundador de la cirugía china (110-207 D.C), usó un compuesto de cannabis mezclado con vino para anestesiarse a los pacientes durante las operaciones quirúrgicas. Es necesario considerar que en China el uso medicinal del cannabis nunca estuvo tan extendido ni fue tan importante como en la India. En la India el uso del cannabis estaba muy difundido, tanto su uso medicinal como recreacional. Un uso tan amplio puede explicarse por el hecho de que el cannabis mantenía una estrecha relación con la religión, asignándole éstas propiedades sagradas a la planta. El *Atharva Veda* (colección de textos sagrados del hinduismo de autor desconocido) menciona el cannabis como una de las cinco plantas sagradas, refiriéndose a ella como una fuente de felicidad, alegría, paz y libertad (Zuardi, 2006)

Figura 1: Mapa sobre el uso de cannabis medicinal



(Zuardi, 2006) En este mapa podemos ver como el uso de cannabis medicinal se fue extendiendo por el mundo a lo largo de las eras históricas.

Componentes del cannabis

La planta de *Cannabis-sativa* contiene alrededor de 70 sustancias químicas (cannabinoides) que se producen exclusivamente en ella como el tetrahidrocannabinol o Δ^9 -THC (THC) , el cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC) o el cannabinol (CBN).

Las cantidades de estos compuestos son variables, produciéndose mayor proporción de ciertas sustancias, por eso la investigación se ha centrado más en los componentes activos CBD y THC. La presencia de estos componentes varía según la variedad del cannabis, y por norma general se encuentran en una misma planta solo tres o cuatro cannabinoides en concentraciones superiores al 0,1%.

Se ha propuesto usar el término fitocannabinoide para los componentes naturales de la planta como el CBD o THC y endocannabinoide para los ligandos endógenos de los receptores cannabinoides, como la anandamida. De los fitocannabinoides, el THC es el más estudiado y el principal componente psicoactivo del cannabis (Grotenhermen, 2002).

Efectos del THC y CBD

La mayoría de los efectos del THC están mediados por sus acciones como agonista sobre los receptores cannabinoides, tanto en humanos como en animales (Grotenhermen, 2002).

El THC, como otras drogas con predilección a que se abuse de ellas o potencial adictivo, tiene un efecto estimulante en las neuronas dopaminérgicas. Chen y cols. (1990) inyectaron dosis bajas de THC en roedores y midieron por medio de microdiálisis la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (NAC). Descubrieron que, con absoluta certeza, las inyecciones provocaban liberación de dopamina. Posteriormente, Chen y cols. (1993) se dieron cuenta que inyecciones locales de bajas cantidades de THC en el área tegmental ventral no provocaban liberación de dopamina en el NAC. Aun así, la inyección de THC en el NAC directamente si produjo liberación de dopamina. Estos resultados parecen sugerir que el cannabis ejerce su acción directamente sobre las terminales nerviosas dopaminérgicas (posiblemente, en los heterorreceptores presinápticos, aumentando la liberación de dopamina).

El mecanismo de acción del THC fue un misterio hasta los años 80. Sobre los efectos comportamentales de la administración de THC en animales experimentales, se comprobó que induce reducción de la espontaneidad motora, inmovilidad, analgesia, deficiencias en la memoria a corto plazo e hipotermia. El THC también ejerce profundos efectos en varios sistemas biológicos aparte del sistema nervioso central, como la supresión de respuestas inmunes (Sagiura y Waku, 2002).

En cuanto a sujetos humanos, si se administra de forma intravenosa en personas sanas, el THC tiende a producir efectos ansiógenos (D`Souza et al. 2008) y psicóticos (D`Souza et al. 2004).

La otra sustancia pertinente, el cannabidiol (CBD) produce efectos íntegramente diferentes, ya que no es psicoactivo. El THC y el CBD, tanto en el comportamiento humano como farmacológicamente, tienen efectos diametralmente opuestos Al

contrario que el THC, que por su naturaleza psicotrónica elicit respuestas de ansiedad y conductas psicóticas en dosis altas, el CBD tiene efectos ansiolíticos y antipsicóticos. El THC es un agonista parcial de los receptores cannabinoides, siendo el CBD un antagonista de los mismos. Otra diferencia entre estas sustancias, es que el CBD no elicit efectos psicotrónicos, ya que no es una sustancia psicoactiva, ni provoca los efectos derivados del consumo por inhalación de cannabis, conocidos comúnmente como estar “fumado” o “ciego”. El CBD, a diferencia del THC no está asociado con un desarrollo de tolerancia o síntomas de abstinencia tras su retirada . Aparte de sus propiedades ansiolíticas y antipsicóticas, el CBD también posee propiedades analgésicas y antiinflamatorias. Otra diferencia que encontramos entre los dos compuestos es que el CBD no tiene potencial adictivo como el THC (Bhattacharyya, et al., 2009).

El mecanismo de acción del THC y otros cannabinoides que se acoplan a los receptores cannabinoides conocidos ha sido bien investigado, mientras que el modo de actuación de otros cannabinoides con interés terapéutico, entre ellos el cannabidiol (CBD), está bastante menos establecido (Grotenhermen, 2002).

El sistema endocannabinoide y sus receptores

Los receptores cannabinoides y sus ligandos endógenos conforman un sistema modulador, denominado sistema endocannabinoide, que se encuentra implicado en funciones cerebrales específicas como la nocicepción, el control del movimiento, la memoria, procesos emocionales y cognitivos, la regulación neuroendocrina, aparte de su influencia en las funciones inmunes. Este sistema tiene millones de años de antigüedad, habiéndose identificado en mamíferos, pájaros, anfibios, peces, erizos de mar, moluscos y sanguijuelas (Grotenhermen, 2002). Por su naturaleza moduladora, se cree que el sistema endocannabinoide está involucrado también en el mantenimiento de la homeostasis (Romero-Zerbo y Bermúdez-Silva, 2013) y recientemente se ha sugerido que este sistema está también involucrado en el desarrollo cerebral (Fernandez-Ruiz et als., 2000).

En 1990, el gen que codificaba el receptor cannabinoide CB1 fue clonado. Este descubrimiento generó investigación en el campo de los ligandos endógenos. En

1992, la N-araquidoniletanolamida o Anandamida (AEA) fue aislada de un cerebro de cerdo como un ligando endógeno, y en 1995, 2-araquidonilglicerol (2-AG) fue aislado de un cerebro de rata y de intestinos caninos como otro ligando endógeno. Ambos, la AEA y 2-AG, exhiben varias actividades cannabico-miméticas (Sugiura T, Waku K, 2002)

Los ligandos endógenos para los receptores cannabinoides, o los endocannabinoides, actúan como neuromoduladores en el cerebro. Todos los endocannabinoides son derivados de ácidos grasos poli-insaturados, lo que los diferencia en estructura química de los fitocannabinoides propios de la planta de cannabis. Entre los endocannabinoides identificados hasta ahora se encuentran la anandamida (N-araquidoniletanolamida, AEA), el 2-araquidonilglicerol (2-AG), el éter del 2-araquidonilglicerol (éter de noladín), el O-araquidoniletanolamina (virodhamina), y la N-araquidonildopamina (NADA). La AEA y la NADA se acoplan a los receptores cannabinoides.

Hasta la fecha, solo se han identificado dos tipos de receptores cannabinoides, los CB1 y CB2. Se diferencian en el modo de transmitir la señal y en su distribución en los diferentes tejidos. Ambos, CB1 y CB2, pertenecen a la extensa familia de receptores acoplados a una proteína G. Los receptores cannabinoides CB1 son los receptores acoplados a una proteína G más abundantes y extensamente distribuidos del cerebro. (Grotenhermen, 2002)

La activación de los receptores CB1 da lugar a los efectos psicotrópicos conocidos por inhalación de cannabis, lo conocido socialmente como estar “fumado”, mientras que la activación de los CB2 evita esto último. Los CB1 se encuentran principalmente en las neuronas del cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico, aunque también están presentes en ciertos órganos y tejidos periféricos, como glándulas endocrinas, glándulas salivales, leucocitos, bazo, corazón y en determinadas zonas de los aparatos reproductor, urinario y gastrointestinal. Más específicamente los receptores CB1 suelen encontrarse en las neuronas gabaérgicas y glutamatérgicas. Regiones cerebrales con alto contenido de este receptor son la amígdala, el córtex prefrontal o el hipocampo. Los ligandos endógenos para el receptor CB1 son la AEA y 2-AG. Abundan los receptores CB1 en las terminaciones nerviosas, tanto centrales

como periféricas, e inhiben la liberación de otros neurotransmisores. De esta forma, la activación de los receptores CB1 protege al sistema nervioso contra la sobre-activación o la sobre-inhibición provocada por los neurotransmisores. Los receptores CB1 se encuentran en abundancia en las regiones cerebrales responsables del movimiento (ganglios basales, cerebelo), del procesamiento de la memoria (hipocampo, corteza cerebral) y de la modulación del dolor (ciertas partes de la médula espinal, sustancia gris periacueductal), mientras que su presencia en el tronco cerebral, que entre otras funciones, controla la respiración y la circulación, es baja, lo que podría explicar la falta de adversidades agudas relacionadas con el consumo de cannabis.

Los receptores CB2 se encuentran principalmente en las células inmunitarias, entre ellas los leucocitos, el bazo y las amígdalas. Una de las funciones de los receptores CB2 en el sistema inmunitario es la modulación de la liberación de las citoquinas, responsables de la inflamación y la regulación del sistema inmunológico. Puesto que los compuestos que activan selectivamente los receptores CB2 (los agonistas de los receptores CB2) no causan efectos psicológicos, últimamente se están convirtiendo en el propósito de investigaciones para la aplicación terapéutica de los cannabinoides, como analgésicos, antiinflamatorios y antineoplásicos. Actualmente está aumentando la evidencia de la existencia de más subtipos de receptores cannabinoides en el sistema nervioso central (Grotenhermen, 2002).

Los endocannabinoides muestran distinto grado de afinidad por los receptores CB1 y CB2. Farmacológicamente, los receptores CB1 son ligeramente más sensibles que los CB2 para la anandamida y la 2-AG. (Romero-Zerbo y Bermúdez-Silva, 2013). En relación con lo anterior, existen resultados experimentales que revelan que el 2-AG es el ligando natural intrínseco para el receptor cannabinoide CB1. (Sugiura T., Waku K, 2002).

Se han desarrollado cannabinoides sintéticos que actúan como agonistas o antagonistas selectivos a uno u otro receptor. El THC tiene aproximadamente la misma afinidad con los receptores CB1 y CB2, aun así, su eficacia es menor en los CB2 (Grotenhermen, 2002). Respecto al CBD, existen evidencias contrarias, desde textos donde se afirma que se comporta como agonista parcial de los receptores CB1

(Romero-Zerbo y Bermúdez-Silva, 2013) o hasta otros donde se proclama como antagonista de CB1 y CB2 (Bhattacharyya, et al., 2009).

Situación actual del cannabis

En España, el cannabis no es legal, y de momento no parece que se avance demasiado en su legalización para fines terapéuticos. Aunque en varios países de Europa empezamos a ver avances en este sentido, como en Alemania, Bélgica, Dinamarca o Holanda. En Suiza por ejemplo es legal comprar productos que contengan CBD.

El movimiento para la legalización del cannabis terapéutico está impulsado por múltiples factores. Estos incluyen la ineficacia percibida en las medicaciones actuales para tratar síntomas o enfermedades específicas (por ejemplo casos como la fibromialgia o las migrañas o jaquecas, para las cuales no hay tratamiento médico definitivo que resulte en mejoría significativa), sumado a informes anecdóticos de beneficios derivados del cannabis (el boca a boca). Factores adicionales incluyen el deseo de los usuarios de cannabis por sus beneficios medicinales de tener un seguimiento médico adecuado, dosis controladas y exactas, acceso a cannabis producido de forma controlada para uso medicinal. Así las dosis serían de calidad estandarizada y no variable como cuando se tienen que conseguir de forma no autorizada por el gobierno. También existen indicios por cómo ha ido el proceso de legalización en otros países (como ciertos estados de Estados Unidos), que sugieren que se reduciría la criminalidad relativa al uso, distribución y venta de un compuesto visto como ilegal, y las preocupaciones relativas al coste de los productos derivados del cannabis.

Sobre el consumo de cannabis

El cannabis es una de las drogas más consumidas mundialmente, y aunque haya datos que sugieren la estabilización del uso de cannabis en la mayoría de los países europeos, su uso sigue siendo particularmente popular entre adolescentes. Esto es especialmente preocupante, dados los indicios obtenidos en estudios epidemiológicos mostrando que el uso continuo de cannabis durante la adolescencia es particularmente dañino en áreas como la cognición y la salud mental. El hecho de que

los efectos nocivos del cannabis sobre la salud mental son principalmente atribuibles al THC está bastante consolidado. Sobre esto puede concluirse que dependiendo del tipo de cannabis o preparado de cannabis que se administre el sujeto, podría o no moderar los efectos nocivos sobre la salud mental producidos por el THC. Esto también es especialmente relevante para el constante debate sobre la causalidad entre cannabis y psicosis, ya que podría explicar porqué no todos los usuarios de cannabis desarrollan deficiencias cognitivas o síntomas psiquiátricos (Henquet y Kuepper, 2010).

Es importante remarcar que en los últimos años ha incrementado el número de individuos que demandan tratamiento por su dependencia al cannabis (Morgan et al., 2010).

La planta suele tener niveles muy variables de THC y CBD, dependiendo de la variedad de la planta, de como haya sido cultivada, la forma en que se cosecha (uso o no de químicos y potenciadores) etc. Últimamente, las cantidades de THC en las plantas de cannabis han aumentado considerablemente, con la consiguiente disminución de las cantidades de CBD.

Esto no termina de ser del todo beneficioso para los usuarios de cannabis, por la relación que hemos explicado antes con la salud mental y las deficiencias cognitivas, y porque se ha comprobado que los efectos antagonistas del CBD en los receptores CB1 ayudan a atenuar los graves efectos cognitivos del THC. De esto se concluye que es más saludable el consumo de variedades de cannabis que sean más ricas en CBD, ya que esto ayuda a proteger a los usuarios contra los efectos psicóticos producidos por el THC (Morgan et al. 2010).

La seguridad relativa a los tratamientos con cannabis puede analizarse en términos de efectos a corto plazo, por uso puntual, y efectos a largo plazo, por uso constante. En términos de corto plazo, los efectos secundarios o adversos son relativamente bien conocidos, los más comunes son los relacionados con la cognición y el sistema nervioso, incluyendo la euforia, alucinaciones, paranoia, sedación, confusión y alteraciones en la memoria a corto plazo. A todo esto podemos sumar los efectos del sistema gastrointestinal (hay múltiples receptores cannabinoides en este sistema), pudiendo incluir náusea, vómitos y diarrea.

Los efectos relativos al uso a largo plazo de cannabis son un poco más preocupantes y también bastante más inciertos. Se estima que la dependencia al cannabis suele ocurrir en un 9% de los consumidores, existiendo un porcentaje más alto en aquellos que empiezan a consumirlo en la adolescencia (17%). El desarrollo de una dependencia podría también incrementar la contingencia de otros riesgos a largo plazo asociados a la salud relativos al cannabis. En particular, el uso crónico de cannabis sin control se relaciona con el desarrollo de psicosis y esquizofrenia, con la disfunción de la capacidad cognitiva y con un riesgo incrementado de suicidio. (HPRA, 2017)

Algunos estudios de corte longitudinal han encontrado que la exposición al cannabis, en particular durante la adolescencia, está asociada a un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia a lo largo de la vida. También están surgiendo evidencias que relacionan la cantidad de cannabis consumido y el riesgo de psicosis. O como se comentaba previamente, que es posible que las diferencias idiosincráticas en este aspecto deriven más del tipo de cannabis consumido (dosis más altas de THC y dosis bajas de CBD no protegen contra el desarrollo de síntomas psicóticos en un futuro). El uso continuado de cannabis después de la aparición de una psicosis se ha relacionado con una prognosis pobre del trastorno y con un riesgo elevado de pasar a ser recidivante y de necesitar cuidados hospitalarios. La literatura parece apoyar la evidencia de que en casos particulares donde existen este tipo de trastornos psicóticos, o trastornos depresivos mayores con componente psicótico, el uso de cannabis puede llegar a aumentar la ideación suicida y el riesgo de cometer un intento de suicidio.

Un área ampliamente estudiada ha sido la relativa a los efectos del uso de cannabis sobre la cognición. La cognición incluye áreas como la memoria, la atención, las funciones psicomotoras, las funciones ejecutivas y de toma de decisiones, etc. Y todas parecen quedar afectadas cuando el sujeto está bajo los efectos del cannabis.

Mientras que permanece incierto si las funciones cognitivas se restauran cuando la persona deja de consumir cannabis, algunos estudios afirman que los efectos negativos permanecen hasta bastante después de haber finalizado el tratamiento o encontrarse en un periodo abstinentes. La edad de inicio de consumo parece ser un factor crítico con muchos estudios identificando a la población adolescente como la más vulnerable. En esta misma línea, el uso de cannabis durante la adolescencia se ha relacionado con una capacidad reducida para el estudio y también ha sido identificado como un factor predictor para el abandono escolar precario (síndrome

amotivacional). Pese a que los factores de riesgo han sido difíciles de determinar, se ha sugerido que los adolescentes pueden ser particularmente susceptibles a los efectos neurocognitivos de esta droga. Se ha propuesto que esto podría deberse a que los adolescentes se encuentran en un periodo crítico del desarrollo neural y el consumo de cannabis podría perturbar el desarrollo normal que podría esperarse si no se consumiera.

Es importante considerar las limitaciones de la investigación relativa al cannabis, determinar si las asociaciones descritas por su uso y el desarrollo de los riesgos descritos es realmente causal. Gran parte de la investigación hasta la fecha proviene de estudios epidemiológicos que han sido conducidos en un contexto del uso recreacional de esta droga. La información sobre la exposición al cannabis y su rutina y método de administración está limitada en muchas de estas investigaciones, por lo tanto describir de forma precisa la cantidad de droga administrada puede ser problemático. Notablemente, en la mayoría de estudios hay muy poca información relativa al contenido de cannabinoides (cantidades de sustancia activa en la dosis administrada, CBD y THC). Existe evidencia, por ejemplo que sugiere que los efectos psicóticos y los efectos neurocognitivos negativos provocados por el cannabis están mayormente asociados al componente THC.

La efectividad de las terapias con derivados del cannabis es variable, dependiendo del tipo de preparación que se use, de las dosis, y de las características personales del paciente o población que se esté tratando. Por esto, y por la interacción que podría tener la terapia derivada del cannabis con otras medicaciones que esté tomando el paciente, es necesario que exista control y supervisión médica rigurosa durante todo el tratamiento.

Los profesionales médicos ponen énfasis en la necesidad y la importancia de datos científicos rigurosos para guiar las terapias con cannabis, destacando la importancia de usar un producto bien caracterizado química, farmacológica y toxicológicamente. Existe gran evidencia clínica sobre los beneficios de las terapias derivadas del cannabis en pacientes con patologías orgánicas en los que han fallado los tratamientos disponibles y que se vienen usando desde hace años en áreas como:

- La espasticidad asociada a la esclerosis múltiple
- Nausea intratable y vómitos asociados a la quimioterapia

-Epilepsia severa y refractaria (resistente al tratamiento)

Actualmente solo hay tres preparados medicinales basados en el cannabis disponibles a nivel mundial: nabiximols (más conocido por su nombre comercial, sativex), nabilone y dronabinol. También, se están conduciendo estudios clínicos relacionados con la epilepsia, usando CBD puro, y los investigadores continúan investigando las posibilidades de uso del THC, el CBD y otros cannabinoides para uso sanitario (HPRA, 2017).

Método

1.1 Objetivos de la revisión bibliográfica

Se pretende ofrecer una revisión de las terapias actuales derivadas del cannabis en áreas concretas como la ansiedad o la sintomatología relativa al sistema nervioso central derivada de enfermedades médicas, aparte de ofrecer información sobre que es la planta de cannabis y como funcionan sus sustancias activas en nuestro sistema nervioso central.

Se eligieron áreas como la ansiedad o el sistema nervioso central por que actualmente, después de la legalización de la sustancia para fines terapéuticos cada vez en mas países, se ha empezado a extender su uso para algo mas que para fines recreativos, y conviene saber cuales son sus propiedades y efectos.

Con esta revisión bibliográfica se ha intentado ofrecer un compendio de los resultados obtenidos en terapias con CBD y THC en las áreas donde más se está extendiendo su uso.

1.2 Bases de datos

Para llevar a cabo la búsqueda bibliográfica se utilizó una única base de datos, ISI WOS (Web of Science), integrado en la Web of Knowledge (WoK). La Web Of Science (WOS) es una plataforma basada en tecnología Web que recoge las referencias de las principales publicaciones científicas de cualquier disciplina del conocimiento, tanto científico como tecnológico, humanístico y sociológico desde 1945. Esta web tiene la particularidad de incluir las bases de datos más relevantes en el área de la psicobiología como PubMed, MedLine, ScienceDirect etc. De esta forma, al hacer la búsqueda en una misma plataforma, evitamos la repetición de los mismos artículos en los diferentes sitios de búsqueda.

1.3 Estrategias de búsqueda bibliográfica

Dividimos la búsqueda en 2 bloques para dar una visión más amplia de las diferentes aplicaciones del cannabis en trastornos de corte psicológico y neuropsicológico.

Las estrategias de búsqueda se llevaron a cabo haciendo búsquedas combinadas de las diferentes palabras clave: cannabis, ansiedad y sistema nervioso central. Las combinaciones de búsqueda pueden apreciarse en las Figuras 2 y 3.

Se empezó la búsqueda utilizando la terminología en español, pero después de la primera búsqueda quedó patente que la investigación en estas áreas es muy limitada en este idioma, por lo que se procedió a hacer las búsquedas consecuentes sólo en inglés.

Acorde a estos criterios se escogió entre 4 y 5 artículos por bloque, intentando con esto dar una visión generalizada de los avances en la investigación relativa al cannabis en los bloques previamente mencionados.

Los descriptores secundarios y los marginales específicos se utilizaron como criterio de selección y orientación a la hora seleccionar los artículos de cada categoría, ya que si se introducían en la búsqueda la limitaban a un número de artículos demasiado bajo o los artículos ofrecidos por esta eran de temas demasiado específicos y alejados de la búsqueda pertinente.

Figura 2: Bloque 1, Ansiedad

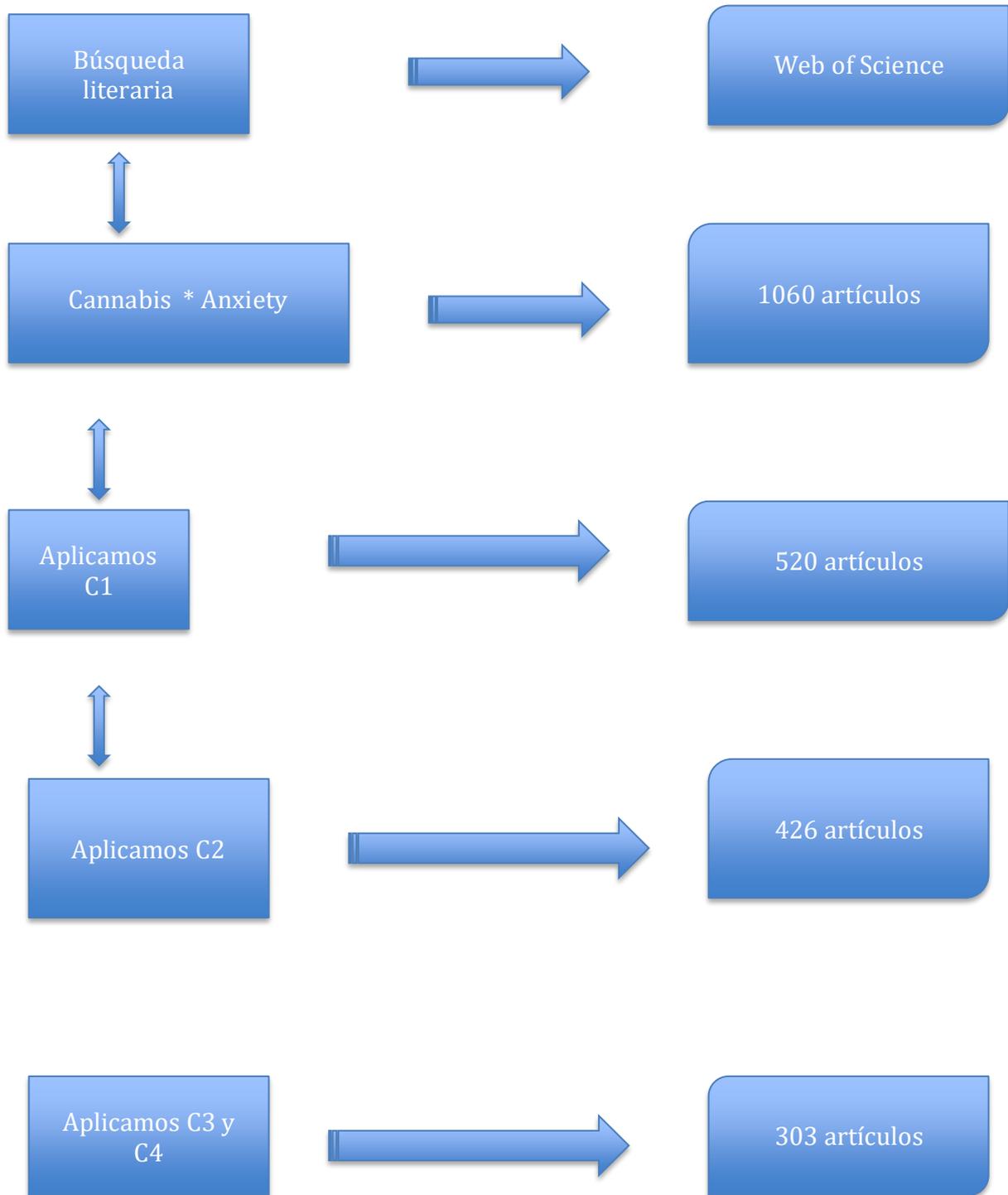
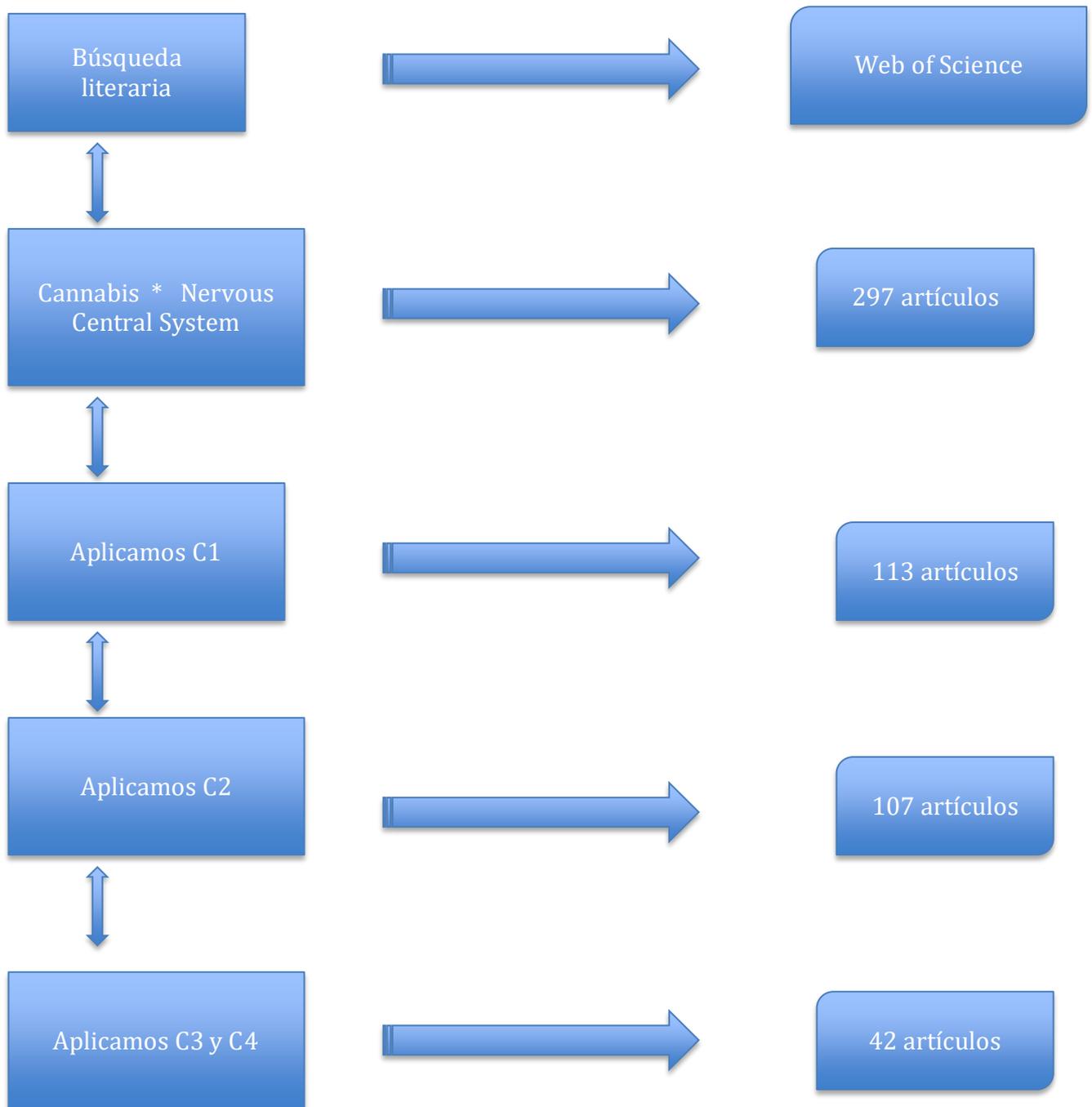


Figura 3: Bloque 2, Funciones del Sistema Nervioso Central



1.4 Criterios de selección bibliográfica

Las palabras clave y los descriptores utilizados para generar la búsqueda bibliográfica, en español e inglés, fueron:

Palabras Clave: Cannabis * Bloque 1: Ansiedad
* Bloque 2: Sistema Nervioso Central

Descriptores secundarios: Bloque 1: comportamiento ansioso, ansiolítico
Bloque 2: temblor, dolor, sueño, náusea

Descriptores marginales específicos:

Bloque 1: Estrés postraumático (TEPT), Trastorno Ansiedad Generalizada (TAG),
Agorafobia

Bloque 2: epilepsia, espasticidad, convulsiones

Criterios de inclusión (CI):

CI1-Artículos con no más de 5 años de antigüedad (hasta 2013)

CI2-Artículos en inglés o español

CI3-Artículos de investigación o revisiones bibliográficas

CI4- Artículos de disciplinas relacionadas a la psicobiología (Categorías: Neurociencia, psicología, neurología clínica, psicología multidisciplinar, psiquiatría, neuroimagen, farmacología, ciencias del comportamiento, psicología aplicada, abuso de sustancias, ciencias multidisciplinares)

Actuaron como criterios favorecedores:

- Que el artículo incluyera experimentos con sujetos humanos, y que la muestra fuera superior a 20.

Criterios de exclusión (CE):

CE1-Artículos publicados antes de 2013

CE2-Artículos con copyright, o sin libre difusión.

Resultados

Estos últimos 50 años hemos visto como se hacían importantes avances en la explotación medicinal del sistema endocannabinoide. A día de hoy existen compuestos que actúan en este sistema que están clínicamente aprobados para tratar el bajo apetito, las náuseas, los vómitos, el dolor y la espasticidad en el cáncer, la esclerosis múltiple, e incluso se utilizan en personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana, para paliar los síntomas antes citados.

-Resultados bloque 1: sintomatología relativa a la ansiedad

Cannabis en TEPT

Un área de particular interés para la investigación clínica y preclínica en el sistema endocannabinoide es el miedo, la ansiedad y el estrés, y las psicopatologías asociadas a estos estados comportamentales, incluyendo los trastornos ansiosos y el trastorno por estrés postraumático. Estos desórdenes se encuentran entre los problemas de salud mental más comunes, a menudo entrelazados con otros problemas, como el alcohol o el abuso de sustancias. Desafortunadamente, estos desórdenes permanecen inadecuadamente atendidos por las actuales tendencias terapéuticas, apreciándose esta inadecuación en especial en las terapias farmacológicas (Patel, S. Et al. 2017).

Varias observaciones clínicas han señalado la existencia de una relación entre los trastornos relacionados con el estrés y el uso de cannabis. Por ejemplo, es más probable encontrar una dependencia al cannabis en pacientes con trastorno de estrés postraumático que podría sugerir la existencia de comorbilidad entre este trastorno y el uso de cannabis. Los datos epidemiológicos no pueden clarificar si esta relación refleja factores etiológicos compartidos entre los pacientes que sufren de TEPT y dependencia al cannabis o si estos pacientes utilizan el cannabis de forma medicinal para paliar los síntomas derivados de la ansiedad.

Existen datos preliminares que indican que el cannabis y sus compuestos pueden manejar los síntomas derivados del trastorno de estrés postraumático relacionados

con la hiper-excitación, las respuestas ansiosas a estímulos exteroceptivos y las re- vivencias del trauma que son contexto-dependientes. Mientras que estas observaciones clínicas necesitan ser sostenidas y replicadas en poblaciones más amplias, dan una pista sobre los efectos calmantes que puede tener el cannabis en los comportamientos estresantes y ansiosos. (Patel et al. 2017)

Terapias con CBD

Estudios clínicos y preclínicos han mostrado que el CBD posee un amplio rango de aplicaciones terapéuticas, incluyendo propiedades antipsicóticas, analgésicas, neuroprotectivas, anticonvulsiantes, antieméticas, antioxidantes, anti-inflamatorias, antiartríticas y antineoplásicas. Una revisión de los potenciales efectos secundarios del CBD en humanos encontró que este compuesto es bien tolerado en un amplio rango de dosis, hasta 1500 mg/al día (oralmente), sin causar enlentecimiento motor, efectos negativos sobre el estado de ánimo, o signos vitales anormales.

El CBD tiene un amplio perfil farmacológico, incluyendo interacciones con distintos receptores que regulan los comportamientos relacionados con el miedo y la ansiedad, específicamente el receptor CB1, el 5-HT1a, y el TRPV1.

Los anticonvulsiantes y los antipsicóticos atípicos o de segunda generación son frecuentemente usados para tratar el TEPT, estando estas medicaciones asociadas con ratios de respuestas limitadas y síntomas residuales (Blessing et al. 2015).

Relación entre CBD y aprendizaje de miedo en TEPT

El CBD ha demostrado tener una habilidad potencial para bloquear la reconsolidación de recuerdos de miedos condicionados, por medio de una reducción de la respuesta de miedo o sobresalto al estímulo fóbico. Los investigadores se dieron cuenta que la administración de CBD inmediatamente después de elicitar el recuerdo de un miedo condicionado interrumpía las respuestas de miedo producidas por el mismo.

Notablemente, este efecto volvía a estar presente cuando se volvía a testar a los sujetos 22 días después de la administración de CBD. Se han observado resultados similares con la administración de THC y THC+CBD.

Existen también evidencias que prueban que la administración de agonistas cannabinoides facilitan el proceso de extinción del miedo condicionado, dotando al proceso de mayor rapidez y efectividad a largo plazo.

Aunque aún no se ha llegado a la fase de ensayos clínicos, la investigación experimental con humanos sugiere que la administración de CBD es efectiva a la hora de consolidar la extinción en miedos condicionados. Se encontraron resultados similares con el THC.

Cuando en estos experimentos se manipuló el momento de administración del cannabinoide, se obtuvieron resultados contradictorios. Por lo que no queda claro si es mejor administrar los cannabinoides justo antes o después de los ensayos de extinción.

En esta misma línea, y aunque la investigación en este área está aún en las etapas primigenias de desarrollo, es posible que la administración de cannabinoides mejore la eficacia de las terapias de exposición (a fobias, miedos condicionados), acelerando el proceso de extinción (Loflin, Babson y Bonn-Miller, 2017).

En ansiedad

La ansiedad suele ser un componente central del TEPT y está relacionada con la mayoría de los síntomas emitidos en este trastorno.

En una investigación pre-clínica con ratones se demostró que la administración de agonistas cannabinoides como el THC era útil a la hora de reducir el comportamiento ansioso (Loflin, Babson y Bonn-Miller, 2017).

Existen resultados controvertidos sobre el papel del THC como terapia para la ansiedad, hay estudios que afirman que su administración reduce las respuestas ansiosas, y otros que mencionan lo contrario, que el THC elicit respuestas ansiosas y de excitación en el sistema nervioso simpático. Estas contradicciones pueden ser debidas a la cantidad administrada de THC, ya que parece ser que cantidades altas de este compuesto son ansiógenas, mientras que dosis bajas y controladas son ansiolíticas.

La experimentación actual en este sentido ha ido virando últimamente hacia el CBD, ya que carece del efecto bifásico previamente mencionado del THC. No se ha abandonado del todo el compuesto THC, ya que combinado con el CBD en un ratio de

1:1 ha demostrado ser útil. Al parecer el CBD actúa de protector ante los efectos psicoactivos del THC, moderándolos.

Estudios clínicos y experimentales han relacionado la administración de CBD con una reducción de la ansiedad y de la activación del sistema nervioso simpático en muestras normativas, también ha resultado ser útil en pacientes con fobia social (Blessing, E.M. et al. 2015).

En estado de ánimo deprimido

Existe evidencia experimental que sugiere que la administración de CBD podría tener efectos antidepresivos. Un estudio comparó los efectos de la administración de CBD con los de la imipramina (antidepresivo tricíclico) en relación con el comportamiento de roedores. Con resultados similares a la administración de imipramina, la inoculación de CBD hizo patente que los roedores emitían mayor tasa de comportamiento exploratorio y menos inmovilidad cuando eran forzados a completar tareas aversivas (el grupo control al que se le administró solución salina no mostró dichos resultados) (Loflin, Babson y Bonn-Miller, 2017).

Nabilone en TEPT

Se sabe que el arsenal farmacológico para tratar el TEPT carece de eficacia y especificidad. Los tratamientos comunes incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), anticonvulsiantes y antipsicóticos atípicos.

El Nabilone, un cannabinoide sintético agonista del receptor CB1, se desarrolló inicialmente como un antiemético para las náuseas inducidas por la quimioterapia. El Nabilone es generalmente seguro, bien tolerado, y no da positivo en los test de orina para el cannabis. También parece tener propiedades analgésicas y está siendo usado en clínicas para el dolor. Los efectos del nabilone en las pesadillas relacionadas con el trastorno por estrés posttraumático fueron descubiertos por casualidad, y posteriormente testados en un estudio con 47 sujetos que mostraba supresión de las pesadillas en el 72% de la muestra.

Se analizó un estudio llevado a cabo con población diagnosticada de TEPT, los sujetos eran todos militares en activo. Como criterios inclusivos para pertenecer a la muestra era necesario haber sido diagnosticado de TEPT en los dos años previos al estudio y tener una historia recurrente de pesadillas angustiantes y/o dificultad para dormir o mantener el sueño. Es interesante mencionar que a la hora de seleccionar participantes para el estudio, si estos daban positivo en las pruebas toxicológicas médicas en THC (previas al estudio), eran inmediatamente excluidos.

Los participantes se dividieron en dos grupos, uno con placebo y otro con nabilone. Al final del estudio, el 70% de los participantes reportó mejoría. Los resultados se obtenían semana tras semana a través de cuestionarios, y es una medida de eficacia como las puntuaciones iban bajando en los cuestionarios a medida que el tratamiento iba haciendo efecto.

Al finalizar el tratamiento con nabilone, el 44% de los sujetos reportó no tener ninguna pesadilla angustiante en la última semana. Aparte, ninguno de los sujetos que estuviera tratándose con nabilone reportó pesadillas diarias, al contrario que el grupo con placebo, donde el 50% si reportaba seguir sufriendo pesadillas recurrentes al final del tratamiento, siendo esto un claro indicador de la mejoría de los sujetos. Es necesario recalcar que no hubo cambios en las variables cantidad de sueño o calidad del sueño, estas se mantuvieron igual que al comienzo del estudio (Jetly et al. 2015).

Un estudio retrospectivo también sobre el nabilone como tratamiento para aliviar las pesadillas derivadas del SEPT obtuvo resultados similares (Cameron et al., 2014).

Mientras los mecanismos de acción están aún por establecerse, se ha hipotetizado que la reducción del sueño REM, tal como ocurre con otros cannabinoides, puede ser instrumental en la disminución de las pesadillas angustiantes (Jetly et al. 2015).

-Resultados bloque 2: sintomatología relativa al sistema nervioso central

Conducta alimenticia/Apetito

Aunque hay más mecanismos periféricos involucrados en el apetito, el cerebro emerge como el órgano con mayor control en esta conducta. El hipotálamo es la estructura involucrada en conductas como las ganas de comer y la saciedad, concretamente esto ocurre en su área lateral y en el núcleo ventromedial (mediado todo por acción serotoninérgica), y no es de extrañar que el sistema endocannabinoide con su papel modulador esté incluido en esta estructura. De hecho, el sistema endocannabinoide tiene un importante rol modulando el control hipotalámico sobre el aporte energético. Existen resultados en varios estudios con animales que prueban que el CBD actúa como agonista directo de los receptores 5-HT, con otros estudios yendo más allá, afirmando que el CBD también actúa como modulador alostérico para los receptores 5-HT (Blessing, E.M. et al. 2015).

Los consumidores de cannabis están familiarizados con los efectos de hiperfagia provocados por su consumo. La investigación ha llegado a la conclusión de que esta gula o exceso de apetito derivada del consumo de cannabis tiene que ver con el THC, a través de los receptores CB1. Además, se encontró que los cannabinoides endógenos como la AEA o el 2-AG producían este mismo efecto en el apetito. El efecto del CBD, por ejemplo, va más en el sentido de disminuir el apetito o por contrarrestar los efectos orexígenos de los agonistas cannabinoides. De acuerdo con esto mismo, otros autores han encontrado evidencia de que agonistas y antagonistas sintéticos, promueven o reducen, respectivamente, el apetito. El rimonabant es un ejemplo de estas evidencias científicas, que siendo un antagonista o agonista inverso exógeno de los receptores CB1, fue utilizado como tratamiento farmacológico para la obesidad (para reducir el apetito). Este fármaco actuaba bloqueando los receptores CB1. En última instancia fue retirado del mercado por sus efectos secundarios sobre la salud mental, pero sí que fue efectivo disminuyendo la ganancia de peso y mejorando el perfil metabólico de los sujetos con obesidad. (Romero-Zerbo y Bermúdez-Silva, 2013).

Sueño y TEPT

Hasta ahora, se cree que la aparición de pesadillas recurrentes en el TEPT ocurre en la fase de sueño REM, y que la fase REM en estos pacientes son disfuncionales. Esto podría sugerir que la habilidad de los cannabinoides para suprimir el sueño REM puede ser el mecanismo predominante por el cual los cannabinoides suprimen las pesadillas. Esto se explica porque existen evidencias que prueban que el bloqueo de los receptores CB1 promueve pasar mas tiempo en estado REM. Se cree también, que la anandamida esta relacionada con los procesos de inducción del sueño. (Hill et al. 2018).

Dolor

Previamente se ha mencionado que los receptores CB2 se encuentran en el sistema inmune, y que el CBD posee propiedades antiinflamatorias, dicho esto, es comprensible que el cannabis se utilice para paliar el dolor crónico o el dolor derivado de distintas patologías. La activación de los receptores CB2 promueve pequeños grados de protección al limitar la magnitud o reducir la expresión de casi cada tipo de enfermedad inflamatoria investigada hasta la fecha (colitis, esclerosis múltiple, trauma craneo encefálico, enfermedades neurodegenerativas, lesiones de isquemia y reperusión etc), dicho esto, el bloqueo de los receptores CB2 provoca que todas estas condiciones listadas empeoren (Hill, N.M. et al. 2018).

Existen evidencias que apuntan que el uso de cannabis es más frecuente y probable en personas que padecen lesiones en la médula espinal que en sujetos sanos. En un estudio llevado a cabo en Dinamarca (n=537) el 59% de los participantes afirmó que el cannabis les ayudó a paliar el dolor y la espasticidad (Andresen, S.R. et al. 2017).

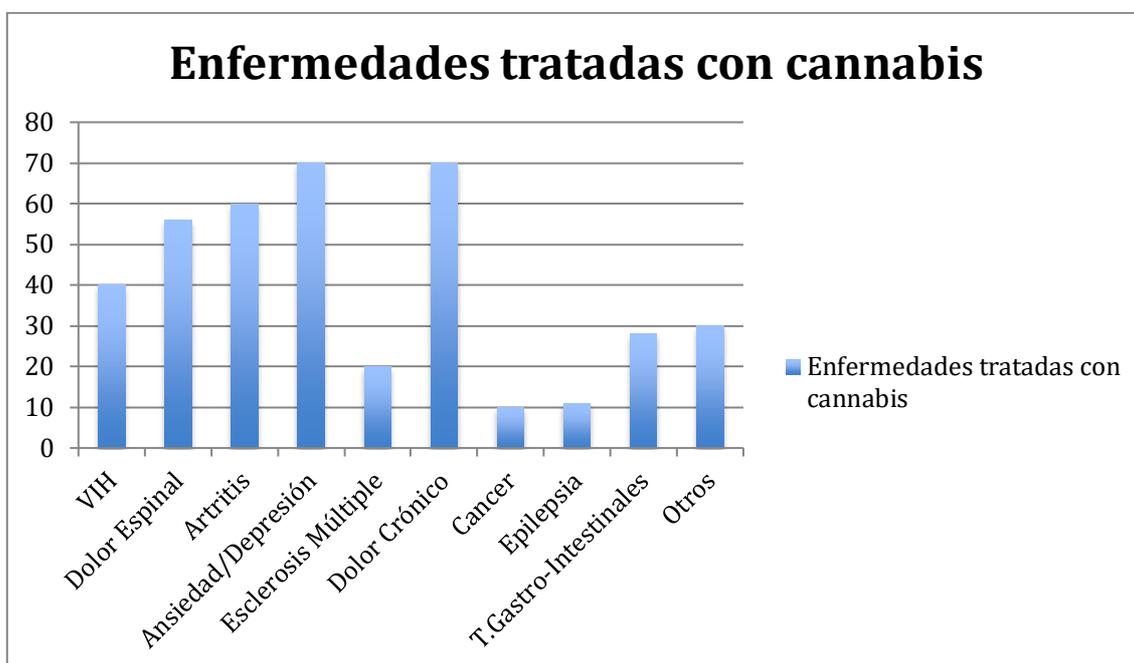
Datos sobre el uso terapéutico de cannabis en humanos

Existen tantos datos sobre el consumo de cannabis en la población canadiense porque desde el año 2001 se reconoce como derecho constitucional el acceso al cannabis para fines terapéuticos. A raíz de esto el gobierno federal puso en marcha un programa centralizado en 2001 (*Marihuana Medical Access Regulations*), y en 2003 se empezó a proveer a los pacientes con cannabis para su uso médico. Los pacientes autorizados para beneficiarse de este programa se dividían en dos categorías, dependiendo de la sintomatología derivada de sus patologías (Categoría 1 para sintomatologías derivadas del sida, la artritis, relativas a daño o patología en la médula espinal, cáncer, epilepsia o esclerosis múltiple y en la Categoría 2 se incluyeron los síntomas y patologías evaluados por un médico o especialista).

Se analizó un estudio transversal con población canadiense (n=628). Los participantes entraron a formar parte del estudio en base a su consumo de cannabis para fines medicinales. En este estudio se analizaron las características demográficas, las patologías médicas reportadas por los usuarios y los síntomas, las razones detrás de su uso de cannabis medicinal, los efectos percibidos, y formas autorizadas y no autorizadas de acceder al cannabis. Analizando los datos se observó que las patologías más comunes tratadas con cannabis en esta población eran el dolor, la ansiedad y los problemas de sueño; casi todos los participantes (99%) reportaba tratarse uno o más de estos síntomas, siendo esclarecedor que el 57% de los participantes declaraba tratarse estos 3 síntomas conjuntamente.

En general, el cannabis se percibió como efectivo para aliviar los síntomas de las diferentes condiciones médicas listadas.

Figura 4. Porcentaje de usuarios de cannabis medicinal para las distintas dolencias médicas.



En esta figura podemos apreciar los diferentes trastornos y enfermedades medicas tratadas con cannabis. La categoría “otros” estuvo compuesta por dolencias como: desórdenes del sueño, TDAH, fibromialgia, hepatitis C, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Wilson, esclerodermia, síndrome de Tourette y condiciones psicóticas no especificadas. Estas enfermedades eran tratadas con cannabis por un 2% de los participantes o menos.

El 72% de los participantes reportó que el cannabis les resultó siempre útil para tratar sus síntomas, adicionalmente, un 24% de los participantes lo consideró útil frecuentemente.

La proporción de sujetos que consideró el cannabis útil para tratar su sintomatología siempre fue consistente en todas las condiciones médicas listadas, menos en las relativas al VIH, donde el porcentaje baja del 72 al 55%.

Un poco mas de la mitad de los participantes del estudio (el 57%) aparte del cannabis, utilizaba medicamentos para tratar las sintomatologías derivadas de sus condiciones médicas; entre estos, el 79% informó que el cannabis les producía menos efectos secundarios que los medicamentos convencionales.

Otro dato sugestivo hallado en este estudio hace referencia a las autorizaciones proporcionadas por el gobierno de Canadá para que los usuarios puedan tratarse con cannabis medicinalmente. Los sujetos que padecían trastornos relativos a la ansiedad o la depresión eran frecuentemente desestimados, mientras que los sujetos que padecían esclerosis múltiple o trastornos relativos al tracto gastro-intestinal tenían mucha más probabilidad de obtener la autorización.

Varios estudios han examinado el consumo de cannabis terapéutico en la población canadiense, con resultados tales como que aproximadamente el 2% de los adultos usaron cannabis para fines terapéuticos en el pasado año, principalmente para paliar náuseas y dolor. También se estima que un millón de canadienses, o el 4% de la población mayor de 15 años ha usado el cannabis para tratar condiciones médicas auto-diagnosticadas en los 12 meses previos. En un estudio con pacientes seropositivos, se reportaron porcentajes que dilucidaban que entre un 15 y un 30% de esta población usaba cannabis de forma terapéutica para tratar las náuseas, el dolor y los síntomas relacionados con el estado de ánimo. Estudios sobre pacientes con esclerosis múltiple y dolor crónico muestran datos equivalentes, aproximadamente el 15% de los usuarios usaba cannabis, con reportes de alta efectividad percibida para diversos síntomas, incluyendo las náuseas, el dolor y el estado de ánimo. Estudios sobre el uso de cannabis terapéutico llevados a cabo en Estados Unidos, Europa o Australia corroboran estos datos; el cannabis para uso terapéutico es percibido como un tratamiento efectivo para síntomas que incluyen el dolor, las náuseas y el estado de ánimo negativo (Walsh, Z. et al 2013).

Discusión y conclusiones

Sabemos que el cannabis se ha utilizado desde tiempos ancestrales como paliativo para múltiples dolencias. En esta revisión hemos podido comprobar que efectivamente existen efectos beneficiosos derivados de las terapias medicinales con cannabis, aunque para que los resultados sean generalizables a toda la población se necesita mucha más investigación en las aplicaciones terapéuticas en las múltiples enfermedades que podrían beneficiarse de este tratamiento.

De forma consistente en el material revisado, aparecía la necesidad de mayor investigación en la relación entre uso terapéutico del cannabis y los riesgos y beneficios que conlleva este tratamiento, sobre todo a largo plazo. Sería interesante ver más volumen de investigaciones transversales para dilucidar los efectos negativos de las terapias con cannabis a largo plazo, sobre todo para esclarecer si estos efectos son permanentes. También se hace necesario poner el foco en las cantidades de componente activo implícitas en las dosis terapéuticas, es difícil extraer conclusiones generalizables si no se controla este aspecto.

En el proceso de la construcción de esta revisión, ha sido un tanto abrumadora la cantidad de artículos y referencias contradictorias. Creemos que esto puede explicarse por varias razones: muchos estudios no diferencian entre cannabinoides (THC y CBD) o no se hace un control exhaustivo de las dosis a las que se exponen los usuarios. Aparte de esto, las investigaciones no suelen centrarse en los otros componentes cannabinoides mas allá del CBD y el THC, teniendo la planta aproximadamente 70 compuestos propios, que también podrían estar interfiriendo en los tratamientos.

Después de revisar el material, queda claro que la planta de cannabis ofrece soluciones terapéuticas a múltiples dolencias médicas. Debemos diferenciar entre THC y CBD, ya que sus efectos en el cuerpo humano son diametralmente opuestos. Aunque el THC sea el componente mas investigado, es consistente en el material revisado que los efectos del CBD son bastante mas beneficiosos que los del THC, aunque se hace necesaria mayor investigación para dilucidar los mecanismos de acción del CBD y su papel en el sistema endocannabinoide (no queda claro si es agonista o antagonista).

El THC tiene potencial adictivo porque el circuito de recompensa se activa cuando es consumido o inyectado directamente en el SNC, y por la literatura que hemos revisado llegamos a la conclusión de que el uso de CBD terapéutico es bastante más seguro y con menos riesgos asociados que las terapias con THC. Con esto no queremos decir que el THC no tenga interés terapéutico, pero por sus efectos neurotóxicos vemos que se hace necesario un control médico de esta terapia, ya que altas dosis de THC pueden producir efectos adversos, generar ansiedad, paranoia etc.

Sobre las terapias con cannabis en TEPT, concluir que su uso parece ser muy beneficioso, ayudando con las pesadillas recurrentes y las revivencias del trauma, reduciendo el componente ansioso de este trastorno.

Si nos fijamos en los efectos de los cannabinoides en el apetito, veíamos como bloqueando el receptor CB1 disminuía el apetito y la ganancia de peso. Estos hallazgos son interesantes porque pueden usarse a la inversa, por ejemplo, los agonistas de este receptor podrían ayudar a aumentar el apetito en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria tipo anorexia, o en pacientes de cáncer con náuseas recurrentes después de la quimioterapia.

Añadir que es interesante ver como está aceptado el uso de cannabis en ciertas patologías (náuseas, dolor o trastornos gastro-intestinales como el Crohn), tanto social como médicamente, y no en otras como la ansiedad o la depresión. Esto puede estar relacionado con la existencia de un estigma social a la hora de tratar patologías mentales con una droga comúnmente relacionada con el uso lúdico.

Referencias

- Zuardi, A.W. (Junio 2006). History of cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28, nº 2.
- Fernandez-Ruiz, J., Berrendero, F., Hernández, M.L. & Ramos, J.A.. (2000). The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neuroscience*, 23(1), 14-20.
- Grotenhermen, F. (2006). Cannabinoids and the Endocannabinoid System. *Cannabinoids*, 1, 10-14.
- Sugiura, T. & Waku, K. (July 2002). Cannabinoid receptors and their endogenous ligands. *Journal of Biochemistry*, 132, 7-12.
- Chen, J., Paredes, W., Li, J., Smith, D., Lowinson, J. & Gardner, E. (1990). Δ^9 -Tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacology*, 102, 156-162.
- Chen, J., Marmur, M., Pulles, A., Paredes, W. & Gardner, E.. (1993). Ventral tegmental microinjection of Δ^9 -tetrahydrocannabinol enhances ventral tegmental somatodendritic dopamine levels but not forebrain dopamine levels: evidence for local neural action by marijuana's psychoactive ingredient. *Brain Research*, 621, 65-70.
- Morgan, C. J. A., Schafer, G., Freeman, T. P. & Curran, V. H.. (2010). Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study. *The british journal of Psychiatry*, 197 (4), 285-290.

D'Souza, D.C., Ranganathan, M., Braley, G., Gueorguieva, R., Zimolo, Z., Cooper, T., Perry, E. & Krystal, J.. (2008 Sep). Blunted psychotomimetic and amnestic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology*, 33(10), 2505-2516.

D`Souza, D.C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., WU, Y.T., Braley, G., Gueorguieva, R. & Krystal, J.H.. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, Aug;29(8), 1558-1572.

Henquet, C. & Kuepper, R.. (2010). Does cannabidiol protect against the negative effects of THC?. *The British Journal of Psychiatry*, 197(4), 259-260.

Bhattacharyya, S., Morrison, P.D., Fusar-Poli, P., Martin-Santos, R., Borgwardt, S., Winton-Brown, T., Nosarti, C., O`Carroll, C.M., Seal, M., Allen, P., Mehta, M.A., Stone, J.M., Tunstall, N., Giampietro, V., Kapur, S., Murray, R.M., Zuardi, A.W., Crippa, J.A., Atakan, Z. & McGuire, P.K.. (2009). Opposite Effects of Δ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, 35(3), 764-774.

Cameron, C., Watson, D. & Robinson, J., (2014). Use of a synthetic cannabinoid in a correctional population for PTSD related insomnia and nightmares, chronic pain, harm reduction and other indications: a retrospective evaluation. *J. Clin. Psychopharmacology*, 34, 559-564.

Health Products Regulatory Authority (HPRA). Cannabis for Medical Use - A scientific review (2017) (<https://www.hpra.ie/homepage/about-us/publications-forms/newsletters/item?id=7cb50726-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0>)

- Patel, S., Hill, M.N., Cheer, J.F. & Wotjak, C.T. (2017). The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic drugs. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 78, 56-66.
- Andresen, S.R., Biering-Sørensen, F., Hagen, E.M., Nielsen, J.F., Bach, F.W. & Finnerup, N.B. (2017). Cannabis use in persons with traumatic spinal cord injury in Denmark. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 49, 152-160.
- Hill, M.N., Campolongo, P., Yehuda, R. & Patel, S. (2018). Integrating endocannabinoid signaling and cannabinoids into the biology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, 43, 80-102.
- Blessing, M.E., Steenkamp, M.M., Manzanares, J. & Marmar., C.R. (2015). Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurotherapeutics*, 12, 825-836.
- Loflin, M., Babson, K. & Bonn-Miller, M. (2017). Cannabinoids as therapeutic for PTSD. *Current opinion in Psychology*, 14, 78-83.
- Jetly, R., Heber, A., Fraser, G. & Boisvert, D. (2015). The efficacy of Nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 585-588.
- Walsh, Z., Callaway, R., Belle-Isle, L., Capler, R., Kay, R., Lucas, P. & Holtzman, S. (2013). Cannabis for therapeutic purposes: patient characteristics, access, and reasons for use. *International Journal of Drug Policy*, 24, 511-516.
- Romero-Zerbo, S.Y. & Bermúdez-Silva, F.J. (2014). Cannabinoids, eating behaviour, and energy homeostasis. *Drug testing and analysis*, 6, 52-58.