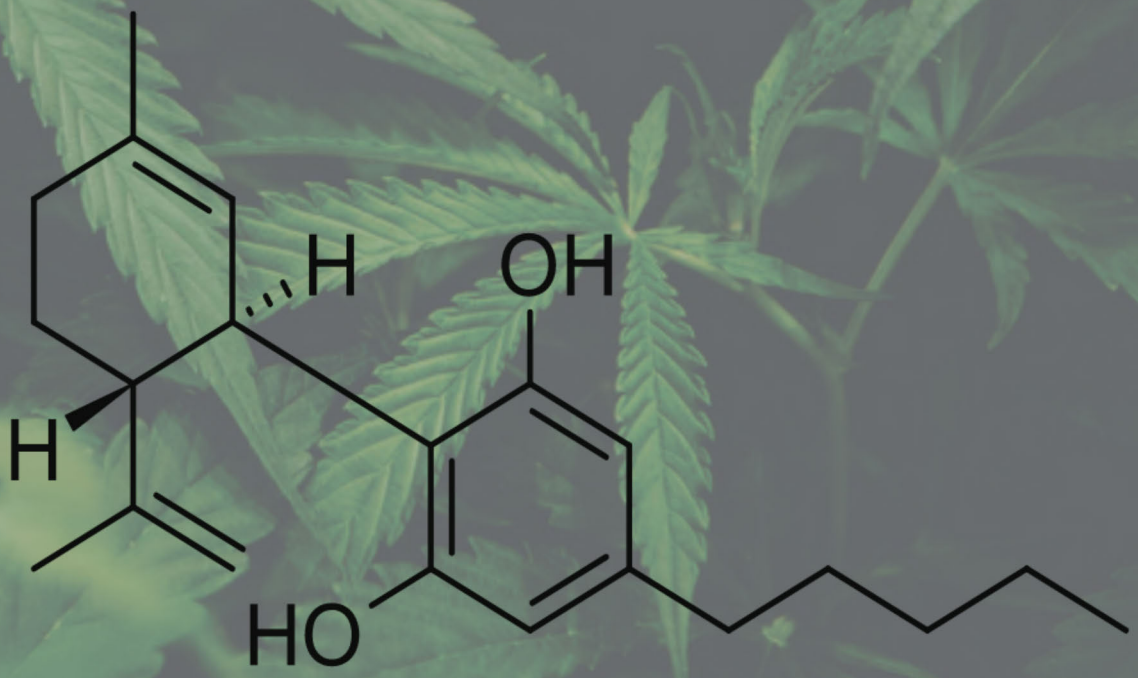
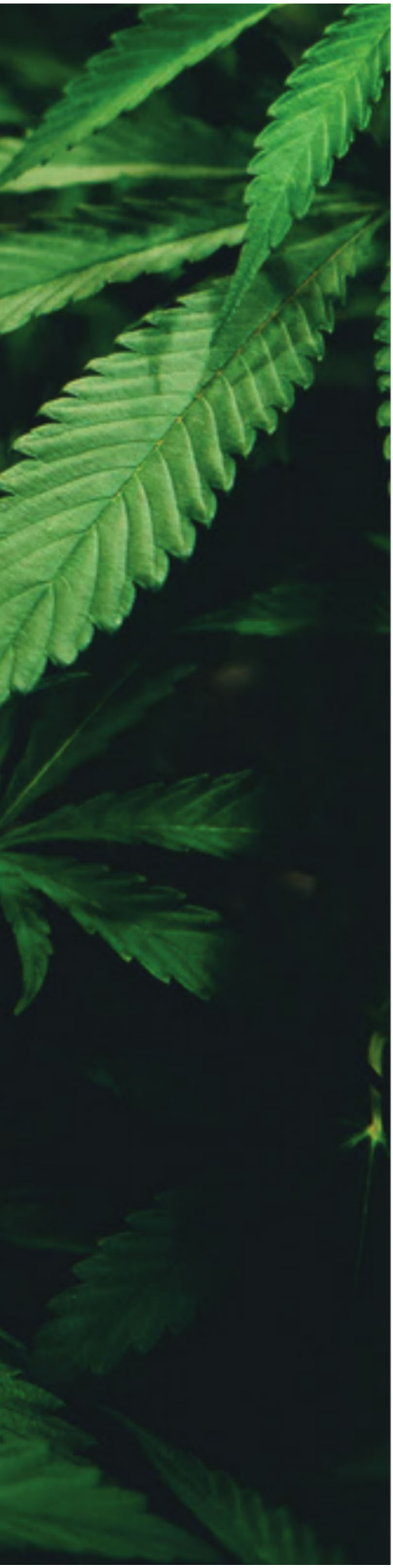
INFORME SOBRE EL

CBD

Dr. José Carlos Bouso
Director científico, ICEERS



FUNDACIÓN CANNA



INFORME **CBD**

CONTENIDOS

Introducción 4

1. La planta del cannabis 6

2. ¿Qué es el CBD y por qué ahora? 8

3. ¿Qué potencial médico tiene y de dónde vienen las evidencias? 10

4. ¿Y en humanos? 13

5. ¿Es legal? 14

6. Cómo utilizarlo 15

7. ¿Es fiable lo que se vende por ahí? 16

8. ¿Tiene riesgos? ¿Cuáles? ¿Interactúa con otros medicamentos? 17

9 ¿Y en poblaciones vulnerables: niños, ancianos y mujeres embarazadas? 20

10. Listado de recursos de información: bibliografía, libros, centros médicos, sociedades científicas y clínicas, fundaciones, etc. 23

INTRODUCCIÓN
CBD

Las plantas aparecen muy cerca del origen de la vida y son las primeras manifestaciones de vida compleja que tuvieron lugar en el planeta. Los primeros organismos vivos fueron las bacterias, que aparecieron hace unos 3500 millones de años, mil millones de años después de que se formara la Tierra. Las bacterias, que constituyen la forma de vida más abundante hoy en día en nuestro planeta, son seres unicelulares, sin núcleo. Unos 1500 millones de años después de que se originara la primera forma de vida, es decir, hace unos 2000 millones de años, aparecieron los primeros organismos que protegían su información genética (llamada ADN) en un núcleo separado del resto de los componentes que forman una célula. El aislamiento del núcleo dentro de la célula facilitaba que, en su proceso de replicación, se produjeran recombinaciones que aportaban novedad y con ello una diversidad biológica de la que apenas conocemos hoy una ínfima parte. Las estimaciones más optimistas dicen que se desconocen aún más del 80% de las especies que existen y, lo que resulta más escalofriante, más del 99% de las especies que han existido ya se han extinguido. Por otro lado, la emergencia climática en la que nos encontramos inmersos actualmente está exterminando especies de las que nunca llegaremos a conocer su existencia.

«Algunas células eucariotas [...] ya contenían sustancias cannabinoides, concretamente un aminoácido llamado FAAH (o ácido graso de amida hidrolasa)».

A las primeras células sin núcleo se las llama procariotas, y a las que sí lo tienen, eucariotas. Las células eucariotas, en sus procesos de recombinación, dieron lugar a las plantas, que aparecerían unos 500 millones de años después de que surgiera la primera célula eucariota, y posteriormente, con el transcurrir de los millones de años, a todos los animales que vendrían después. Lo relevante de esta digresión biohistórica para el tema que nos ocupa, que es el cannabidiol (a partir de ahora CBD, por su abreviatura química), es que algunas células eucariotas, que luego dieron lugar por separado —precisamente como consecuencia de ese mencionado mecanismo de replicación— a diferentes linajes de plantas y a todo el linaje animal posterior, ya contenían sustancias cannabinoides, concretamente un aminoácido llamado FAAH (o ácido graso de amida hidrolasa). En el linaje de las

plantas, el FAAH se desarrolló de una forma específica en una planta concreta llamada *Cannabis sativa,* dando lugar a la generación de unos compuestos que se llaman cannabinoides. Curiosamente, al menos hasta el día de hoy, de entre todas las plantas en las que se ha buscado, este tipo de compuestos sólo se ha encontrado en la planta del cannabis. Paradójicamente, en el reino animal se encuentran presentes en todos los animales en los que se ha buscado, excepto en algunos insectos.

«Que todos los animales cuenten con compuestos cannabinoides debe tener sin duda una función crucial para la supervivencia. Si no fuera así, no se habrían mantenido, conservado y transmitido durante el curso de los millones de años que ha necesitado la naturaleza para generar la cantidad y diversidad de animales vivos que se conocen».

Que todos los animales cuenten con compuestos cannabinoides debe tener sin duda una función crucial para la supervivencia. Si no fuera así, no se habrían mantenido, conservado y transmitido durante el curso de los millones de años que ha necesitado la naturaleza para generar la cantidad y diversidad de animales vivos que se conocen. La implicación de este fenómeno apenas estamos empezando los científicos a conocerla hoy. Pero, sin duda, una de ellas, y desde luego la más importante, es que, si estos compuestos cannabinoides resultan tan relevantes para la supervivencia de los organismos animales, aquéllos pueden ser modulados utilizando los compuestos similares presentes en la planta del cannabis para tratar un sinfín de enfermedades. De los centenares de compuestos presentes en la planta del cannabis, de los cuales más de cien son cannabinoides y, como se ha dicho, exclusivos de ella, hay uno que en los últimos años ha atraído la atención de los científicos por sus numerosas posibles aplicaciones médicas. Este compuesto, efectivamente, es el cannabidiol (o CBD). El CBD, como discutiremos más adelante, constituye un compuesto seguro y eficaz para tratar muchas enfermedades y condiciones fisiológicas animales, de ahí el enorme éxito que viene teniendo durante los últimos años en medicina humana y veterinaria.

JOSÉ CARLOS BOUSO
Director científico, ICEERS

LA PLANTA **DEL CANNABIS**

LA PLANTA DEL CANNABIS

¿Alguna vez se ha preguntado cómo nace la medicina? Como todo proceso humano, que luego perfeccionó la ciencia con sus metodologías sofisticadas, la medicina nació de la observación. Concretamente, observando la conducta animal. Todos los animales se sirven de las plantas que hay en sus ecosistemas no sólo para curar sus enfermedades (lo que se llama «terapéutica»), sino también para prevenirlas (lo que se llama «profilaxis»). Principalmente, enfermedades parasitarias, que son las más comunes en el reino animal, incluyendo a los humanos, pero no sólo. Las plantas generan infinidad de productos de los que se sirven los animales con fines tanto profilácticos como terapéuticos. Hay infinidad de ejemplos de ello en el reino animal y hay una especialidad médica, llamada zoofarmacognosia, que se ocupa precisamente de estudiar este fenómeno.

«La morfina, la quinina o la cocaína serían ejemplos conocidos que demuestran, por otra parte, que la diferencia entre medicina, intoxicante y droga no existe en el mundo natural».

A estos productos que generan las plantas y que les resultan tan útiles a los animales se les denomina «metabolitos secundarios» y pertenecen a familias químicas que se conocen como sesquiterpenos, alcaloides y saponinas. Los metabolitos secundarios de las plantas no están implicados directamente en su crecimiento, desarrollo o reproducción, sino que su función es protegerlas de sus depredadores, así como servirse de los animales presentes en sus ecosistemas para promover la polinización y de ese modo aumentar sus probabilidades de supervivencia como especie. Estos metabolitos secundarios que generan las plantas tampoco tienen valor nutritivo para los animales, pero les sirven como medicina y a los humanos además como condimentos, pigmentos, saborizantes y drogas diversas con potencial tanto médico como intoxicante y recreativo. La morfina, la quinina o la cocaína serían ejemplos conocidos que demuestran, por otra parte, que la diferencia entre medicina, intoxicante y droga no existe en el mundo natural. Que los metabolitos secundarios de las plantas constituyan una fuente de medicina en el mundo natural no debe sorprendernos. Como explicábamos en la introducción, ha habido una convivencia y, por tanto, coevolución durante millones de años entre animales y plantas. De hecho, se estima que aproximadamente el 20% de todas las plantas conocidas tienen alguna propiedad medicinal y a día de hoy siguen suponiendo la principal fuente de alimento y de terapéutica en el mundo, por mucho que no lo parezca debido a la creciente tecnificación contemporánea.

Por ejemplo, aproximadamente el 70% de las drogas antibacterianas, antifúngicas y antivirales provienen o son derivados de moléculas vegetales y, otro ejemplo, el 80% de los tratamientos anticancerígenos está igualmente basado en moléculas vegetales o en derivados de las mismas.

En el caso concreto de la planta del cannabis, podría decirse que se trata de una especie única en el reino vegetal. No se conoce otra planta en la que, únicamente en su flor, se generen tal cantidad de metabolitos secundarios. Se estima que más de setecientos, como terpenos (más de cien, cuando el máximo número encontrado en otras plantas es de unos cuarenta), hidrocarbonos (más de cincuenta), alcaloides (al menos dos) y otros compuestos nitrogenados (más de setenta), flavonoides (más de veinte), ácidos grasos (más de treinta), otros fenoles (más de treinta), alcoholes simples, aldehídos, quetonas, ácidos, esteres, lactonas, vitaminas, fitoesteroles, etc. Absolutamente todos los compuestos que se conocen de la planta del cannabis tienen alguna propiedad potencialmente medicinal para los humanos. Curiosamente, de los compuestos que se han venido a llamar cannabinoides, más de cien son los contabilizados hasta la fecha, precisamente porque sólo se conocen, al menos hasta el momento, en la planta del cannabis. De entre ellos, el más conocido y polémico para las legislaciones sobre drogas es el famoso THC (tetrahidrocannabinol): el compuesto activo de la planta que «coloca». Pero también es el que más aplicaciones médicas de todos los cannabinoides conocidos tiene hasta la fecha. Por eso, como decíamos anteriormente, en el mundo natural la diferencia entre «colocón» y terapéutica no existe: paradójicamente, las únicas tres plantas prohibidas hasta la fecha, el cannabis con su THC, el arbusto de la hoja de coca con su cocaína, o la adormidera del opio con su morfina, han sido, y en buena medida siguen siendo, las principales medicinas de que se ha servido la humanidad para enfermedades que abarcan desde la epilepsia a las infecciones bacterianas, el dolor o problemas inflamatorios de todo tipo, sólo por nombrar algunas. Que la planta del cannabis sea única en el reino vegetal en cuanto a tal cantidad y diversidad de generación de metabolitos secundarios, hasta donde yo sé, no se ha explorado. En el cuadro 4 aventuraré mi hipótesis, la única especulativa que me permitiré realizar. El resto de lo que aparece aquí está extraído de la literatura científica.

¿QUÉ ES EL CBD Y **POR QUÉ AHORA?**

El CBD fue el primer cannabinoide que se aisló de la planta del cannabis, aunque sea el THC el que le precediera en su fama (el cual se aisló en 1964). Dos investigadores independientes, en los años 1940, aislaron el CBD de una planta de marihuana mexicana y de *charas* (hachís) indio, respectivamente. Pero tuvieron que pasar casi veinticinco años (a nadie pareció interesarle el descubrimiento) para que, en 1963, su estructura química fuera perfectamente caracterizada en el laboratorio del Dr. Raphael Mechoulam, de la Universidad Hebrea de Jerusalén (Israel), partiendo de hachís libanés. Y aún tuvo que pasar una década más para que se iniciara la investigación farmacológica y clínica. Lo que interesaba de la planta del cannabis era su efecto psicotrópico, porque era también el que tenía propiedades médicas. El CBD, al no mostrar ningún efecto en los animales, no suscitó el interés de los científicos. De hecho, sus propiedades médicas se descubrieron bastante por ensayo y error. En aquellos años, las investigaciones se realizaban con muestras de hachís y de marihuana provenientes del mercado ilícito, que variaban en su composición y producían, por tanto, diferentes efectos en los animales, al proceder de distintos lotes y presentar diferentes concentraciones de cannabinoides. Una vez caracterizadas las estructuras químicas del THC y del CBD, las diferencias en los efectos pudieron atribuirse a la variación en las concentraciones presentes de ambos compuestos.

Entonces los científicos se fueron asombrando de cómo el CBD, de alguna forma, contrarrestaba, e incluso se comportaba en los animales de una forma contraria al THC: reducía sus convulsiones en modelos de epilepsia, les calmaba en modelos de ansiedad y no les producía deterioros en la memoria en pruebas de aprendizaje. La mayoría de los efectos médicos del CBD investigados hoy en día como si fueran una novedad, en realidad ya se caracterizaron en los años 1970 y 1980, como los efectos mencionados, aparte de los antiinflamatorios, antipsicóticos, analgésicos, antieméticos y muchos más a los que nos referiremos más adelante. Las razones de por qué todos estos trabajos pasaron desapercibidos no deja de ser aleccionadora con relación a la historia de la ciencia: 1) eran trabajos realizados sobre compuestos pertenecientes a una planta prohibida y que arrastraba en su historia reciente un estigma de droga peligrosa, y 2) los investigadores que firmaban los artículos científicos, a pesar de haber sido publicados en las revistas más importantes del ramo, pertenecían a universidades israelís y brasileñas (Dr. Mechoulan, Dr. Carlini, Dr. Zuardi, etc.), en un mundo científico dominado por la ciencia anglosajona. La ciencia del CBD estaría hoy unas cuantas décadas más avanzada de no haber tardado tanto tiempo en ser reconocidos internacionalmente esos estudios pioneros.

Son varias las razones por las que el CBD se está posicionando por fin como una de las medicinas más interesantes por: 1) su versatilidad para tratar una amplia variedad de patologías de diferente causa, 2) su bajísima toxicidad, 3) su altísima tolerabilidad (sus efectos adversos, cuando aparecen, son de naturaleza leve o moderada, nunca graves), 4) su razonablemente sencilla manejabilidad clínica en personas polimedicadas, 5) su relativamente fácil producción, y, por tanto, 6) su teóricamente barata y asequible accesibilidad para las personas que lo necesiten, cosa que no está ocurriendo por la falta de regulación, pero esto es algo que abordaremos en el capítulo 5.

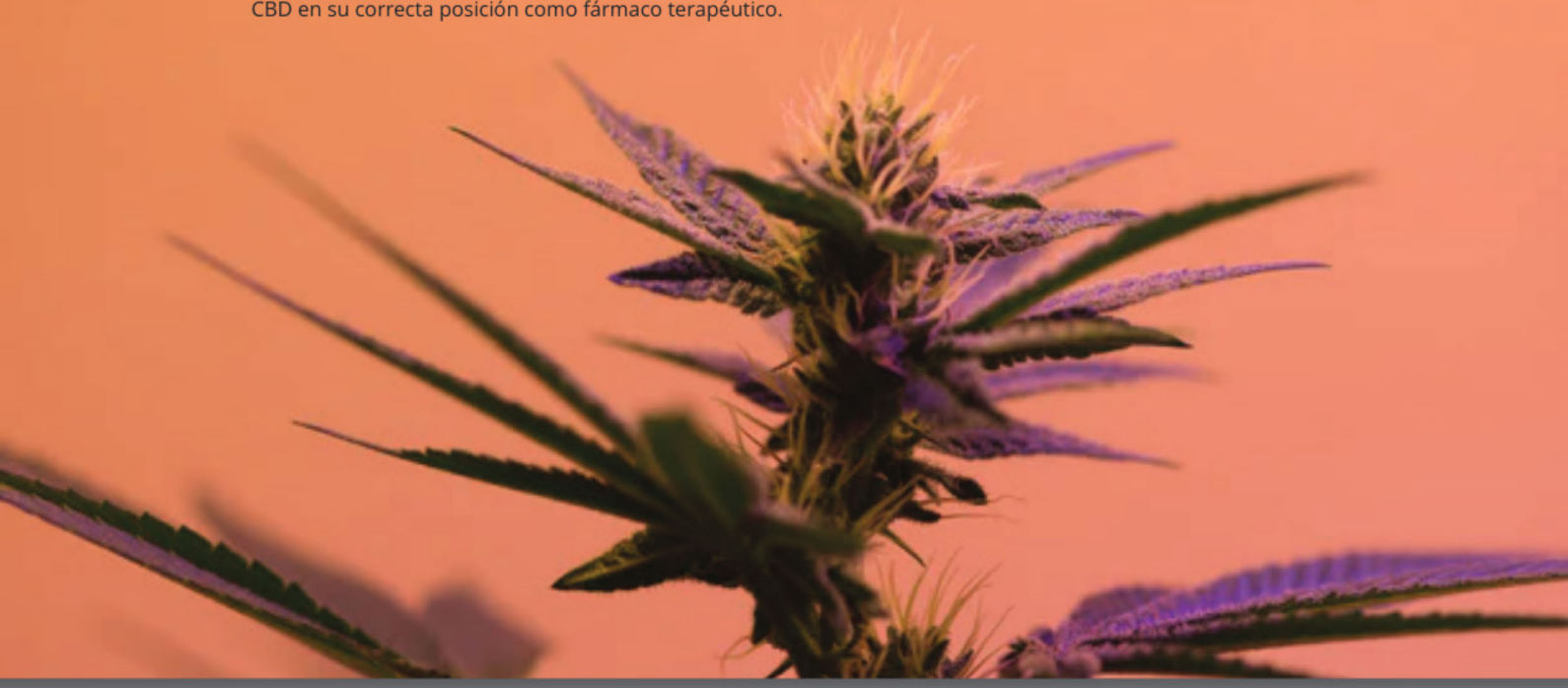
Pero si estas razones se conocen, como se decía antes, desde hace décadas, ¿por qué ahora es cuando se están considerando? Como en otros avances médicos, por una combinación de casualidad, ingenio y perseverancia, pero no sólo de la comunidad científica, sino también de la sociedad civil. Antes

CUADRO 1

¿ES PSICOACTIVO EL CBD?

Sí, el CBD es psicoactivo. Psicoactivo quiere decir que actúa sobre el cerebro y como consecuencia de ello se experimenta un efecto psicológico. Las acciones ansiolítica, anticonvulsivante y antiinflamatoria del CBD se deben precisamente a su mecanismo de acción cerebral. A veces se dice que el CBD es psicoactivo, pero no psicotrópico, como lo es el THC. Es una buena forma de ilustrar la diferencia, pero tampoco es del todo científicamente precisa. El lío viene porque continuamente se confunden conceptos farmacológicos con conceptos jurídicos. Por ejemplo, la legislación española confunde psicoactividad con toxicidad, y así prohíbe el THC y productos que superen un determinado porcentaje de THC por ser psicoactivos. Pero psicoactividad no es sinónimo de toxicidad. En farmacología hay una diferencia entre dosis activa mínima y dosis tóxica y a esa diferencia se le denomina margen terapéutico. La legislación española ha eliminado el margen terapéutico de su doctrina.

de que se realizaran ensayos clínicos controlados con CBD al modo industrial y mientras el comercio del cannabis, así como sus usuarios, están perseguidos, ni la humanidad dejó de utilizar cannabis ni los científicos, como ya se ha visto, pese a todas las dificultades que tenían para hacerlo, dejaron de investigarlo. En la mayoría de las disciplinas científicas existe una brecha entre lo que los científicos investigan en sus laboratorios y lo que le llega a la sociedad civil. Excepto cuando se trata de medicinas muy útiles y que están prohibidas, como es el caso del cannabis o de los alucinógenos como la psilocibina o la ayahuasca. El flujo de información resulta más fluido y hay una masa crítica de personas al tanto de los avances científicos. Con la tecnificación de las sociedades, de hecho, esa brecha cada vez se vuelve más estrecha. Y en el mundo del cannabis, el activismo se encuentra bastante al día de los avances científicos. Así que fueron las primeras madres y familiares de niños y niñas con epilepsias graves e incurables las que bajo su propio criterio elaboraban aceites artesanales como medicina para sus hijos y, cuando la masa crítica creció, las farmacéuticas pusieron la mirada y empezaron a desarrollar sus medicamentos basados en CBD. A la vez, se retomaron los estudios pioneros, y en esa retroalimentación entre ciencia y sociedad civil —y la aparición de un nuevo agente no menos importante, la empresa— se empezó a popularizar el conocimiento científico del que se disponía, se iniciaron nuevas investigaciones y el comercio de CBD se ha disparado hasta extremos en los que muchas veces ya se convierte en propaganda lo que difunden, y no medicina basada en la evidencia. Por eso es momento de situar al CBD en su correcta posición como fármaco terapéutico.



Además, no toda psicoactividad es necesariamente tóxica. Los medicamentos psiquiátricos son psicoactivos y se presuponen beneficiosos, incluso los hipnosedantes, que constituyen la tercera droga más consumida por los españoles (por debajo del alcohol y el tabaco y por encima del cannabis). Por su parte, el término psicótropo no es un término científico, sino jurídico. Etimológicamente querría decir algo así como «que mueve la mente» (tropo=movimiento). Algo que no quiere decir nada. El término psicótropo se utilizó para elaborar una lista de drogas sometidas a fiscalización internacional. En esta lista se encuentran compuestos como el THC, la LSD (dietilamida del ácido lisérgico), la psilocibina o la MDMA (éxtasis). El problema con esta lista es que se incluyeron en ella drogas no por su eventual toxicidad, sino porque eran consumidas sin consejo médico por la población. Así pues, aunque todos los psicótropos son psicoactivos, no todos los psicoactivos son psicótropos, pues no todos están prohibidos. Para elaborar la lista de psicótropos no se realizaron informes técnicos en la mayoría de los casos, luego decir que el CBD es psicoactivo pero no psicótropo es técnicamente cierto: es psicoactivo pero no está fiscalizado. Pero en absoluto ilustra nada con relación a sus efectos psicológicos. El efecto psicoactivo que más preocupa al legislador, y por el que algunos compuestos psicoactivos pueden pasar a engrosar la lista de psicótropos, es la euforia. Así, los psicofármacos que se comercializan como medicamentos psiquiátricos deben pasar pruebas muy estrictas que demuestren que no producen euforia y, de hecho, la mayoría no la producen, mientras que la mayoría de los psicótropos sí. Y precisamente por ello se les incluye en la lista de psicótropos. Los expertos en drogodependencias equiparan euforia a potencial de abuso. De ahí que los compuestos psicoactivos que producen euforia se tienden a fiscalizar porque tienen potencial de abuso. Ahora sabemos que muchos de los psicótropos tienen utilidad médica, como es el caso de la MDMA en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático o de la psilocibina para la depresión mayor, y pronto los veremos comercializados como medicamentos. Etimológicamente, euforia quiere decir «sensación de bienestar». El lío entonces ya es tremendo: se fiscaliza lo que produce bienestar a las personas. Pero el CBD también produce bienestar, ¿no? ¡Menudo lío! Dejamos entonces al lector entretenido en resolver el entuerto y terminaremos esta explicación diciendo que el CBD no produce euforia (en el sentido en el que se entiende que producen los psicótropos, cualquiera que éste sea) y por tanto carece de potencial de abuso, dependencia y adicción.

¿QUÉ POTENCIAL MÉDICO TIENE EL CBD **Y DE DÓNDE VIENEN LAS EVIDENCIAS?**

La comunidad científica empezó a tomar en serio la medicina con cannabinoides a medida que se fue conociendo el sistema endógeno cannabinoide (SEC). Hasta los años 1990 no se sabía cómo el THC, el CBD y otros cannabinoides que se iban descubriendo en la planta, a medida que avanzaba la investigación, producían su efecto. El descubrimiento de que en nuestro organismo teníamos cannabinoides, es decir, compuestos químicos de la misma estructura que esos compuestos únicos que existen en la planta del cannabis, y que por ello se llamaron endocannabinoides, revolucionó la medicina.

Había todo un complejo de mecanismos químicos dentro de nuestro organismo encargados de producir cannabinoides, que se unían a unos receptores específicos, los cuales se llamaron receptores cannabinoides, y que formaban un sistema complejo de señalización celular encargado principalmente de regular la homeostasis (el equilibrio fisiológico) del organismo. Y ese SEC se fue encontrando en cada una de las especies animales en las que se iba buscando, excepto, como ya se ha dicho, en algunos insectos. También se encontró que los compuestos cannabinoides interactuaban con otros receptores para los que no se conocen sustancias endógenas que se unen a ellos, así como con receptores pertenecientes a otros sistemas de señalización química (ver cuadro 2 para los receptores conocidos sobre los que se acopla el CBD). Por fin se empezaban a comprender las razones por las que estos compuestos tienen acción terapéutica y para tantas enfermedades: el SEC se encuentra presente en absolutamente todos los tejidos y órganos del cuerpo. Después de todo, es el primer sistema de señalización que se conoce y que ya compartía en la célula procariota con su prima de linaje. El SEC es lo primero que se moviliza en el organismo cuando se produce una enfermedad para tratar de repararla. De hecho, se moviliza a demanda. Por eso, cuando las exigencias de la demanda superan la capacidad de acción del SEC, es cuando se pueden utilizar cannabinoides exógenos, presentes en la planta o sintetizados en un laboratorio, y así ayudar al sistema a tratar de devolverle la normalidad al organismo. Han sido muchos millones de años los que la evolución ha estado trabajando para perfeccionar este sofisticado (y a día de hoy aún muy incomprendido) sistema de regulación de la homeostasis en los animales. Se dice que no es un sistema imprescindible para sobrevivir, pero que sin él la vida tampoco merecería mucho la pena por el sufrimiento que tendríamos que cargar debido a su papel en la regulación del dolor, del estado de ánimo, de la protección celular y, como ya se ha dicho, de devolver al organismo a la normalidad cuando éste ha sido alterado por una causa externa. Desde que se descubrieron las primeras piezas del SEC (los receptores y los ligandos endógenos, o endocannabinoides), la investigación no ha hecho más que crecer exponencialmente. Para el caso concreto del CBD, ya hay un medicamento en el mercado, llamado Epidiolex©, para el tratamiento de algunas epilepsias infantiles, y otros más se están desarrollando para otras enfermedades que explicaremos más adelante.

Así pues, ya sabemos que el CBD tiene aplicaciones médicas porque actúa sobre el SEC, que es el primero de los sistemas de los organismos animales que se activa para tratar de contrarrestar una enfermedad, un daño o cualquier otro ataque que ponga en peligro al organismo, tanto físico como psicológico (ver cuadro 3 para potencial terapéutico del CBD). La naturaleza, de nuevo, no los distingue. Nosotros, los humanos, lo hacemos porque tenemos conciencia y hacemos interpretaciones y suposiciones acerca de nuestro entorno y de lo que nos ocurre. Pero para el organismo es la misma cosa. Por eso el CBD se dice que es útil también para el tratamiento de algunos trastornos mentales.

La versatilidad del CBD y de otros cannabinoides se explica precisamente porque en los miles de millones de años que transcurrieron desde que la primera célula eucariota sintetizara un compuesto cannabinoide, que arrastró consigo casi todo el linaje animal, hasta día de hoy, lo que constituía el principal mecanismo fisiológico para hacer frente a las adversidades del medio (el SEC participa también muy activamente en la respuesta fisiológica al estrés) y a combatir las enfermedades, se fue incorporando a los diferentes órganos, tejidos y funciones que iban surgiendo en la sucesiva complejidad de la vida animal. Con la evolución, otros sistemas iban a su vez emergiendo y coevolucionando con el SEC, manteniendo su principal papel de regulación celular, acoplándose con el resto de sistemas, y estando presente, como se ha dicho, a día de hoy, en todo sistema, tejido y función fisiológica. La complejidad que fueron experimentando los organismos hacía que el SEC se complicara también, de tal forma que, tocando cualquier otro sistema de regulación, se tocara también el SEC, y viceversa. En paralelo, la planta del cannabis probablemente iba ganando también en complejidad, hasta llegar a ser la inigualable fábrica natural de compuestos químicos que describimos en el capítulo 1.

Este fenómeno adquiere suma importancia, porque constituye la base que nos permite entender cómo se producen las enfermedades y cómo pueden curarse, o intentar hacerlo. La complejidad del SEC hace que haya decenas de compuestos cannabinoides endógenos, cada uno actuando en diferentes sitios del sistema, muchas veces de manera redundante. La importancia de este mecanismo tan sofisticado resulta crucial, porque así se diversifican las acciones. Diversificando las acciones, actuando de manera redundante (diferentes compuestos a la vez) y en diferentes lugares (es lo que se llama «promiscuidad farmacológica»), se evitan resistencias farmacológicas, que es el problema principal que tienen los fármacos o medicamentos selectivos. Las enfermedades se pueden entender como sistemas, con muchas piezas interactuando. Si el sistema se pone enfermo, se trata de detectar la pieza que ha fallado para, de manera selectiva, actuar farmacológicamente y tratar de repararla. Pero los sistemas, cuando sufren un ataque selectivo, se reorganizan y partes del sistema ocupan las funciones de las piezas atacadas. Y entonces se producen resistencias frente al tratamiento y éste deja de ser efectivo y además el sistema se refuerza frente a medicamentos de la misma familia. Es lo que ocurre tantas veces con las enfermedades víricas y bacterianas, o más bien con el uso no racional de antibióticos. Pero si, cuando se produce una enfermedad, en lugar de tratar de atacar específicamente la pieza que está fallando para eliminarla, se actúa sobre todo el sistema en su conjunto, el tratamiento no sólo se hace más eficaz, sino que se evitan las resistencias. Así es como actuarían los cannabinoides en general, y el CBD en particular.

Esto se traduce en que el CBD tiene un mecanismo de acción muy complejo, que tampoco se ha llegado a comprender del todo y que sigue ofreciendo sorpresas a medida que se va profundizando en él.

CUADRO 2

ALGUNOS DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DEL CBD

Diana	Acción
Receptores de glicina α1/1β/3	Agonista/Modulador alostérico positivo
Recaptación de adenosina	**Inhibidor**
Receptores A1/2A de adenosina	**Modulador**
Recaptación de anandamida	**Inhibidor**
Ca2+ (intracelular)	**Regulador**
Canal Ca2 + (tipo T dependiente de voltaje)	**Inhibidor**
Receptor cannabinoide CB1	**Antagonista no competitivo / Modulador alostérico negativo no competitivo**
Receptor cannabinoide CB2	**Agonista inverso**

Diana	Acción
Actividad COX	**Inhibidor**
Receptor de dopamina DA2	**Agonista parcial**
Receptor opioide-δ	**Modulador alostérico positivo**
FAAH	**Inhibidor**
Liberación de glutamato	**Inhibidor**
Receptor GPR55	**Antagonista**
Daño oxidativo inducido por hidroperóxido	Inhibidor
Camino de la transmisión de señales del mTOR	**Activador**
Receptor opioide-μ	Ligando/Modulador alostérico positivo
Producción NO	Inhibidor

Diana	Acción
Producción PGE2	**Inhibidor**
Receptor PPAR-γ	**Agonista**
Receptor anormal putativo-CBD	Antagonista
Receptor σ1	Antagonista
Canales Na+	**Inhibidor**
Canales TRPA1	Agonista
Canales TRPM8	Antagonista
Canales TRPV1-4	**Agonista**
TNFα	**Modulador**
Degradación de triptófano	Inhibidor
VDAC1	Modulador
5-HT1A	**Agonista**
5-HT2A	Agonista parcial
5HT3A	Antagonista
5- y 15-lipoxigenasa	Inhibidor

El mecanismo de acción del CBD es muy complejo y aunque se sabe que se une a multitud de receptores, y que ésa es la razón por la que tiene tantos efectos terapéuticos y tan diversos, ninguno de los mecanismos por sí mismo explica satisfactoriamente su potencial médico. En este recuadro se muestran los mecanismos de acción conocidos hasta el momento. La lista de dianas/acciones no es exhaustiva. Las dianas/acciones marcadas en azul parecen ser las más relevantes para los efectos ansiolíticos, antipsicóticos, antiepilépticos y neuroprotectores del CBD. Fuente: Dos Santos, R. G., Hallak, J. E. C., y Crippa, J. A. S. (2021). Neuropharmacological Effects of the Main Phytocannabinoids: A Narrative Review. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1264, 29-45.

CUADRO 3

PRINCIPALES POTENCIALIDADES MÉDICAS DEL CBD

Acción	Enfermedad	Nivel de evidencia
Antiepiléptico*	Síndromes de Dravet y de Lennox-Gastaut.	Ensayos clínicos controlados. Amplia evidencia clínica.
Ansiolítico	Toda enfermedad cursa con ansiedad. Posibles efectos ansiogénicos a dosis altas.	Evidencia limitada proveniente de ensayos clínicos controlados. Amplia evidencia clínica.
Antipsicótico	Esquizofrenia.	Ensayos clínicos controlados. Limitada evidencia clínica.
Neuroprotección (antiinflamación, antioxidante)	Hipoxia neonatal, Alzheimer, Parkinson.	Amplia evidencia preclínica. Limitada evidencia clínica. No hay ensayos clínicos controlados.
Espasticidad**	Esclerosis múltiple, lesiones en médula espinal.	Amplia evidencia clínica y proveniente de ensayos clínicos en combinación con THC.
Dolor crónico	Principalmente de origen neuropático.	Amplia evidencia clínica. Limitada evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados. Más eficacia en combinación con THC.
Cáncer	Diferentes tipos de tumores (mama, testículos, cerebro, próstata, etc.).	Amplia evidencia preclínica. Limitada evidencia clínica y proveniente de ensayos clínicos controlados.
Trastornos adictivos	*Craving* (o deseo irrefrenable de consumo), tabaco, reducción de daños.	Evidencia limitada tanto clínica como proveniente de ensayos clínicos.
Enfermedades de la piel	Eccema, psoriasis, prurito y afecciones inflamatorias.	Amplia evidencia en investigación preclínica, limitada evidencia proveniente de ensayos clínicos, amplia evidencia clínica.
Otros	Autismo y otros trastornos del desarrollo.	Escasa evidencia proveniente de ensayos clínicos. Amplia evidencia clínica en mejora de problemas de conducta asociados al trastorno.

*Autorizado Epidiolex©, medicamento de CBD.

** Autorizado Sativex©, medicamento con THC:CBD (1:1).

¿QUÉ PUEDE EXPLICAR QUE LA PLANTA DEL CANNABIS SEA ÚNICA?

CUADRO 4

¿Cómo explicar la excepcionalidad de la planta del cannabis con relación a la cantidad y diversidad de productos químicos que produce en su flor? Los metabolitos secundarios de las plantas, como hemos explicado antes, no resultan estrictamente necesarios para su supervivencia. Las plantas pueden vivir perfectamente sin ellos. Serían menos vistosas, más mustias, menos coloridas, atractivas y olorosas, los animales no se sentirían atraídos por ellas y no transmitirían su polen a través de ellos, pero en sí no morirían. Es posible que a la larga muchas de ellas murieran como especie, pues no atraerían a ningún animal para esparcir su polinización. En otro orden lógico, lo mismo se puede decir de los animales. Sin el SEC no soportaríamos el dolor, tendríamos inflamaciones constantes, estaríamos ansiosos y deprimidos y tendríamos un sinfín de enfermedades médicas y de trastornos psicológicos, pero nuestra supervivencia estricta se mantendría. No muy dignamente, pero se mantendría. En nuestro caso es obvio para qué sirven nuestros cannabinoides, pero, ¿y en el de la planta del cannabis? En la introducción hemos explicado que la medicina surge observando cómo los animales hacen uso de las plantas presentes en sus ecosistemas, las buscan activamente y transmiten culturalmente los aprendizajes. Y también que todos los animales, excepto los insectos, tienen SEC. Sin embargo, no se conoce un solo caso de animales, que no sean humanos, que se automediquen con cannabis. Ni se conoce ningún animal salvaje que se intoxique voluntariamente con cannabis. Parece que, a pesar de tener SEC, a casi ningún animal le gustan los efectos del cannabis, ni siquiera a los animales de laboratorio con los que se hacen los experimentos: los científicos primero tienen que enseñar a los animales a autoadministrárselo (dándoles recompensas que sí les satisfacen cuando lo hacen), pero no lo hacen voluntaria ni activamente. Sólo los insectos, y no todos, que no tienen SEC, se sienten atraídos por la planta. Se podría pensar que los metabolitos secundarios los produce la planta precisamente para favorecer su reproducción, manipulando a los animales de su entorno. Pero si una planta no puede servirse de los animales para su reproducción, ¿para qué producir metabolitos secundarios? No parece una explicación plausible que solamente sirva para el goce y disfrute de los humanos, ¿no? Quizás, precisamente por la ausencia de depredadores, es por lo que una planta puede permitirse ser generosa, profusa y casi exagerada en su expresión de metabolitos secundarios. El límite es el cielo, que diría la expresión popular. Por último, de la planta del cannabis sólo se conoce una especie, con diferentes variedades. Es decir, desde que se separara de su hermana de linaje (el *Humulus lupulus*) hace unos 25 millones de años, apenas ha mutado. La selección cultural además ha hecho que las variedades se cuenten por miles. Pero como especie, no ha mutado. Y no teniendo depredadores, su energía la ha utilizado para, digamos, de forma antropocéntrica, enriquecerse a ella misma. Luego el azar ha querido que el ser humano se topara con ella y que toda esa diversidad de la planta conecte con toda la complejidad del SEC humano, constituyendo una de las principales fuentes de medicina, alimento (por sus semillas) y fibra (para elaborar ropas, por ejemplo). Por ello, desde que el ser humano la descubrió, la ha llevado consigo allá donde ha ido y por eso hoy se encuentra distribuida por todo el mundo, cambiando sólo su composición quimiotípica, pero no su esencia genética que la caracteriza como especie.

¿Y EN **HUMANOS?**

Aunque las evidencias preclínicas, esto es, las provenientes tanto de investigación sobre células de cultivo aisladas en placas de laboratorio (ver cuadro 1), como las realizadas en animales, resultan abrumadoras para numerosas enfermedades (ver cuadro 2), la evidencia en humanos se muestra todavía relativamente limitada. Con el CBD ha ocurrido un fenómeno relativamente inusual en medicina: los usos populares se han adelantado a los ensayos clínicos, que son estudios científicos en los que, en condiciones de laboratorio, se compara un medicamento bien con un placebo, bien con otro medicamento que ya ha demostrado seguridad y eficacia.

La situación legal del cannabis (que abordaré en el siguiente capítulo) ha hecho que la investigación con sus componentes estuviera condicionada al estigma asociado con la prohibición y por tanto su investigación, hasta recientemente, se ha visto muy limitada. Sin embargo, el CBD, al no constituir un compuesto fiscalizado (prohibido), se empezó a vender desde hace unos años en tiendas especializadas y, sobre todo, en Internet, a la vez que numerosos países y Estados norteamericanos regulaban su venta. Eso hizo que incontables millones de personas, con y sin patologías, empezaran a utilizar CBD, con o sin supervisión médica. En este sentido, aunque la evidencia proveniente de los ensayos clínicos para muchas condiciones médicas resulta escasa, la evidencia empírica, proveniente de las personas que lo utilizan, y clínica, proveniente de los médicos que supervisan los tratamientos, es abrumadora.

Las propiedades mejor descritas son las de ansiolítico, sobre todo en personas con trastornos de ansiedad. La ansiedad constituye un problema generalizado en nuestras sociedades, y se presenta en todas las personas con alguna enfermedad crónica. Muchas personas lo utilizan como sustituto de ansiolíticos adictivos, como son las benzodiacepinas. El otro potencial altamente interesante es como neuroprotector en enfermedades neuronales y neurodegenerativas. En estos casos, aparte de ejercer posibles efectos neuroprotectores y antioxidativos, mejora la sintomatología psiquiátrica, como los síntomas de depresión o algunos problemas de conducta asociados. Para el resto de posibles enfermedades, su eficacia se ve limitada si no se acompaña de THC, el cual sigue siendo el principal agente terapéutico (por ejemplo, en espasticidad, dolor crónico o algunos tipos de tumores). Sin embargo, el CBD contrarresta los efectos psicotrópicos del THC y los problemas cognitivos y comportamentales eventualmente asociados, por lo que los tratamientos combinados de THC y CBD terminan suponiendo la mejor opción terapéutica. Primero, porque el CBD permite una buena tolerabilidad del THC, y segundo, porque se suman los efectos terapéuticos.

El interés que el CBD ha despertado entre la comunidad científica es tan alto que actualmente se están investigando sus aplicaciones en ámbitos tan diversos y complejos, aparte de los ya mencionados, como problemas de conducta en niños y adolescentes con discapacidad intelectual, trastorno de estrés postraumático y otros trastornos psicológicos como la depresión, *tinnitus,* cardiomiopatías, o en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19.

¿ES **LEGAL?**

A diferencia de lo que ocurre con el THC, el CBD no se considera un psicótropo y por tanto no está prohibido. De hecho, en 2017 la OMS publicó un informe concluyendo que el CBD no tiene potencial de abuso ni de dependencia, que generalmente resulta bien tolerado y que presenta un buen perfil de seguridad. Sin embargo, su venta sólo está autorizada como suplemento alimenticio *(novel food),* como cosmético y como medicamento. Con respecto al CBD en forma de flor (cogollos), sólo se autoriza su venta como ambientador, nunca para el consumo humano ni por encima del 0,2% de THC, que es donde, arbitraria y acientíficamente, se ha establecido su límite de no psicoactividad.

«A diferencia de lo que ocurre con el THC, el CBD no se considera un psicótropo y por tanto no está prohibido».

Con respecto a su comercialización como cosmético, existen ya infinidad de productos que se venden en farmacias y centros de cosmética. También ya hay varias empresas que han obtenido permisos de las agencias reguladoras para comercializar el CBD como suplemento alimenticio. Además hay un medicamento, Epidiolex©, consistente en una solución oral de uso autorizado solamente para el tratamiento de epilepsias infantiles muy graves, como el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut. Sativex© es otro medicamento que contiene THC y CBD en una proporción de 1:1 y cuenta con autorización para la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple.

El cultivo de cáñamo con fines de extracción de CBD requiere un permiso especial de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

¿CÓMO **UTILIZARLO?**

El CBD se puede encontrar en forma de aceites para uso sublingual, en flor para uso inhalado o fumado, en *e-liquids* para cigarrillos electrónicos, y en cremas y pomadas para uso tópico. El uso tópico, aunque se vende como cosmético, en realidad se utiliza para lesiones periféricas (golpes, torceduras, lumbalgias...) y cuenta con evidencia clínica para enfermedades de la piel como la psoriasis, aplicándolo localmente. Obviamente, también puede tener un uso como cosmético. La piel está densamente poblada de receptores cannabinoides, luego los usos tópicos, sean con fines médicos o cosméticos, son algunos de los más interesantes del CBD.

La manera más generalizada de usar CBD es en forma de aceite por vía sublingual, poniéndose las gotas necesarias debajo de la lengua y manteniéndolas todo el tiempo que sea posible. El problema que tiene la vía sublingual es que el aceite no se absorbe bien, por lo que una parte va por la vía sublingual y otra parte por la vía oral. Esto se traduce en que se reduce la absorción del CBD y, dependiendo de las condiciones que convenga tratar, se necesitan dosis muy altas, que, aunque no son tóxicas, sí hacen muy caro su uso. Los efectos del CBD por la vía sublingual tardan entre 30 y 60 minutos (dependiendo de la dieta, este tiempo es variable) y los efectos se prolongan durante 6-8 horas. Por tanto, esta vía resulta apropiada para el tratamiento de enfermedades crónicas, ya que permite mantener en el tiempo una cantidad estable de CBD en el organismo con 2 o 3 administraciones por día. Tomar CBD acompañado de alimentos ricos en grasas (como, por ejemplo, yogur —obviamente sin desnatar—), puede duplicar la absorción y por tanto ganar en eficacia. Para atajar condiciones agudas (como un pico de dolor, por ejemplo) es más recomendable la vía inhalada (preferiblemente utilizando un vaporizador, evitando así la combustión, o utilizando cigarrillos electrónicos, aunque estos últimos conllevan más riesgos para la salud que la vaporización), ya que su efecto resulta inmediato, aunque más limitado en el tiempo (unas dos horas). Muchos pacientes utilizan aceites y sólo cuando se produce un empeoramiento agudo recurren a la vaporización. Esto puede ocurrir en personas con problemas de dolor o ansiedad crónicos.

Por último, los aceites de CBD se comercializan en diferentes proporciones de contenido: 1%, 5%, 10%, etc. Cómo elegir el porcentaje es más una cuestión de precio que de garantía de eficacia. La biodisponibilidad (la cantidad de producto que se absorbe una vez ingerido) del CBD por vía oral es muy baja, de apenas el 5%. Se puede duplicar cuando se ingiere acompañado de alimentos grasos. Y, como parte va por la vía sublingual (que permite mayor absorción), combinando todos los factores puede potenciarse la absorción. El problema es que la absorción sigue siendo muy baja y para muchas de las enfermedades para las que existe evidencia, las dosis deben ser muy altas, del orden de los 400 mg. Así pues, tal y como está regulado actualmente el mercado de CBD (en un mercado gris), se necesitará un frasco entero para una sola dosis, algo inasumible para la mayoría de los bolsillos. En consecuencia, podemos afirmar que el mercado de CBD, a día de hoy, probablemente no esté produciendo daños, pero tampoco beneficios, simplemente porque muchas personas quedan infradosificadas. Cuando haya un mercado regulado de CBD en España, entonces podremos recomendar «consulte con su médico o farmacéutico», ya que para cada enfermedad y persona habría que ajustar la dosis de manera personalizada.

¿ES FIABLE LO QUE **SE VENDE POR AHÍ?**

El hecho de que no exista un mercado regulado de CBD hace que haya mucha inseguridad con relación a la calidad de los productos. En un estudio realizado por la Fundación Canna en el que se analizaron quince muestras de *e-liquids,* en una se encontró acetato de vitamina E como diluyente, un compuesto que puede implicar riesgo en personas con afecciones pulmonares. Con relación a los aceites, a su vez se han realizado diferentes estudios, como éste del Observatorio Español de Cannabis Medicinal**,** en el que también colaboró la Fundación Canna, en los que no siempre se ha encontrado lo escrito en las etiquetas, sino que se han hallado compuestos tóxicos (como metales pesados) o concentraciones relativamente elevadas de THC (el cannabinoide psicotrópico de la planta del cannabis). En consecuencia, si usted va a comprar aceites de CBD, debe informarse y tratar de contrastar con las fuentes de que pueda disponer acerca de la seguridad del producto, tanto en términos de ausencia de compuestos tóxicos, como de precisión en el contenido con respecto al etiquetado.

¿TIENE RIESGOS? ¿CUÁLES?
¿INTERACTÚA CON OTROS MEDICAMENTOS?

Nada que se pueda ingerir está completamente exento de riesgos, ni siquiera el agua. Sin embargo, obviamente, algunos productos resultan más seguros que otros. Para intoxicarse con agua se deben beber muchos litros en un corto espacio de tiempo, mientras que unos pocos microgramos de algún opiáceo sintético bastan para matar a alguien. El CBD es de los productos y medicamentos más seguros que se conocen. La muerte por sobredosis resulta virtualmente improbable, incluso a dosis altísimas. No genera dependencia, ni adicción, ni tolerancia, por lo que no es necesario aumentar las dosis para conseguir efectos terapéuticos en tratamientos crónicos.

Su toxicidad orgánica, a dosis terapéuticas, podría decirse que, con el nivel de conocimientos que se tiene hoy en día, es inexistente. Y, a diferencia del THC, no afecta negativamente a las funciones cognitivas ni produce alteraciones psicológicas. Más bien, como ya se ha dicho, su influencia en el organismo resulta generalmente beneficiosa, al funcionar como antiinflamatorio y neuroprotector.

Aun así, dependiendo de la dosis, se han registrado una serie de efectos adversos, de naturaleza no severa, principalmente somnolencia, pérdida de apetito, diarrea y fatiga.

> «Actualmente el mayor riesgo del uso de CBD es la proliferación de productos no regulados, ya que muchos productos, como hemos visto, pueden tener residuos de pesticidas, metales pesados y otros contaminantes o un etiquetado que no se ajusta a la realidad del producto».

El metabolismo del CBD, cuando es ingerido por vía oral (y, como ya se ha dicho, parte del contenido ingerido por la vía sublingual en realidad va por la vía oral) puede interferir en el metabolismo de otros medicamentos. Cuando esto ocurre, los efectos adversos pueden resultar más graves, incluyendo fiebre y vómitos. También es posible que se produzca un aumento de los niveles sanguíneos de las enzimas hepáticas, lo que puede dar lugar a problemas hepáticos. Consulte a un especialista antes de usar aceites de CBD si está tomando otros medicamentos. En los ensayos clínicos con Epidiolex©, realizados con niños con epilepsias graves, ninguno de los efectos adversos mencionados ha comprometido la seguridad de los mismos ni han quedado secuelas permanentes ni de tipo hepático ni de ningún tipo. Simplemente reduciendo las dosis de los diferentes medicamentos se vuelve a la normalidad. En tratamientos quimioterápicos es importante también tener en cuenta que el CBD puede interferir en el metabolismo de los fármacos quimioterápicos, pudiendo alargar o aumentar las concentraciones de los mismos y, por tanto, sus efectos secundarios. Es muy importante en estos casos consultar a un especialista.

Actualmente el mayor riesgo del uso de CBD es la proliferación de productos no regulados, ya que muchos productos, como ya hemos visto, pueden tener residuos de pesticidas, metales pesados y otros contaminantes o un etiquetado que no se ajusta a la realidad del producto.

Fotografías
Todas las imágenes del presente informe tienen licencias de libre uso y han sido extraídas de Unsplash.

¿Y EN POBLACIONES VULNERABLES: **NIÑOS, ANCIANOS Y MUJERES EMBARAZADAS?**

> ***«La decisión de tomarlo debe estar basada en un adecuado balance de riesgos/beneficios, pues nada es inocuo».***

Como con cualquier tratamiento médico o cualquier uso que se haga de un fármaco, un medicamento o un producto de acción biológica, la decisión de tomarlo debe estar basada en un adecuado balance de riesgos/beneficios, pues, como ya se ha dicho, nada es inocuo y, a la vez, tomar algo puede ser más beneficioso que no tomar nada. Se puede decir que el CBD, administrado bajo supervisión médica, es seguro en niños con epilepsias infantiles refractarias, que resulta menos tóxico que los medicamentos autorizados y que incluso su combinación con dichos medicamentos permite reducir las dosis de los mismos, ganando así en seguridad. Así, el CBD en niños no parece que sea un problema, lo cual no quiere decir que se vaya a hacer uso del mismo para tratar cualquier problema menor. La decisión debe ser siempre racional.

Esto se hace extensible al caso de las personas ancianas, sobre todo porque muchas de ellas están altamente medicadas. El CBD para ellas, lejos de ser un problema, puede suponer un beneficio que les permita reducir otras medicaciones y que, por sus propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras, pueda implicar una mejora en su calidad de vida. Controlando las posibles interacciones farmacológicas y los marcadores hepáticos, el CBD puede ser un suplemento alimenticio de interés clínico en personas de edad avanzada.

Con relación a las mujeres embarazadas, no hay evidencias clínicas, aunque sí preclínicas, de posible afectación al feto. Igual que la evidencia de eficacia de la investigación preclínica no siempre se encuentra en la clínica, lo mismo ocurre con los efectos adversos. En general, no es recomendable que las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia tomen nada, a no ser que los beneficios de hacerlo superen a los riesgos. Son ellas las que deberán tomar la decisión informada de si tomar CBD o no, cuándo, con qué frecuencia y para qué, y sopesar, preferiblemente junto con consejo médico, el balance riesgo/beneficios.

CUADRO 5

¿QUÉ DICEN LOS MÉDICOS QUE LO UTILIZAN?

Entre los meses de julio y agosto del 2017, nuestro equipo contactó con seis médicos de reconocido prestigio que trabajan con CBD y les entrevistamos con relación a su aplicación clínica. Cuatro de los seis médicos eran españoles, uno canadiense y otro norteamericano. Los principales resultados de estas entrevistas los presentamos a continuación.

Los criterios que suelen usar los médicos para recomendar un producto u otro a un paciente son fundamentalmente cinco (por orden de importancia):

- La **accesibilidad** que tenga el paciente al producto.
- El **precio** del producto.
- La **calidad** del producto (análisis en laboratorio).
- La **«seriedad»** de la marca (disponibilidad/estabilidad de *stock*).
- La **facilidad** para la dosificación (el porcentaje de concentración).

Cada médico tiene unas marcas de preferencia, pero debido a la variabilidad del mercado omitimos aquí dicha información.

En cuanto a la conveniencia de recomendar un producto de CBD puro (síntesis) o de CBD en aceite (extracción), hay unanimidad en la preferencia de recomendar la fórmula de extracción debido a la presencia de trazas de otros cannabinoides, que aunque sean en dosis pequeñas, potencian los efectos del CBD (conocido en jerga médica como «efecto séquito» o *entourage*).

El mayor potencial terapéutico del CBD descrito por los entrevistados son:

1. El **efecto anticonvulsivo o antiepiléptico en epilepsias infantiles graves y refractarias,** tanto por su efecto directo sobre la enfermedad como en el bienestar que ello produce en el entorno del niño o la niña.
2. El **efecto antiinflamatorio en enfermedades inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el colon irritable y la patología funcional digestiva.** En estos casos y para estas patologías el CBD va especialmente bien, no sólo por los efectos antiinflamatorios en sí, sino también por los nulos efectos secundarios que produce el CBD.
3. De acuerdo con los entrevistados, **en el tratamiento del dolor, el efecto analgésico del CBD es bastante eficaz en los primeros días de la ingesta.** Sin embargo, disminuye su eficacia con el paso del tiempo (dos semanas). Si bien es cierto que existen fármacos más potentes y disponibles en farmacias (como los opiáceos) para tratar enfermedades relacionadas con el dolor, los cannabinoides y en particular el CBD, permiten rebajar la dosis de esos medicamentos y así reducir los efectos secundarios, algunos de cierta gravedad, como son la tolerancia y su posible asociación con sobredosis, o la dependencia a estas medicaciones.
4. En cuanto a los **efectos ansiolíticos y antipsicóticos** también existen fármacos más eficaces y de acción más inmediata que el CBD, si bien se valora de este último la ausencia de efectos secundarios, como los problemas metabólicos y los psicoactivos, efectos presentes en los fármacos ansiolíticos y antipsicóticos de prescripción.
5. Otros efectos o indicaciones menos comunes que produce el CBD y que han aparecido en las entrevistas son:
   - Para el **crecimiento óseo.**
   - Como **antioxidante.**
   - Para la **diabetes** (como regulador de la hiperglucemia).
   - **Hipotensor.**
   - **Estreñimiento** (este efecto no aparece en la ficha técnica de Epidiolex©, y sí diarrea, quizás la discrepancia puede venir por los diferentes efectos que, a veces, se encuentran en la clínica —mundo real— en comparación con los ensayos clínicos —contexto controlado—).

En consonancia con sus efectos, las indicaciones para las que los médicos entrevistados suelen recomendar el CBD (siempre, a poder ser, con un poquito de THC) son las siguientes:

- **Epilepsia refractaria:** es donde el CBD muestra mayores y mejores resultados. La eficacia del CBD en esta patología es muy elevada y los beneficios para las personas enfermas y su entorno también.
- **Problemas relacionados con el dolor:** dolor crónico, artrosis, artritis, artritis reumatoide, fibromialgia, neuropatías, etc. «Para estas patologías podemos bajar las dosis de opiáceos manejándonos con una sustancia menos tóxica. Además, se consiguen resultados con el CBD en pacientes desesperados que no les funciona nada más».
- **Psicosis:** existen estudios en los que se demuestra la misma eficacia que otros productos farmacéuticos indicados y con muchos menos efectos secundarios que éstos.

En cuanto a la dosificación de CBD y de cannabinoides en general, existe un amplio consenso entre los entrevistados en aplicar un proceso de escucha al cuerpo del paciente. En ese sentido, algunos se alinean con la «medicina personalizada» y otros se basan en el modelo *shared decission process* (proceso de toma de decisiones compartido entre médico y paciente). En términos generales, los médicos se rigen por ir ajustando la dosis de CBD hasta encontrar el equilibrio entre los efectos terapéuticos y los efectos no deseados. Todos coinciden en empezar con una dosis pequeña de aproximadamente 0,5 mg al día e ir subiendo regularmente. También existe coincidencia entre los entrevistados en que no se ha encontrado una dosis máxima, o tóxica, de CBD, y la política en cuanto a prescripción clínica del CBD es que tomen tanto como puedan permitirse económicamente hablando.

En lo que respecta a la vía de administración, parece que la vía vaporizada (inhalada) es la mejor por directa e inmediata, sobre todo en condiciones agudas. La vía sublingual es la preferible para situaciones crónicas.

Existen pocas interacciones conocidas del CBD con otros fármacos. Estas interacciones fundamentalmente hacen que el CBD alargue la vida de los otros medicamentos (alterando su proceso de metabolización), pudiendo provocar mayor toxicidad de los últimos. Es el caso, por ejemplo, de medicación de quimioterapia oral, en la que obviamente no interesa que se alargue la vida del medicamento en el cuerpo. También se describen interacciones con clobazam, un medicamento para la epilepsia infantil, en los mismos términos: que el CBD alarga la vida del medicamento y produce mayor somnolencia al paciente. Conocer estos mecanismos permite, en función de la aplicación clínica, combinar diferentes medicamentos con CBD pero a dosis bajas, reduciendo con ello la toxicidad de los primeros al ingerirse menos dosis.

Finalmente, un producto de un 5% de concentración en general no se ve mal entre los profesionales entrevistados. Algunos apuntan a la dificultad en diseñar la dosificación, otros añaden que un producto de rango medio de concentración será bienvenido en el mercado y muchos coinciden en señalar que lo importante será la seriedad en el servicio de los proveedores y la confianza que les dé el producto en cuanto a criterios de calidad.

LISTADO DE **RECURSOS DE INFORMACIÓN**

Bibliografía utilizada para escribir este informe

Baswan, S. M., Klosner, A. E., Glynn, K., Rajgopal, A., Malik, K., Yim, S. y Stern, N. (2020). Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) for Skin Health and Disorders. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology,* 13, 927-942.

Dos Santos, R. G., Hallak, J. E. C. y Crippa, J. A. S. (2021). Neuropharmacological Effects of the Main Phytocannabinoids: A Narrative Review. *Advances in Experimental Medicine and Biology,* 1264, 29-45.

Elphick, M. R., y Egertová, M. (2005). The phylogenetic distribution and evolutionary origins of endocannabinoid signalling. Handbook of Experimental Pharmacology, 168, 283-297.

ElSohly, M. A. (Ed.) (2007). *Marijuana and the Cannabinoids.* Totowa, NJ: Human Press.

European Medicines Angency (2021). *Epidyolex (cannabidiol)*. Información general sobre Epidyolex y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE.

Expert Committee on Drug Dependence (2018). *Cannabidiol (CBD): Critical Review Report*. Organización Mundial de la Salud.

Hardy, K. (2019). Paleomedicine and the use of plant secondary compounds in the Paleolithic and Early Neolithic. *Evolutionary Anthropology,* 28(2), 60-71.

Huestis, M. A., Solimini, R., Pichini, S., Pacifici, R., Carlier, J. y Busardò, F. P. (2019). Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. Current Neuropharmacology, 17(10), 974-989.

McPartland, J. M. (2018). Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. *Cannabis and Cannabinoid Research,* 3(1), 203-212.

Mechoulam, R. y Hanus, L. (2002). Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. *Chemistry and Physics of Lipids,* 121(1-2), 35-43.

Mechoulam, R., Parker, L. A. y Gallily, R. (2002). Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *Journal of Clinical Pharmacology,* 42(S1), 11S-19S.

Pisanti, S., Malfitano, A. M., Ciaglia, E., Lamberti, A., Ranieri, R., Cuomo, G., Abate, M., Faggiana, G., Proto, M. C., Fiore, D., Laezza, C. y Bifulco, M. (2017). Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacology & Therapeutics,* 175, 133-150.

Sarrafpour, S., Urits, I., Powell, J., Nguyen, D., Callan, J., Orhurhu, V., Simopoulos, T., Viswanath, O., Kaye, A. D., Kaye, R. J., Cornett, E. M. y Yazdi, C. (2020). Considerations and Implications of Cannabidiol Use During Pregnancy. Current Pain and Headache Reports, 24(7), 38.

Silver, R. J. (2019). The Endocannabinoid System of Animals. *Animals (Basel),* 9(9), 686.

Libros para saber más del tema

Bouso, J. C. (2019). *Cannabis medicinal: de droga prohibida a solución terapéutica.* Barcelona: Amat Editorial.

Estrada, A. (2018). *El médico del cannabis.* Barcelona: Editorial El Ángel.

Leinow, L. y Birnbaum, J. (2019). *CBD. El cannabis medicinal: Guía para el paciente.* Málaga: Sirio.

Sherman, A. y Chin, J. (2020). *Cannabis y CBD para la salud y el bienestar. Una guía esencial para aliviar el estrés, la ansiedad, la inflamación, el dolor crónico y mucho más.* Barcelona: Kairós.

Centros médicos que trabajan con CBD

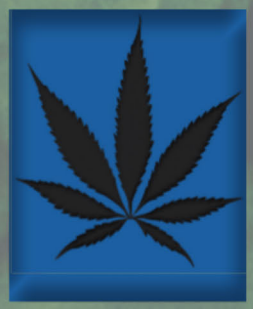
Clínica Kalapa: https://www.kalapa-clinic.com/
Medcan: https://medcan.es/

Sociedades científicas y clínicas

Sociedad de Endocannabinología Clínica:
https://www.endocannabinologia.es/
Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides:
https://www.seic.es/
International Association for Cannabinoid Medicine:
https://www.cannabis-med.org/
International Cannabinoid Research Society: https://www.icrs.co/

Fundaciones y ONGs

Alchimia Solidaria. https://alchimiaweb.org/es/
Asociación Dosemociones. https://www.dosemociones.com
CANNABMED. https://www.iceers.org/es/cannabmed/
Fundación CANNA: Investigación científica y análisis de cannabis.
https://www.fundacion-canna.es
Fundación ICEERS - International Center for Ethnobotanical Education, Research, and Service. https://www.iceers.org
Green House Medical. https://ghmedical.com/
Observatorio Español de Cannabis Medicinal (OECM).
https://oedcm.com/
Unión de Pacientes por la Regulación del Cannabis.
https://uniondepacientes.org/



FUNDACIÓN CANNA

World Trade Center, Edificio Sur, 2ª planta, Muelle de Barcelona, Barcelona.

Autor:
José Carlos Bouso.
Edición y maquetación:
Igor Domsac.
Fotografías:
Unsplash.

E-mail del autor:
jcbouso@iceers.org

Página web:
www.fundacion-canna.es