

Cannabidiol (CBD): ¿qué es y para qué se utiliza?

Serie Estudio N° 05-21, 15/07/2021

por Blanca Bórquez Polloni

Resumen

El género *Cannabis* sirve para denominar a un grupo de plantas entre las que se incluyen la *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis americana* y *Cannabis ruderalis*, entre otras.

Los principales principios activos de las plantas de cannabis son los *fitocannabinoides*, dentro de los cuales los más abundantes son el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC) y el cannabidiol (CBD).

Ambos compuestos han sido destacados por sus potenciales terapéuticos. Sin embargo, durante los últimos años, el cannabidiol ha emergido con fuerza como un agente terapéutico para diversas condiciones patológicas por no tener los efectos psicoactivos del Δ 9-THC.

El presente Estudio tiene por objeto dar cuenta de las principales características del CBD, sus usos potenciales y actuales (autorizados), así como el estado en que su utilización se encuentra en Chile.

Disclaimer: Este trabajo ha sido elaborado a solicitud de parlamentarios del Congreso Nacional, bajo sus orientaciones y particulares requerimientos. Por consiguiente, sus contenidos están delimitados por los plazos de entrega que se establezcan y por los parámetros de análisis acordados. No es un documento académico y se enmarca en criterios de neutralidad e imparcialidad política.

TABLA DE CONTENIDOS

1. Introducción	3
2. Algunas características farmacológicas del CBD	5
3. Potenciales usos del CBD	8
4. Actual uso autorizado del CBD en seres humanos con fines terapéuticos.....	9
5. Productos con CBD autorizados en Chile	10
6. Mecanismos de autorización en Chile para productos con CBD.....	11
7. Conclusiones.....	15

1. Introducción

El género *Cannabis* sirve para denominar a un grupo de plantas que pertenecen a la familia *Cannabaceae*, entre las que actualmente, según el Jardín Botánico de Missouri, se incluyen trece especies. A saber: *C. sativa*, *C. indica*, *C. americana*, *C. chinensis*, *C. errática*, *C. faetens*, *C. generalis*, *C. gigantea*, *C. intersita*, *C. kafiristanica*, *C. lupulus*, *C. macrosperma* y *C. ruderalis*.^{1,2}

De ellas, la *Cannabis sativa* es la más conocida popularmente³, la más consumida, la más expandida en su producción⁴ y la que más se ha estudiado. Se trata de una planta herbácea, anual⁵, botánicamente clasificada por primera vez por Carl von Linnæus en 1753 y, en cuya composición química, se han identificado casi 500 entidades, entre los que se cuentan cannabinoides, terpenos, flavonoides, alcaloides, estilbenos, amidas fenólicas y lignanamidas.⁶

Los principales principios activos presentes en las plantas de cannabis son los fitocannabinoides, dentro de los cuales los más abundantes son el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y el cannabidiol (CBD), compuestos que han sido destacados por sus potenciales terapéuticos.

Durante los últimos años, en particular, el *cannabidiol* ha emergido con interés como un agente terapéutico para diversas condiciones patológicas por no tener los efectos psicoactivos del Δ^9 -THC.

A efectos del presente Estudio es necesario entender que, mientras en un comienzo la expresión *cannabinoides* se reservó para denominar a los productos químicos de *C. sativa*⁷ y sus metabolitos⁸, en la actualidad, la comunidad científica denomina como *cannabinoides* tanto a los terpenofenoles derivados de *Cannabis sativa* (fitocannabinoides) como también a los compuestos sintéticos

¹ Véase: <http://legacy.tropicos.org/Name/21302042?langid=66>

² Sin embargo, de la revisión bibliográfica realizada, se observa que, hasta el día de hoy, subsiste entre los autores discusión acerca de la relación de género y especie de la *C. sativa* con otras especies, como la *C. ruderalis* y la *C. indica*. Con independencia de ello, los artículos tienden a referir indistintamente con la expresión cannabis sativa/cáñamo/marihuana (y otras denominaciones) para referir a las plantas de la familia *Cannabaceae*.

³ Se le conoce habitualmente como marihuana/mariguana, pero se han identificado casi cien denominaciones distintas. Véase: Plancarte-Sánchez, R.; Mansilla-Olivares, A.; De los Reyes-Pacheco, V. y Meneses-González, F. (2019). Aplicaciones terapéuticas por acción de los cannabinoides. *Gac Méd Mex* 2019; 155: 307-318. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31219471/>

⁴ En efecto, según Naciones Unidas el cannabis es de las pocas plantas cuya producción se extiende a todo el planeta. La información cualitativa sugiere que durante el período 2010-2017 hubo una expansión en el cultivo mundial de cannabis, seguido de una disminución en 2018 y luego un aumento moderado en 2019. Véase: United Nations. (2021). Booklet 3 Drugs market trends: cannabis, opioids. En: World Drug Report 2021. June. Disponible en: https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_3.pdf

⁵ Cumple la totalidad de su ciclo vital en un año.

⁶ LÓPEZ, GUADALUPE; BRINDIS, FERNANDO; CRISTIANS NIIZAWA, SOL; VENTURA MARTÍNEZ, ROSA. (2014). Cannabis sativa L., una planta singular. *Rev Mex Cienc Farm* 45 (4) 2014. Oct/dic. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000400004&lng=es.

⁷ Que cuentan con una estructura típica de C_{21} .

⁸ Dícese de los productos (sustancias) que derivan de un proceso químico metabólico.

capaces de actuar directa o indirectamente sobre los receptores cannabinoides⁹. En otras palabras, hoy se identifican bajo el término cannabinoide todas las moléculas que se unen a receptores cannabinoides, entre los que se incluyen los *fitocannabinoides* (de la *C. sativa*), los *endocannabinoides* (ligandos endógenos producidos por el propio organismo a través del sistema cannabinoide endógeno)¹⁰ y los *exocannabinoides* (análogos sintéticos)¹¹.

El interés por la *C. sativa* y sus propiedades biológicas tomó nueva fuerza durante los años 1990, cuando se reportó en el Sistema Nervioso Central (SNC) la presencia de receptores específicos para sus componentes activos¹², lo que luego derivó en el descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno (sistema endocannabinoide) integrado por receptores de cannabinoides, ligandos endógenos y enzimas que participan en la síntesis y degradación de los endocannabinoides.^{13,14}

La existencia de un sistema endocannabinoide ha llevado a pensar que, al igual como sucede con otros sistemas endógenos, el sistema cannabinoide es susceptible de ser manipulado farmacológicamente, lo que ha promovido el desarrollo de miles de investigaciones tendientes a descubrir moléculas cannabinoides con utilidad terapéutica.¹⁵

El presente Informe tiene por objeto dar cuenta, sobre la base de la evidencia científica disponible, de las principales características del fitocannabinoide cannabidiol (CBD), sus usos potenciales y aquellos ya autorizados por agencias internacionales, así como su situación de uso y estudio en nuestro país.

⁹ PISANTI, S. ET AL. (2017). Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther* Jul;175:133-150. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.041> Epub 2017 Feb 22.

¹⁰ Se han identificado como tal por ejemplo la anandamida (araquidonoiletanolamida o AEA), y el 2-araquidonoil-glicerol, derivados del ácido araquidónico.

¹¹ Entre los cannabinoides sintéticos desarrollados por la industria farmacéutica, se cuentan la nabilona y el dronabinol, ambos usados para tratar náuseas y vómitos y estimular el apetito en pacientes con enfermedades debilitantes o caquexia. Véase: Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2012). LiverTox: Clinical and Research Information on Drug- Induced Liver Injury [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

¹² MATSUDA LA; LOLAIT S.J.; BROWNSTEIN A.C.; BONNER T.I. (1990). Estructure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* Vol. 346 9 August, pp. 561-564.

¹³ MALDONADO, R.; BERRENDERO, F.; OZAITA, A.; ROBLEDO, P. (2011). Neurochemical basis of cannabis addiction. *Neuroscience*, May 5;181:1-17. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2011.02.035](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.035) Epub, 2011 Feb 18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21334423/>

¹⁴ LU, HUI-CHEN; MACKIE, KEN. (2016). An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry* Apr 1;79(7): 5:516-525. Doi: [10.1016/j.biopsych.2015.07.028](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028) Epub 2015 Oct 30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4789136/>

¹⁵ RODRÍGUEZ CARRANZA, R. (2012). Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud Mental* Vol. 35, No. 3, mayo-junio. Pp. 247-256.

2. Algunas características farmacológicas del CBD¹⁶

Como ya se ha expuesto, en la *C. sativa* se han identificado múltiples sustancias químicas con propiedades biológicas potenciales, entre las cuales se encuentran los cannabinoides, terpenos y compuestos fenólicos.

En efecto, el cannabis es ampliamente utilizado debido a la presencia de ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico (THCA), precursor del psicotrópico delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y por contener ácido cannabidiólico (CBDA), precursor del cannabidiol (CBD).¹⁷ Es la exposición del THCA y del CBDA a la luz, el calor o el envejecimiento lo que produce su descarboxilación¹⁸ dando origen al THC y CBD, respectivamente.

Mientras el Δ9-THC es el principal compuesto psicoactivo del cannabis generador de adicción (tanto en su forma herbal de marihuana como en forma de resina como el hashish)¹⁹, descrito en 1964 por Gaoni y Mechoulam²⁰, el cannabidiol es el segundo componente principal de la planta cannabis, el más prevalente en el cáñamo tipo fibra, y no está asociado con psicoactividad, ni afecta la función motora, la memoria o la temperatura corporal por sí solo.

El cannabidiol se identificó y obtuvo en forma pura por primera vez, desde un extracto de cáñamo silvestre de Minnessota, en 1940²¹, y su estructura no fue del todo descifrada sino hasta 1963, por Mechoulam y Shvo.²² Sin embargo, hasta hoy los mecanismos de acción del CBD (farmacodinamia)²³ no se encuentran

¹⁶ **Nota:** Se debe recordar que este no es un estudio de carácter científico que busque analizar o revisar de manera acabada las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas, interacciones o toxicidad del CBD, ni los mecanismos de obtención y procesamiento del mismo. Conforme a ello, se debe tener presente que la información aquí contenida solo persigue ilustrar al lector sobre algunas de las características de interés de este fitocannabinoide que permiten contextualizar la reflexión y dar respuesta a la solicitud presentada.

¹⁷ HILDERBRAND, RICHARD L. (2020). *Chapter 1 The Properties and Use of Cannabis sativa Herb and Extracts*. In: Finn, Kenneth (Editor). *Cannabis in Medicine. An Evidence-Based Approach*. Springer. pp. 3-23. ISBN 978-3-030-45968-0 (eBook) Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-45968-0>

¹⁸ Reacción química en la cual un grupo carboxilo es eliminado de un compuesto en forma de dióxido de carbono (CO₂). Véase: <https://www.quimica.es/enciclopedia/Descarboxilaci%C3%B3n.html>

¹⁹ PLANCARTE-SÁNCHEZ, RICARDO; MANSILLA-OLIVARES, ARMANDO; DELOS REYES-PACHECO, VÍCTOR; MENESES-GONZÁLEZ, FERNANDO. (2019). Aplicaciones terapéuticas por acción de los cannabinoides. *Gac Med Mex* 155:307-318. Disponible en: https://gacetamedicademexico.com/frame_esp.php?id=310

²⁰ GAONI, Y.; MECHOULAM, R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J Am Chem Soc*, 86, 8, 1646-1647. (Article) Publication Date (Print): April 1, 1964.

²¹ ADAMS R.; HUNT M.; CLARK, JH. (1940). Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marijuana Extract of Minnesota Wild Hemp. *J Am Chem Soc*, 62, 1, 196-200. (Article) Publication Date (Print): January 1, 1940.

²² MECHOULAM, R.; SHVO, Y. (1963). Hashish-I: The structure of Cannabidiol. *Tetrahedron* Volume 19, issue 12, pp. 2073-2078

²³ La *farmacodinamia* o *farmacodinámica* estudia la acción de un fármaco sobre el cuerpo humano, describiendo propiedades como: efectos terapéuticos, efectos secundarios, lugar de acción y mecanismos de acción sobre el organismo. Véase: Manual MSD Versión para público general Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-cl/hogar/f%C3%A1rmacos-o-sustancias/farmacodin%C3%A1mica/definici%C3%B3n-de-la-farmacodin%C3%A1mica>

completamente aclarados en muchos aspectos.²⁴

No obstante, se estima que la ausencia de efecto psicoactivo del CBD se explicaría porque éste muestra, con respecto al Δ 9-THC, una menor afinidad a los receptores cannabinoides CB1²⁵ y CB2²⁶. Los receptores CB1, abundantes en la corteza cerebral, hipocampo, cerebelo y ganglios basales, están estrechamente relacionados con áreas cerebrales que regulan funciones como el juicio, aprendizaje, memoria, pensamiento, concentración, placer, percepción del tiempo, sensorial y coordinación muscular. Por su parte, los receptores cannabinoides CB2 se concentran de manera predominante pero no exclusiva en las células del sistema inmune.²⁷

De otro lado, se observa que el CBD en presencia de Δ 9-THC, es capaz de antagonizar los receptores cannabinoides CB1 a concentraciones nanomolares bajas, hallazgo en humanos y ratas que respalda sus propiedades reguladoras de los efectos adversos relacionados con el Δ 9-THC como taquicardia, ansiedad, sedación y hambre. Asimismo, se observa que el CBD puede ser un agonista inverso del receptor CB2, lo que explica parcialmente sus propiedades antiinflamatorias.²⁸

El CBD se metaboliza principalmente en el hígado y el intestino.

En lo que respecta a su seguridad, un informe de 2018 de la Organización Mundial de la Salud concluyó que el CBD se tolera bien y tiene un buen perfil de seguridad con limitados efectos adversos notificados, los cuales pueden ser producto de la interacción farmacológica del CBD con otros medicamentos consumidos por los pacientes. Expresa que existe evidencia limitada de que la conversión de CBD en delta-9-THC en presencia de ácido podría ocurrir en el intestino humano. Asimismo, no hay evidencia de que la administración oral de CBD en humanos produzca efectos subjetivos o fisiológicos similares al THC clínicamente relevantes, o concentraciones plasmáticas apreciables de THC o sus metabolitos. Expresa además que, en humanos, el CBD no exhibe efectos que indiquen un potencial abuso o dependencia. Respecto de su toxicidad, el informe señala que el CBD tiene una toxicidad relativamente baja, aunque no se han explorado todos sus efectos potenciales.²⁹

No obstante, revisiones bibliográficas posteriores al informe de 2018, advierten que el uso de CBD no está exento de riesgos pues tiene interacciones farmacológicas con otras drogas, lo que se debería evaluar por el profesional

²⁴ HUESTIS, MARITYN A.; SOLIMINI, RENATA; PICHINI, SIMONA; PACIFICI, ROBERTA; CARLIER, JEREMY; BUSARDÓ, FRANCESCO. (2019). Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol*. Oct; 17(10): 974-989. Published online 2019 Oct. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7052834/>

²⁵ DEVANE W.A.; DYSARZ F.A 3RD.; JOHNSON, M.R.; MELVIN, L.S.; HOWLETT A.C. (1998). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol*. Nov; 34(5):605-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2848184/>

²⁶ MUNRO S.; THOMAS K.L.; ABU-SHAAR M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365,61-65. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/365061a0>

²⁷ RODRÍGUEZ CARRANZA, R. (2012), Op. Cit.

²⁸ HUESTIS, MARITYN A.; SOLIMINI, RENATA; PICHINI, SIMONA; PACIFICI, ROBERTA; CARLIER, JEREMY; BUSARDÓ, FRANCESCO. (2019), Op. Cit.

²⁹ WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2018). Cannabidiol (CBD) Critical Review Report. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CannabidiolCriticalReview.pdf>

médico antes de recomendar su uso³⁰, así como potenciales efectos adversos, entre los cuales no son infrecuentes la somnolencia, la fatiga o trastornos gastrointestinales, y otros más raros pero graves, como la elevación de las pruebas de función hepática.³¹

La primera revisión sistemática y meta-análisis realizado para verificar los efectos adversos del cannabidiol en todas las indicaciones médica, arrojó que de los datos disponibles de los ensayos clínicos sugieren que el CBD es bien tolerado y tiene relativamente pocos eventos adversos graves, sin embargo, su interacción con otros medicamentos debe ser cuidadosamente controlado. Concluye que se requieren de datos de seguridad adicionales de estudios clínicos más allá de los relacionados con síndromes de epilepsia infantil y de estudios de productos de CBD de venta libre, para evaluar si estas conclusiones se pueden aplicar de manera más amplia.³²

Además, autores también alertan que gran parte de los estudios realizados estudian la farmacocinética³³ del CBD en combinación con THC y muy pocas lo han hecho con CBD aislado.³⁴

De otro lado, hay quienes advierten que mucha de la evidencia sobre los efectos del THC y CBD se sustenta en investigaciones llevadas a cabo hace más de veinte años cuando las concentraciones de estos fitocannabinoides en el cannabis eran muy inferiores. En efecto, muchos estudios longitudinales se han realizado en base a cannabis/marihuana del pasado, que ha sido hoy suplantada por otras características cualitativamente diferentes, influenciado también por la mayor complejidad en la producción de la planta, todo lo cual ha significado mayores niveles de concentración de THC en desmedro del CBD, lo cual se estima habrá de tener impacto sobre la salud de un modo distinto hasta lo hoy descrito³⁵. En esta línea, el último Informe Mundial de Drogas de Naciones

³⁰ BRITCH, STEVIE C.; BABALONIS, SHANNA; WALSH, SHARON L. (2020). Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021 Jan;238(1):9-28. doi: 10.1007/s00213-020-05712-8. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33221931

³¹ WHITE, C. MICHAEL. (2019). A Review of Human Studies Assessing Cannabidiol's (CBD) Therapeutic Actions and Potential. *The Journal of Clinical Pharmacology* 00(0) 1-12. The American College of Clinical Pharmacology. Doi: 10.1002/jcph.1387

³² CHESNEY, EDWARD, ET AL. (2020). Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology* Oct., 45(11):1799-1806. Doi: 10.1038/s41386-020-0667-2. Epub 2020 Apr 8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7608221/>

³³ La *farmacocinética* describe el modo como el organismo utiliza el fármaco y explica los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación, así como el tiempo que duran tales procesos. Véase: Manual MSD Versión para público general Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-cl/hogar/f%C3%A1rmacos-o-sustancias/administraci%C3%B3n-y-cin%C3%A9tica-de-los-f%C3%A1rmacos/introducci%C3%B3n-a-la-administraci%C3%B3n-y-la-cin%C3%A9tica-de-los-f%C3%A1rmacos?query=farmacocin%C3%A9tica%20describe>

³⁴ BRITCH, STEVIE C.; BABALONIS, SHANNA; WALSH, SHARON L. (2020). Op. Cit.

³⁵ MURRAY, D. (2020). Foreword Losing Ground: The Rise of Cannabis Culture. Addressing the Wider Implications of Increasing Marijuana Use. In: In: Finn, Kenneth (Editor). *Cannabis in Medicine. An Evidence-Based Approach*. Springer. pp. vii-xxiv. ISBN 978-3-030-45968-0 (eBook) Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-45968-0>

Unidas señala que la potencia de $\Delta 9$ -THC del cannabis se ha incrementado en cuatro veces entre 1995-2019³⁶.

En cuanto a la toxicidad del CBD un artículo publicado en 2019 que incluyó la revisión de estudios relevantes que informaron sobre eventos adversos (EA) o toxicidad del CBD, expresó en sus resultados que el CBD no está exento de riesgos. Así, pruebas en animales mostraron que los EA del CBD incluyeron toxicidad para el desarrollo, mortalidad embriofetal, inhibición y neurotoxicidad del sistema nervioso central, lesiones hepatocelulares, reducción de la espermatogénesis, alteraciones del peso de los órganos, alteraciones del sistema reproductor masculino e hipotensión, aunque a dosis superiores a las recomendadas para las farmacoterapias humanas. Los estudios de CBD en humanos para la epilepsia y los trastornos psiquiátricos informaron interacciones farmacológicas, anomalías hepáticas, diarrea, fatiga, vómitos y somnolencia inducidas por CBD.³⁷

Igualmente, artículos advierten sobre los potenciales riesgos que encierra la gran cobertura mediática que sobre los beneficios para la salud del CBD y productos de CBD son anunciados a través de los medios como avances médicos o incluso como "milagros" para el tratamiento de todo tipo de enfermedades. De hecho, existen múltiples productos de CBD que no se encuentran regulados y que son ofrecidos bajo diversas formulaciones como cápsulas orales, tinturas, aceites, cremas, bálsamos, suplementos dietéticos, u otros, en torno a los cuales existe un importante nicho comercial que mueve millones de dólares, estimándose que al año 2025 el mercado de CBD en EE. UU. representará una oportunidad de 16 billones de dólares³⁸.

Respecto de este mercado desregulado se advierte que: i) se han observado inconsistencias entre los valores de CBD etiquetados y los realmente contenidos en los productos ofertados; ii) no es posible conocer la cantidad de CBD que consume un usuario cuando compra productos de CBD no autorizados por el organismos correspondiente; iii) es posible que algunos de los productos ofertados en el mercado "desregulado" tengan concentraciones de $\Delta 9$ -THC; iv) existe riesgo de adulteración de estos productos y de contaminación por pesticidas y metales pesados³⁹.

3. Potenciales usos del CBD

Como se ha señalado, el cannabidiol ha despertado durante los últimos años gran interés por su eventual potencial terapéutico y por las ventajas que presentaría frente al $\Delta 9$ -THC, al no tener efectos psicoactivos.

³⁶ OFFICE ON DRUGS AND CRIME, UNITED NATIONS. (2021). World Drug Report 2021. Booklet 3 Durg Market Trends: Cannabis Opioids. Disponible en: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html>

³⁷ HUESTIS, MARITYN A.; SOLIMINI, RENATA; PICHINI, SIMONA; PACIFICI, ROBERTA; CARLIER, JEREMY; BUSARDÓ, FRANCESCO. (2019), Op. Cit.

³⁸ AZER ET AL. (2019). Cowen's collective view of CBD. Disponible en: <https://www.cowen.com/insights/cowen-collective-view-of-cbd/>

³⁹ WHITE, C. MICHAEL. (2019). Op.Cit.

De hecho, Britch, Babalonis y Walsh en una reciente revisión expresan que la evidencia obtenida en estudios preclínicos y con roedores sugieren que el CBD podría ser neuroprotector, cardioprotector y antiinflamatorio. No obstante, precisan, son pocos los estudios clínicos controlados que se han realizado que permitan dilucidar su potencial terapéutico. Asimismo, expresan que, si bien existen investigaciones clínicas que intentan aclarar la eficacia del CBD para el tratamiento del dolor, enfermedades autoinmunes, enfermedades psiquiátricas, abuso de sustancias y varias otras condiciones, estas a menudo dependen de una sola dosis aguda, pero las dosis efectivas pueden variar según el estado de la enfermedad. Es por ello que se requiere de la realización de ensayos clínicos con múltiples dosis administradas repetidamente durante períodos prolongados antes de que el CBD se pueda recomendar como una farmacoterapia viable para tales afecciones.⁴⁰

El CBD se presentaría como prometedor para el tratamiento crónico de la ansiedad, el dolor (en esclerosis, fibromialgia, enfermedad de Crohn y dolor neuropático), la espasticidad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, afecciones psiquiátricas como la esquizofrenia, la psicosis o el trastorno por uso de sustancias, sin embargo, la evidencia hasta hoy disponible es limitada y débil. En muchas ocasiones se sustenta en investigaciones que cuentan con un número reducido de participantes, que determina un tamaño de muestra muy reducido incapaz de aportar datos estadísticamente significativos, en otras, se hace uso de una metodología con evidencia débil, o no cuentan con el debido rigor científico.

A la fecha, la evidencia más convincente que respalda el uso medicinal del CBD es para la epilepsia y los trastornos convulsivos. De hecho, el CBD ha demostrado a través de estudios clínicos rigurosos ser efectivo para el tratamiento complementario de las convulsiones refractarias (que no responden al tratamiento farmacológico clásico) en el síndrome de Dravet y en el síndrome de Lennox Gastaut^{41, 42}

4. Actual uso autorizado del CBD en seres humanos con fines terapéuticos

Son limitados los fármacos a base de CBD que han sido autorizados para su uso terapéutico por organismos competentes a nivel internacional. Tal es el caso de Epidiolex.

Tanto la FDA el año 2018⁴³ como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2019, han autorizado para uso terapéutico el producto Epidiolex o Epidyolex

⁴⁰ BRITCH, STEVIE C.; BABALONIS, SHANNA; WALSH, SHARON L. (2020). Op. Cit.

⁴¹ WHITE, C. MICHAEL. (2019). Op. Cit.

⁴² BRITCH, STEVIE C.; BABALONIS, SHANNA; WALSH, SHARON L. (2020). Op. Cit.

⁴³ Véase: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>

(100 mg/ml solución oral) de GW Pharma (International) B.V⁴⁴, como tratamiento complementario para tratar a pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet y el complejo de esclerosis tuberosa (CET)⁴⁵, a partir de los dos años de edad (y del año de edad en el caso de la FDA). En el caso europeo este medicamento se utiliza junto con clobazam y fue designado como “medicamento huérfano” por su uso en enfermedades raras⁴⁶

Cada ml de solución oral contiene 100mg de cannabidiol.

A la fecha la FDA solo ha autorizado un producto farmacéutico derivado del cannabis como es Epidiolex y tres productos relacionados con la cannabis como son Marinol y Syndros (para tratamiento de anorexia en pacientes con SIDA) que contienen dronabinol (delta-9-tetrahidrocannabinol sintético) y Cesamet que tiene como ingrediente activo nabilona (también derivado sintético).

De otro lado, laboratorio GW Pharmaceuticals ha desarrollado Sativex, producto que se encuentra aprobado en algunos países de la Unión Europea, como España, y en otros fuera de EE.UU. Consiste en un extracto de cannabis que contiene THC y CBD (dronabinol más cannabidiol), además de otros cannabinoides y terpenos, que está siendo usado para el tratamiento de la espasticidad debida a esclerosis múltiple.

En España se ha autorizado el producto Sativex 2,7/2,5 mg. solución para pulverización bucal, como tratamiento adicional para la mejoría de síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a esclerosis múltiple que no han respondido adecuadamente a otros medicamentos antiespásticos.⁴⁷

5. Productos con CBD autorizados en Chile

En Chile, revisado el sistema de consulta en línea de productos registrados, no se han autorizado por el Instituto de Salud Pública (ISP) medicamentos que contengan como único principio activo cannabidiol⁴⁸.

A la fecha, únicamente se ha otorgado registro sanitario al medicamento Sativex, producto distribuido por Laboratorios Biopas S.A. y fabricado por Gw Pharma, Kent Science Park, en Reino Unido. Su registro (N 577/16) fue concedido el 05 de octubre de 2016 bajo el nombre de “Sativex solución para pulverización bucal (extracto de hojas y flores de cannabis sativa)”, y se encuentra sujeto a control legal como estupefaciente, de modo que su prescripción requiere de receta médica retenida con control de existencia.

⁴⁴ Para mayor información véase: <https://www.epidiolex.com/about-epidiolex>

⁴⁵ En el caso de la FDA, en julio de 2020 extendió la aprobación de Epidiolex para incluir el tratamiento del CET.

⁴⁶ Para mayor información, véase: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>

⁴⁷ Para mayor información, véase: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72544/FT_72544.html

⁴⁸ Véase: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

El formato de presentación del producto es de solución para nebulización bucal y en su composición cada 100 ml. contiene 2,7 mg. de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y 2,5 mg. de cannabidiol (CBD).

Se ha indicado para el tratamiento de síntomas en pacientes adultos con espasticidad moderada o grave debida a esclerosis múltiple, que no han respondido de manera adecuada a otros medicamentos antiespásticos. No se recomienda su uso ni en menores de 18 años, por falta de datos sobre su seguridad y eficacia, ni en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. Se debe tener cuidado en su uso en pacientes con antecedentes de epilepsia o crisis recurrentes. Igualmente se advierte que en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias puede existir propensión a abusar de Sativex.

El producto se encuentra contra indicado para pacientes con hipersensibilidad a los cannabinoides o alguno de los excipientes; pacientes con antecedentes personales (conocidos o sospechados) o familiares de esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas; antecedentes de trastorno grave de la personalidad u otros trastornos psiquiátricos importantes distintos de la depresión asociada a la enfermedad subyacente; en mujeres en período de lactancia.

Su uso requiere de un período de ajuste de dosis, variando la cantidad y hora de las pulverizaciones según cada paciente. El tratamiento deberá suspenderse si no se observa una mejoría clínicamente significativa de los síntomas durante el período inicial de prueba. Durante las primeras semanas de uso se pueden presentar mareos leves o moderados⁴⁹.

La posibilidad que este medicamento u otros que deriven de cannabis sativa puedan ser registrados y comercializados en el país se debe a una modificación introducida a fines del año 2015, por el Decreto N° 84 del Ministerio de Salud⁵⁰ a los reglamentos de estupefacentes y de psicotrópicos por el cual se permite que las especialidades farmacéuticas que contengan cannabis, resina de cannabis, extractos y tinturas de cannabis puedan expenderse al público en farmacias o laboratorios mediante receta médica retenida con control de existencia⁵¹.

6. Mecanismos de autorización en Chile para productos con CBD

Existen distintas vías a través de las cuales podría obtenerse autorización en Chile para la producción, venta, importación y comercialización de productos con

⁴⁹ Información extraída de <https://www.ispch.cl/noticia/isp-aprueba-primer-registro-sanitario-de-medicamento-fabricado-en-base-a-cannabis/>

⁵⁰ Decreto N° 84, 2015, Ministerio de Salud, Modifica los Decretos supremos N° 404 y 405, ambos de 1983, Reglamento de Estupefacentes y Reglamento de Psicotrópicos, respectivamente, ambos del Ministerio de Salud. Publicado en Diario Oficial de 07 de diciembre de 2015. Disponible en: <http://bcn.cl/2I57q>

⁵¹ Véase inciso final artículo 23 Decreto N° 404, de 1983, Ministerio de Salud, Reglamento de estupefacentes. Publicado en Diario Oficial de 20 de febrero de 1984. Disponible en: <http://bcn.cl/2fisy>

CBD.Cuál de ellas habrá de seguirse dependerá del tipo de producto que se trate (producto farmacéutico, alimenticio o cosmético).

En primer lugar, es necesario recordar que bajo los términos del artículo 1° de la Ley N° 20.000 que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias sicotrópicas, en Chile se sanciona a quienes elaboren, fabriquen, transformen, preparen o extraigan sustancias o drogas estupefacientes o sicotrópicas productoras de dependencia física o psíquica, capaces de provocar efectos tóxicos o daños considerables a la salud, sin la debida autorización (con presidio mayor en sus grados mínimo a medio y multa), así como a quienes lo hacen con otras drogas o sustancias de esta índole que no produzcan los efectos antes indicados (caso en que podrá bajarse la pena hasta en un grado)⁵².

Por su parte, el Decreto N° 867, del Ministerio del Interior, que establece el Reglamento de la Ley N° 20.000⁵³ califica en su artículo 1° como sustancia o droga estupefaciente o sicotrópica productora de dependencia física o psíquica, capaz de provocar efectos tóxicos o daños considerables a la salud a la resina de cannabis; el tetrahidrocannabinol y el cannabis, sumidades floridas o con frutos de la planta del género cannabis de las cuales no se ha extraído la resina.

Asimismo, en su artículo 2° reconoce como sustancia o droga estupefaciente o sicotrópica productora de dependencia física o psíquica, pero que no causa los efectos antes descritos, a los productos farmacéuticos elaborados en base a plantas del género cannabis; extractos y tinturas de cannabis; dronabinol y sus variantes estereoquímicas. Además, el artículo 5 de este cuerpo normativo califica la Cannabis sativa como especie vegetal productora de sustancias estupefacientes o sicotrópicas, conforme el artículo 8° de la Ley N° 20.000⁵⁴.

Sin perjuicio de lo anterior, el Código Sanitario ha dispuesto que los productos estupefacientes, psicotrópicos y demás sustancias que produzcan efectos análogos se regirán por reglamentos específicos que regularan todo lo relativo a su registro sanitario, importación, internación, exportación, circulación, producción, elaboración, fraccionamiento, almacenamiento, tenencia, transporte, distribución a título gratuito u oneroso, expendio o venta, farmacovigilancia y trazabilidad, publicidad, promoción o información profesional, uso médico o en

⁵² Ley N° 20.000 sustituye la Ley N° 19.366, que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias sicotrópicas. Publicada en Diario Oficial de 16 de febrero de 2005. Disponible en: <http://bcn.cl/2f9sj>

⁵³ Decreto N° 867, Ministerio del Interior, aprueba Reglamento de la Ley N° 20.000 que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias sicotrópicas y sustituye la Ley N° 19.366. Publicado en Diario Oficial de 19 de febrero de 2008. Disponible en: <http://bcn.cl/2lmfj>

⁵⁴ Artículo 8°.- El que, careciendo de la debida autorización, siembre, plante, cultive o coseche especies vegetales del género cannabis u otras productoras de sustancias estupefacientes o sicotrópicas, incurrirá en la pena de presidio menor en su grado máximo a presidio mayor en su grado mínimo y multa de cuarenta a cuatrocientas unidades tributarias mensuales, a menos que justifique que están destinadas a su uso o consumo personal exclusivo y próximo en el tiempo, caso en el cual sólo se aplicarán las sanciones de los artículos 50 y siguientes.

Según la gravedad del hecho y las circunstancias personales del responsable, la pena podrá rebajarse en un grado.

Conforme el artículo 9° la autorización deber ser otorgada por el servicio Agrícola y Ganadero.

investigación científica y otras actuaciones que requieran resguardos especiales.⁵⁵

Tales cuerpos normativos corresponden a los Decretos N°s 404 y 405, ambos de 1983, del Ministerio de Salud, que establecen el reglamento de estupefacientes y de productos psicotrópicos, respectivamente. El Reglamento de Estupefacientes en su Título V, incluye en la Lista II de drogas estupefacientes la cannabis, sumidades, floridas o con fruto de la planta de cannabis (resina no extraída), resina de cannabis, resina separada en bruto o extractos y tinturas purificada obtenidas de cannabis, planta de cannabis⁵⁶. Por su parte el Reglamento de Productos Psicotrópicos, incorpora en su Título V, en Lista I de drogas psicotrópicas a los tetrahidrocanabinos 6^a (10^a), 6^a (7), 7, 8, 9, (todos los isómeros) 10, 9 (II) y sus variantes estereoquímicas⁵⁷.

Conforme el Reglamento de Estupefacientes, si bien, en principio, la importación, exportación, tránsito, extracción, producción, fabricación, fraccionamiento, preparación, distribución, transporte, transferencia a cualquier título, expendio, posesión y tenencia de cannabis, resina de cannabis, extractos y tinturas de cannabis están prohibidas en el territorio nacional, en casos calificados y para fines de investigación científica podrá el ISP autorizar el uso de estas sustancias, en las condiciones que determine en la respectiva resolución.

Igualmente, podrá el ISP autorizar y controlar el uso de cannabis, resina de cannabis, extractos y tinturas de cannabis para la elaboración de productos farmacéuticos de uso humano⁵⁸.

Al respecto, se debe recordar que conforme dispone el inciso primero del artículo 96 del Código Sanitario es el ISP la autoridad encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos, de los establecimientos del área y de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones que sobre esta materia se contienen en el propio Código y sus reglamentos.

De otro lado, la importación y exportación de drogas, preparados y productos estupefacientes solo podrá ser realizada por laboratorios de producción química farmacéuticas, droguerías, farmacias, hospitales e instituciones de investigación médica o científica previa autorización del ISP⁵⁹. Tales entidades deberán solicitar autorización al ISP respecto de cada producto y partida determinada. La referida autorización se otorgará mediante un Certificado Oficial de Importación.

⁵⁵ Véase artículo 98 del DFL 725 Código Sanitario. Publicado en Diario Oficial de 31 de enero de 1968. Disponible en: <http://bcn.cl/2idv2>

⁵⁶ Decreto N° 404, 1983, Ministerio de Salud, Reglamento de Estupefacientes. Publicado en Diario Oficial de 20 de febrero de 1984. Disponible en: <http://bcn.cl/2fisy>

⁵⁷ Decreto N° 405, 1983, Ministerio de Salud, Reglamento de Productos Psicotrópicos. Publicado en Diario Oficial de 20 de febrero de 1984. Disponible en: <http://bcn.cl/2fisy>

⁵⁸ Conforme lo dispone el artículo 5° del Decreto N° 404, de 1983, Ministerio de Salud. Op. Cit.

⁵⁹ Artículo 8° del Decreto N° 404, de 1983, Ministerio de Salud. Op. Cit.

Para cursar cualquier destinación aduanera de los productos estupefacientes cuya importación ha sido autorizada, el Servicio de Aduana exigirá un certificado emitido por el Servicio de Salud respectivo, en el cual se señalará el lugar autorizado donde deberán depositarse tales sustancias, ruta y condiciones de transporte para su traslado desde el recinto aduanero hasta el lugar de depósito.⁶⁰

Depositados los productos bajo la responsabilidad del consignatario este no podrá producir, fabricar, fraccionar, ni distribuirlos sin autorización de la autoridad sanitaria competente, la que por resolución otorgará o rechazará la autorización y fijará un período de seguridad para efectuar controles sanitarios sobre los productos, los que no podrán ser comercializados durante este tiempo.

En efecto, el inciso primero del artículo 97 del Código Sanitario precisa que ningún producto farmacéutico podrá ser distribuido en el país sin que haya sido registrado, debiendo llevar el propio ISP registro de todos los productos farmacéuticos evaluados favorablemente en cuanto a su eficacia, seguridad y calidad. El procedimiento de registro sanitario se encuentra regulado exhaustivamente a través del Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, el cual en su artículo 20 vuelve a recordar que todo producto farmacéutico importado o fabricado en el país, debe contar previamente con un registro sanitario para ser distribuido o utilizado a cualquier título en el territorio nacional.⁶¹

El registro sanitario es un proceso de evaluación y estudio sistemático de las propiedades farmacéuticas, farmacológicas, toxicológicas y clínicas del producto farmacéutico, destinado a verificar su calidad, seguridad y eficacia. Se traduce en una inscripción en un rol especial con numeración correlativa que lleva el ISP, que habilita y autoriza su distribución y uso en el país.⁶²

Excepcionalmente, podrá el ISP autorizar provisoriamente la distribución, venta o expendio y uso de productos farmacéuticos sin previo registro, para ensayos clínicos u otro tipo de investigaciones científicas previo informe favorable del o los comités de ética conforme las normas que regulan los ensayos clínicos en seres humanos⁶³, o para usos medicinales urgentes derivados de situaciones de desabastecimiento o inaccesibilidad que puedan afectar a personas individual o colectivamente.⁶⁴

Por su parte, el Reglamento de Productos Psicotrópicos, siguiendo la línea anteriormente descrita, entrega al ISP el control de la importación, exportación,

⁶⁰ Artículo 13° del Decreto N° 404, de 1983, Ministerio de Salud. Op. Cit.

⁶¹ Decreto N° 3, de 2010, Ministerio de Salud, aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano. Publicado en Diario Oficial de 25 de junio de 2011. Disponible en: <http://bcn.cl/2f8qc>

⁶² Artículo 18, Decreto N° 3, de 2010, ministerio de Salud. Op. Cit.

⁶³ Véase: Ley N° 20.120 sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana. Publicada en Diario Oficial de 22 de septiembre de 2006. Disponible en: <http://bcn.cl/2fe0y>

⁶⁴ Artículo 99 Código Sanitario en relación com el artículo 21 del Decreto N° 3, de 2010, Ministerio de Salud, Op. Cit.

tránsito, extracción, producción, fabricación, fraccionamiento y distribución de los productos psicotrópicos, quedando en principio igualmente prohibida tales acciones respecto de los drogas, preparados y especialidades farmacéuticas contenidas en la Lista I.

Sin perjuicio de ello, en casos calificados y para fines de investigación científica, el ISP podrá autorizar el uso de tales sustancias en las condiciones que determine en la correspondiente resolución. No obstante, podrá el ISP autorizar y controlar el uso de todos los isómeros de los tetrahidrocannabinoles para la elaboración de productos farmacéuticos de uso humano.

7. Conclusiones

Durante los últimos años se ha renovado el interés por dilucidar los potenciales terapéuticos de los fitocannabinoides presentes en la planta cannabis, en especial, el cannabidiol (CBD) por no tener los efectos psicoactivos del $\Delta 9$ -THC.

Si bien mucha investigación preclínica y clínica se está desarrollando en el mundo al respecto⁶⁵, hasta el momento solo ha logrado reunirse evidencia científica robusta para el uso terapéutico del CBD en ciertos trastornos convulsivos como son el síndrome de Dravet, el síndrome de Lennox-Gastaut y el Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET).

Falta evidencia aún que respalde la eficacia del CBD en otras afecciones como enfermedades psiquiátricas, autoinmunes o para el tratamiento del dolor.

Por estas razones, solo un muy reducido número de productos farmacéuticos que contienen entre sus principios activos cannabidiol han sido autorizados a la fecha por la FDA, la EMA u otras autoridades nacionales.

En el caso de Chile, el ISP solo ha autorizado como producto farmacéutico el Sativex, compuesto que integra una combinación de THC y CBD, para el manejo de síntomas en pacientes adultos con espasticidad moderada o grave debida a esclerosis múltiple, que no han respondido de manera adecuada a otros medicamentos antiespásticos.

La importación, producción y uso de nuevos productos farmacéuticos que contengan CBD podría autorizarse en nuestro país en el futuro en la medida que se cumplan con las exigencias descritas por nuestro marco normativo para la obtención del debido registro sanitario. Excepcionalmente, el ISP podría autorizar la distribución, venta y uso provisorio de tales productos sin el debido registro sanitario tratándose de ensayos clínicos o investigaciones científicas, o del uso medicinal urgente debido a situación de desabastecimiento o inaccesibilidad que puedan afectar a personas, individual o colectivamente.

⁶⁵ Es posible consultar sobre investigaciones científicas que se están desarrollando actualmente en la materia en EE. UU., Europa y Chile en los siguientes enlaces: <http://www.clinicaltrials.gov> ; www.clinicaltrialsregister.eu; <http://estudiosclinicos.ispch.gob.cl/>

No obstante, debe preocupar que a pesar del estricto marco normativo que en nuestro país regula la importación, producción, venta y uso de productos derivados de cannabis sativa, entre los que se cuentan productos que en su composición integran CBD, una simple búsqueda por Internet muestra un mercado informal y desregulado que promociona una multiplicidad de productos en base a cannabis sativa, THC y CBD, otorgando a los mismos atributos terapéuticos o médicos para el tratamiento y hasta la cura de enfermedades, lo cual debe ser considerado como un importante riesgo para la salud pública y la seguridad de pacientes y consumidores, toda vez que dichos productos no satisfacen en su formulación y elaboración estándares que aseguren la calidad, eficacia y seguridad de tales productos, ni cumplen con el marco normativo vigente.

Cuestión que es particularmente sensible respecto de grupos de la población que tienen mayor susceptibilidad a la exposición de tales compuestos como son los adolescentes y jóvenes entre 12 a 25 años, cuyo desarrollo cerebral todavía presenta vulnerabilidad; poblaciones con predisposición a desarrollar patologías mentales; mujeres embarazadas o en período de lactancia; pacientes con sistemas inmunológicos deprimidos; consumidores dependientes de opioides, entre otros.

La comercialización engañosa de productos no probados representa un riesgo actual que debe ser atendido con celeridad⁶⁶.

⁶⁶ Plana, Ma. José; López Baroni, Manuel y Cabré, Lluís (Coords.). (2019). Cuestiones bioéticas sobre la venta de alimentos y la dispensación de medicamentos *online*. Edicions Universitat de Barcelona. Disponible en: <http://hdl.handle.net/2445/134259>