



LOS CANNABINOIDES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: UN DEBATE ABIERTO

MARTA DURAN DELMÀS

*Farmacóloga Clínica. Médico adjunto de la Fundació Institut Català de Farmacologia.
Servei de Farmacologia Clínica. Hospitals Vall d'Hebron. Barcelona (España)*

Introducción

La planta del cánnabis (*Cannabis sativa*) ha sido utilizada en terapéutica desde la antigüedad. En los últimos años su uso terapéutico ha sido amplia y extensamente debatido. El interés manifestado por algunas asociaciones de pacientes por el uso de dicha planta ha reavivado la polémica. Este uso contrasta con la falta de ensayos clínicos que cumplan los requisitos de las agencias reguladoras para aprobar su uso como medicamento¹. Por otro lado, el recién desvelado sistema cannabinoide formado por receptores específicos de cannabinoideos (componen-

tes activos de la planta *cannabis sativa*) y moléculas endógenas que se unen a ellos (endocannabinoideos) han contribuido al renacimiento del estudio de las propiedades terapéuticas de estos compuestos¹. La polémica se alimenta de un debate cruzado entre los expertos que abogan por esperar los resultados concluyentes de la investigación básica y clínica y los que piensan que, aunque es necesario seguir investigando, las pruebas de eficacia y seguridad de los cannabinoideos son suficientes para aprobar el uso compasivo y regulado de esta sustancia en pacientes concretos que no responden a los tratamientos disponibles. Entre los del último grupo se encuentra el *Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya*, que ha anunciado recientemente en los medios de comunicación que tiene previsto iniciar en 2005 un proyecto piloto de dispensación de cánnabis, bajo prescripción médica, en algunas oficinas de farmacia. De hecho, estas declaraciones han reavivado de nuevo el debate. Un debate que sigue siendo polémico porque se combinan factores científicos, sociales, políticos, y económicos. En este artí-

Farmacóloga clínica, Médico adjunto de la Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF), fundación vinculada al Servei de Farmacologia Clínica de l'Hospital de la Vall d'Hebron, la Universitat Autònoma de Barcelona y el Institut Català de la Salut. Centro Colaborador de la OMS para la Investigación y la Formación en Farmacoepidemiología. Coautora del Informe encargado por el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya sobre el uso terapéutico del cánnabis y sus derivados y responsable del área de investigación clínica con cannabinoideos de la FICF.



culo se describen y comentan algunos de estos factores.

El debate científico: ¿cánnabis o cannabinoides?; ¿presente o futuro?

El ser humano ha utilizado cánnabis para fines terapéuticos desde hace al menos cincuenta siglos². Sin embargo, la estructura química de su principio activo más importante el Δ^9 tetrahidrocannabinol (THC) no se caracterizó hasta 1964 y hubo que esperar tres décadas más para dilucidar su mecanismo de acción. Durante la última década una rica investigación básica ha permitido caracterizar el sistema cannabinoide así como los mecanismos de síntesis y degradación de los endocannabinoides¹.

La comunidad científica se encuentra actualmente en un punto en el cual se ha acumulado un amplio conocimiento básico de cómo actúan molecularmente los cannabinoides en nuestro organismo. La investigación básica tiende a desarrollar nuevos fármacos que actúen potenciando o inhibiendo los efectos de los endocannabinoides y fármacos sintéticos agonistas y antagonistas de los receptores cannabinoides. Sin embargo, gran parte de la investigación clínica tiende a basarse en el THC o dronabinol y extractos de cánnabis con un contenido conocido y estandarizado de principios activos^{3,4}, así como en el desarrollo de nuevas vías de administración como la sublingual, la transdérmica, la inhalada en aerosol o la rectal¹. La compañía británica *GW Pharmaceuticals* tiene pre-

visto comercializar próximamente Sativex, un extracto de cánnabis de administración en forma de spray por vía sublingual, para el tratamiento del dolor neuropático y la espasticidad y otros síntomas de la EM⁵.

Sin duda se ha avanzado mucho en el campo de los cannabinoides. Sin embargo, la mayoría de las moléculas modificadoras del sistema cannabinoide se encuentran en fase de desarrollo preclínico. Por otro lado, no disponemos todavía de extractos estandarizados de cánnabis en el mercado. Desde 2001, en España se puede obtener nabilona, un análogo sintético del THC como medicamento extranjero a través de los servicios de farmacia hospitalarios para las náuseas y los vómitos secundarios a la quimioterapia, pero se ha prescrito muy poco desde entonces. Es decir, el paciente sigue usando, como hace miles de años, la planta cruda para paliar sus síntomas^{5,6}.

El presente: el cánnabis

El cánnabis (*Cannabis sativa*) es una variedad del cáñamo cultivado desde hace muchos años por sus propiedades médicas y psicoactivas. También se denomina marihuana la mezcla de las partes de la planta desecada, cuyo contenido en cannabinoides es variable y depende del lugar y de las condiciones de cultivo, de recolección y desecación¹. La flor, las hojas y la resina de la planta *Cannabis sativa* contienen más de 400, de las cuales 61 tienen estructura de cannabinoide, similar a la de su principio ac-



tivo más importante, el THC. El THC es responsable de la mayoría de las acciones psicoactivas y de los efectos terapéuticos atribuidos al cánnabis, como los efectos antiemético, analgésico, sedante y estimulante del apetito¹. Otros cannabinoides con más o menos relevancia clínica son el Δ^8 tetrahidrocannabinol (Δ^8 THC), el cannabigerol, el cannabidiol (CBD), el cannabinol (CBN) y el cannabicromeno (CBC). Entre ellos cabe destacar el CBD, un cannabinoide no psicoactivo que actúa por un mecanismo diferente al del THC y comparte algunos de sus efectos terapéuticos como el analgésico, antiinflamatorio y antinauseoso¹.

Los argumentos a favor del uso terapéutico de la flor y las hojas secas de la planta, o sus extractos, se basan en que la administración conjunta de los diferentes cannabinoides modularía la acción del THC y potenciaría algunos de sus efectos terapéuticos, a pesar de que no se dispone de estudios rigurosos que lo confirmen¹.

El futuro: el sistema cannabinoide

Se han identificado dos receptores cannabinoides y tres familias de substratos endógenos que se les unen con mayor o menor afinidad produciendo los mismos efectos que el THC en modelos de experimentación animal (antinocicepción, inmovilidad, reducción de la actividad espontánea e hipotermia)⁷⁻⁹. El receptor cannabinoide CB1 se encuentra en el sistema nervioso, sobre todo en los ganglios basales, el cerebelo y el hipocampo.

El receptor CB2 se encuentra sobre todo en las células inmunitarias. No se descarta la posibilidad de que existan otros receptores cannabinoides⁷. En 1992 se descubrió el primer endocannabinoide, la araquidoniletanolamida (anandamida). Tres años más tarde se caracterizó el 2-araquidonil-glicerol (2-ARA-G), un endocannabinoide del grupo de los ésteres del ácido araquidónico⁸. El éter de 2-araquidonil-gliceril o noladina es un tercer tipo de endocannabinoide identificado más recientemente⁹.

Durante la última década se han sintetizado centenares de moléculas agonistas y antagonistas de los receptores cannabinoides. Algunas se han comercializado para uso terapéutico y otras se han reservado para investigación básica, lo que ha permitido caracterizar la bioquímica y la fisiología del sistema cannabinoide y su función moduladora del sistema nervioso, la inmunidad, el aparato cardiovascular y la reproducción. Este sistema es un complejo modulador, particularmente importante en el mantenimiento de la homeostasis del organismo¹.

El debate científico se nutre como mínimo de tres argumentos: 1) Los que piensan que es demasiado pronto para hablar de usos terapéuticos de los cannabinoides, prefieren hablar de «sistema cannabinoide como futura diana terapéutica» y están en contra de cualquier uso terapéutico de la marihuana. 2) Los que aprueban el uso de la marihuana como algo puntual hasta tener resultados concluyentes de la investigación clínica con cannabinoides más específicos. 3) Los que defienden el uso terapéutico de la marihuana



como una planta medicinal segura con una larga experiencia de uso.

Los acontecimientos: una iniciativa social con implicaciones políticas

En febrero de 2001 los medios de comunicación se hicieron eco de la petición de la Asociación Ágata de mujeres con cáncer de mama para que se legalizara el uso terapéutico del cánnabis. Como resultado de esta campaña, partidos políticos como GSOC-CPC, CiU, PP, ERC e IC-V presentaron en la Mesa del Parlament de Catalunya una proposición no de ley en la que se instaba al Consell Executiu a hacer las gestiones necesarias ante las diferentes administraciones para que se autorizara dicho uso. Esta petición fue desestimada por el gobierno central. No obstante, se consiguió la importación de un derivado sintético, la nabilona. Estos acontecimientos abrieron un debate con implicaciones sociales y políticas en torno al uso terapéutico del cánnabis que se da en pocas ocasiones en el estudio y experimentación de otros fármacos.

El Departament de Salut, sensible a la demanda de la asociación Ágata, encargó a la Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF) la redacción de un informe técnico sobre la farmacología, eficacia, toxicidad y lugar en terapéutica del cánnabis y los cannabinoides¹⁰. Dicho informe se finalizó en diciembre de 2002 y se ha actualizado en 2004¹¹. Este informe concluye que, a pesar de que empiezan a acumularse pruebas clíni-

cas que sugieren que los cannabinoides podrían ser eficaces en el tratamiento sintomático de las náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia, el síndrome de anorexia-caquexia en pacientes con sida o cáncer, el dolor neuropático, la esclerosis múltiple (EM) y en la mejoría de los tics del síndrome de Gilles de la Tourette y determinadas discinesias, hacen falta más estudios para evaluar su posible lugar en terapéutica en las distintas indicaciones¹.

Por otro lado, los resultados de diferentes trabajos descriptivos publicados en forma de comunicaciones a congresos o en prensa ponen de manifiesto que una proporción desconocida de pacientes con diversas patologías utiliza cánnabis con fines terapéuticos. Dado el carácter ilegal de esta planta, estos pacientes tienen problemas para conseguirla y para encontrar la dosis y la pauta de administración adecuadas^{5, 6}.

La demanda social a favor del uso terapéutico no es exclusiva de nuestro país. Así como en Cataluña se han movilizado las mujeres con cáncer de mama, en el Reino Unido es la asociación de pacientes de EM la que reivindica este uso. La Sociedad de EM de este país estima que como mínimo 1.000 de los 85.000 pacientes con EM usan cánnabis para paliar sus síntomas¹². El Gobierno del Reino Unido reclasificó el cánnabis al grupo C de drogas con menos potencial de abuso en 2003. Este hecho facilita una posible futura prescripción médica de la sustancia. A lo largo de los últimos tres años otros países han modificado la legislación sobre el uso terapéutico del cánnabis, aprobando su uso en



el tratamiento de determinadas enfermedades (Holanda, Canadá y algunos estados de los Estados Unidos) o incluso dispensándolo en las farmacias (Holanda).

En septiembre de 2003, el Colegio Oficial de Farmacéuticos, motivado por la iniciativa holandesa, elaboró un prospecto divulgativo sobre el uso terapéutico del cánnabis que se puede encontrar en su página web y que tuvo una gran repercusión mediática reabriendo el debate sobre este tema¹³.

En abril de 2004 la sección de médicos Residentes del Col.legi de Metges de Barcelona organizó una mesa redonda que contó con la presencia de farmacólogos expertos en el tema del Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM) de Barcelona, la Universidad Pompeu Fabra y la FICF, representantes del COFM, de la administración, el testimonio de un médico de familia y el de pacientes de la asociación Ágata de mujeres con cáncer de mama. Se aportó por un lado información contrastada sobre la farmacología, pruebas clínicas y legislación del uso terapéutico del cánnabis y por otro el testimonio de pacientes que se automedican con esta sustancia. El acto contó con el soporte de la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears y diversas Sociedades Catalanas de Medicina Familiar y Comunitaria, Medicina Interna, de Oncología, de Cuidados Paliativos y Salud Pública.

Han pasado muchas cosas desde que en 2001 se movilizó la asociación Ágata. Lo que empezó siendo un movimiento social se ha convertido en un proyecto político sanitario del Departament de Salut de la Generali-

tat de Catalunya respaldado por instituciones sanitarias públicas y privadas como la FICF, el IMIM o el COFB. Sin embargo el debate sigue abierto. El interés manifestado por los pacientes contrasta con la falta de ensayos clínicos que cumplan los requisitos de las agencias reguladoras para aprobar su uso como medicamento.

El debate médico: ¿suficiente evidencia científica?

Las pruebas clínicas disponibles

La eficacia del cánnabis y los cannabinoides ha sido revisada por diversos organismos, entre los que destacan el Comité Científico de la Cámara de los Lores británica (1997)¹⁴ y el Institute of Medicine (IOM) norteamericano (1999)¹⁵.

*La indicación mejor documentada es la profilaxis y el tratamiento de las náuseas y los vómitos debidos a los quimioterápicos antineoplásicos*¹⁶. También han sido evaluados en el tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia en pacientes con sida o con ciertos tipos de cáncer terminal, en el tratamiento del dolor, en el de la espasticidad muscular y otros síntomas de la esclerosis múltiple (EM) y en las lesiones medulares (LM), alteraciones del movimiento (discinesias, epilepsia, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson y el síndrome de Gilles de la Tourette), el glaucoma, el prurito por colestasis y como broncodilatador en pacientes con asma. Actualmente también se están



evaluando como neuroprotectores¹⁷ y agentes antitumorales¹⁸.

La eficacia antiemética de los cannabinoides se basa en los resultados de series de pacientes^{19, 20} de dos pequeños ensayos clínicos con marihuana fumada^{21, 22} y de una revisión de 30 ensayos clínicos con nabilona (análogo sintético del THC) y dronabinol (THC) en un total de 1.366 pacientes cuyos resultados revelan que ambos tienen una eficacia superior a la del placebo y a la de otros antieméticos, como la proclorperacina o la metoclopramida, en pacientes que han recibido quimioterapia moderadamente emetógena¹⁶. Sobre la base de estos resultados se ha sugerido que la nabilona y el dronabinol podrían ser eficaces sobre todo en la prevención de las náuseas, pero se desconoce actualmente si tienen alguna ventaja sobre los antagonistas de la serotonina en monoterapia o añadidos al tratamiento de referencia, ya que no se han publicado ensayos clínicos comparativos entre ellos, ni tampoco hemos identificado estudios actualmente en curso.

Los resultados de algunos ensayos clínicos de corta duración *sobre el tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia* en pacientes con sida²³⁻²⁵ o con ciertos cánceres en fase terminal²⁶ sugieren que el dronabinol es superior al placebo pero no al megestrol en cuanto a aumentar el apetito y mantener el peso. La combinación de megestrol y dronabinol no parece tener efecto terapéutico aditivo. El principal inconveniente del megestrol son los episodios trombóticos y la impotencia. Se ha sugerido que el efecto inmunosupresor de los cannabinoides podría limitar el

uso en estos pacientes, pero esta hipótesis no se ha confirmado en la práctica clínica^{27, 28}. En tres estudios realizados en pacientes con sida, el uso de cánnabis no aceleró la progresión de la enfermedad²⁹⁻³¹. Actualmente hay en curso un ensayo en fase III para comparar la eficacia de un extracto de cánnabis con la de THC, ambos administrados por vía oral, en el tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia en 40 pacientes con cáncer terminal. También se evaluarán otras variables como el efecto antinauseoso y el analgésico³². La eficacia analgésica de los cannabinoides ha sido evaluada en el tratamiento del dolor oncológico, neuropático y postoperatorio³³. Actualmente hay diversos ensayos clínicos en curso en esta indicación³⁴⁻³⁶.

Una revisión de cinco ensayos clínicos en un total de 118 pacientes sugiere que la administración de THC (10-20 mg por vía oral) tiene una eficacia analgésica superior a la del placebo y similar a la de codeína (60-120 mg) en el tratamiento del *dolor oncológico*, aunque el THC a dosis altas (20 mg) se acompaña de efectos neuropsiquiátricos limitantes de la dosis³⁵. El uso de cannabinoides en el tratamiento del *dolor neuropático* se basa en los resultados de una serie de casos con nabilona y de cuatro pequeños ensayos clínicos en los cuales se ha evaluado la eficacia de diferentes cannabinoides administrados por vía oral o sublingual en pacientes con dolor secundario a esclerosis múltiple, lesión del plexo braquial, ciática por cirugía espinal, neuralgia del trigémino y algias faciales, entre otros tipos de dolor neuropático,



resistente a los tratamientos analgésicos habituales^{33,37,38-40}. Las pruebas clínicas disponibles sobre el tratamiento del *dolor agudo* son escasas^{33,41}. Actualmente está en curso en el Reino Unido el ensayo clínico CANPOP (Clinical Trial as Proof of Principle of Analgesic Effectiveness of Cannabinoids on Postoperative Pain) financiado por el Medical Research Council (MRC). Su objetivo es comparar la eficacia analgésica de 10 mg de THC, de un extracto de cánnabis y de paracetamol en dosis única, administrados por vía oral una hora antes de la intervención, en 400 pacientes con dolor postoperatorio³⁴.

En relación al tratamiento sintomático de la *espasticidad muscular* en pacientes con EM, las pruebas clínicas disponibles sobre la eficacia de los cannabinoides se habían basado hasta hace poco en descripciones anecdóticas de pacientes y en el resultado de algunos ensayos clínicos con ciertas limitaciones metodológicas⁴²⁻⁴⁵. Recientemente se ha publicado el estudio CAMS (Cannabinoids in Multiple Sclerosis Trial)⁴⁶, un ensayo clínico comparado con placebo, financiado por el Medical Research Council (MRC) del Reino Unido. La administración de THC y de un extracto de cánnabis, ambos administrados por vía oral, no mostró eficacia antiespástica objetiva según la escala de Ashworth, aunque mejoró la sensación subjetiva de rigidez y dolor y la calidad del sueño. Únicamente el grupo que recibió THC sólo mejoró también la movilidad según el test de caminar diez metros. No se apreciaron diferencias en cuanto al temblor, la irritabilidad, la depresión y la astenia. Los resultados del estudio CAMS

coinciden con los de otros ensayos clínicos piloto previos (publicados en forma de resumen) que sugieren que los extractos de cánnabis administrados tanto por vía oral como por vía sublingual tendrían un efecto beneficioso subjetivo (según los pacientes) en el tratamiento sintomático de los espasmos musculares⁴⁷, el dolor⁴⁸ y la mejoría de la calidad del sueño⁴⁹. Otros ensayos clínicos han evaluado la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento de la postura, el temblor y los síntomas urinarios de pacientes con EM. Se trata de ensayos comparados con placebo (2 con cánnabis fumado y uno con extracto de cánnabis por vía sublingual) con un número muy limitado de pacientes (entre 8 y 20) que sugirieron una mejoría en la sensación subjetiva de temblor, hiperrreactividad de la vejiga urinaria (medida por cistometría) o una sensación general de mejoría, si bien en uno de ellos el equilibrio muscular y la postura empeoraron, según la evaluación de los investigadores⁵⁰⁻⁵².

Sobre el uso de cannabinoides en el tratamiento de las *alteraciones del movimiento*, la mayoría de las publicaciones describen pequeñas series de pacientes. La eficacia de los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia, la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington no está clara⁵³⁻⁵⁶. En un estudio en siete pacientes con Parkinson, la nabilona mejoró las discinesias inducidas por levodopa⁵⁷. Dos ensayos clínicos piloto sugieren que el dronabinol, en dosis de 2,5 mg a 5 mg dos veces al día, puede aumentar el hambre, mantener el peso y disminuir la agitación en pacientes con *enfermedad de Alz-*



heimer^{58,59}. El THC disminuye la presión intraocular de manera proporcional a la dosis⁶⁰. Sin embargo, este efecto dura poco, porque el THC desaparece rápidamente del humor vítreo y el efecto persiste sólo mientras el fármaco está presente. Recientemente, un cannabinoide sintético por vía tópica se ha mostrado eficaz para reducir la presión intraocular en pacientes con *glaucoma* que no responden a otros tratamientos⁶¹. El THC administrado en forma de aerosol ha mostrado un *efecto broncodilatador* similar al del salbutamol. No obstante, el THC administrado por esta vía produjo irritación de las vías respiratorias⁶². Algunos cannabinoides se han evaluado como *ansiolíticos* con resultados discrepantes⁶³⁻⁶⁵.

Efectos adversos

Los efectos adversos del cánnabis dependen sobre todo de la vía de administración y de la duración de la exposición. Su toxicidad aguda es baja, dado el amplio margen terapéutico⁶⁶. Los efectos euforizante, ansiolítico y a veces sedante del cánnabis pueden influir en el potencial terapéutico, ya que en algunas circunstancias pueden ser percibidos como indeseados, y en otros como beneficiosos⁶⁶. Sin embargo, como produce taquicardia y a veces alteración de la sensación de frío y calor, algunos pacientes pueden angustiarse o incluso sufrir una reacción de pánico. Los resultados de los ensayos clínicos publicados indican que un 23% de los pacientes tratados se retiraron debido a efectos

adversos como mareo, flotación, depresión, distorsión de la realidad y disforia⁶⁷. No se han descrito signos de dependencia en pacientes que lo utilizan con finalidad terapéutica. Es preciso aclarar si el THC puede participar en interacciones con otros fármacos. Por otro lado, hacen falta ensayos clínicos que evalúen los efectos indeseados de los cannabinoides a largo plazo.

¿Un posible lugar en terapéutica?

Actualmente hay dos cannabinoides comercializados en el mercado internacional: la nabilona, para el tratamiento de las náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia antineoplásica que no responde a los tratamientos habituales, y el Δ^9 tetrahidrocannabinol (THC) o dronabinol, para el síndrome de anorexia-caquexia de los pacientes con sida. No obstante, su lugar en terapéutica ha sido cuestionado porque no se dispone de ensayos clínicos comparativos con los tratamientos de referencia (inhibidores de la serotonina) en la primera indicación y los estudios presentan limitaciones metodológicas en la segunda. Por otro lado, comienzan a acumularse pruebas de que tanto el THC como los extractos estandarizados de cánnabis (que contienen sobre todo THC y cannabidiol) administrados por vía oral o sublingual podrían ser eficaces en el tratamiento del dolor neuropático, la espasticidad y otros síntomas de la esclerosis múltiple y algunas alteraciones del movimiento. Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos (EC) publi-



cados han incluido pocos pacientes y muy seleccionados, el investigador o el paciente han identificado los períodos de tratamiento activo, han mostrado resultados positivos únicamente en variables de medida subjetivas y no han evaluado los efectos de los cannabinoides a largo plazo¹. Son necesarios nuevos ensayos clínicos que superen estas limitaciones metodológicas. La realización de estos estudios no es fácil. A la investigación clínica con cannabinoides se le añaden problemas logísticos (por un lado es difícil fabricar extractos de cánnabis estandarizados y por otro desarrollar vías de administración que aseguren una buena biodisponibilidad) y legales (el cánnabis es una droga de abuso ilegal en la mayoría de los países), que dificultan su desarrollo. Estos estudios son caros y de organización compleja. Las compañías farmacéuticas que disponen de recursos para realizarlos no están dispuestas a invertir en un producto como el cánnabis que, como no es patentable, no tiene interés comercial. Por otro lado, las instituciones científicas privadas y públicas, interesadas y preparadas para realizar este tipo de investigación, no suelen tener recursos económicos suficientes para llevarlos a cabo y han de solicitar ayudas a la Administración (en forma de becas, por ejemplo) que hasta el momento actual han subvencionado escasos proyectos clínicos en este campo.

En la actualidad existe un debate cruzado entre los expertos que abogan por esperar los prometedores resultados de la investigación clínica y los que piensan que, aunque hace falta seguir investigando, los datos dis-

ponibles de eficacia y seguridad del THC, la planta del cánnabis o sus extractos, junto con los datos de series de pacientes y la larga experiencia de uso de ésta sustancia son suficientes para aprobar su uso regulado en ciertos grupos de pacientes que no responden a las alternativas disponibles.

El factor político: los miedos

Existe un debate político entre los prohibicionistas de cualquier uso de cánnabis, incluido el terapéutico, y los que abogan por su legalización. Las principales preocupaciones del consumo de cánnabis son que pueda producir infertilidad, cáncer, déficit cognitivo, dependencia, accidentes de tráfico, infartos de miocardio y que pueda ser una puerta de entrada a otras drogas⁶⁸. También existe la preocupación de que el uso terapéutico de esta sustancia se entienda como una ausencia de riesgo por parte de la sociedad. Sin embargo, ninguno de estos efectos se ha podido confirmar de manera concluyente en los estudios realizados hasta ahora, pues están sujetos a limitaciones metodológicas como, por ejemplo, la dificultad de ajustar por factores de confusión⁶⁸. La interpretación de estos estudios es frecuentemente un tema de debate en las revistas científicas, ya que se suelen leer en positivo o negativo según la conveniencia del lector⁶⁸⁻⁷⁰.

Mientras el debate sigue abierto, el sentido común debería primar a la hora de tomar decisiones. Es decir, diferenciar entre el uso terapéutico y uso lúdico del cánnabis. En re-



lación al uso lúdico, se ha de mentalizar a los adolescentes de los posibles riesgos sobre la capacidad de aprendizaje, de que no lo usen durante la gestación, durante o antes de la conducción de automóviles, de que no abusen de su uso y que tengan precauciones especiales en gente con problemas psiquiátricos o enfermedades del corazón. En cuanto a los usos terapéuticos, mientras el debate sigue abierto parece razonable dar soporte a los pacientes, cubrir la necesidad de información y potenciar la investigación en este campo.

Agradecimientos

Al Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya por su soporte, a la Dra. Dolors Capellà, Profesora Titular de Farmacología, Toxicología y Terapéutica de la Universitat Autònoma de Barcelona, y al Dr. Joan-Ramon Laporte, director de la FICF, por su disponibilidad constante y sus comentarios y orientaciones.

Referencias bibliográficas

1. Duran M, Laporte JR, Capellà D. Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del *Cánnabis* y el sistema cannabinoide. *Med Clin (Barc)* 2004; 122;390-8.
2. Mechoulam R. The pharmacohistory of *Cánnabis sativa*. En: Mechoulam R (ed). *Cannabinoids as therapeutic agents*. Boca Raton: CRC Press, 1986; 1-19.
3. Anónimo. GW Pharma looks for cánnabis partner. *Scrip* 2003;2818:8.
4. Institute For Clinical Research [formato electrónico] 2003; 1 (1): Disponible en:<http://www.ikf-berlin.de> [consultado 20-6-04].
5. Cataluña planifica dispensar cánnabis en las farmacias para crónicos. *Correo Farmacéutico* 2004;11.
6. Duran M, de las Heras MJ, Sabaté M, Vidal X, Laporte JR, Capellà D. Uso terapéutico del cánnabis; resultados de una entrevista prospectiva en Catalunya. 3ª Reunión de la Sociedad Española de Investigación sobre cannabinoides. Octubre 2003. Miraflores, Madrid.
7. Pertwee RG. Pharmacology of CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 1997;74:129-80.
8. Mechoulam R, Ben Shabat S, Hanus L, Fride E, Vogel Z, Bayewitch M, et al. Endogenous cannabinoid ligands—chemical and biological studies. *Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling* 1996;14:45-9.
9. Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, Breuer A, Vogel Z, Shalev DE, et al. 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3662-35.
10. Duran M, Laporte JR, Capellà D. Ús terapèutic del cánnabis i els seus derivats 2003. Barcelona: Fundació Institut Català de Farmacologia. Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya, 2003; [formato electrónico] (300). [consultado 4.06.04]: Disponible en <http://www.gencat.net/sanitat/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/doc7234.html>
11. Fundació Institut Català de Farmacologia. Duran M, Laporte JR, Capellà D. *Ús terapèutic del cánnabis i els seus derivats 2004*. Barcelona: Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, 2004.
12. Anonim. UK cánnabis to be legal for MS? *Scrip* 1998;2388:4.
13. Borràs R. Prospekte del cànnabis per a ús terapèutic. Colegi de Farmacèutics de la província de Barcelona. Barcelona 2003. [formato electrónico] [consultado el 4.06.04]; (5).Barcelona 2002. URL disponible en <http://www.farmacuti-conline.com/inici.html>
14. The United Kingdom Parliament House of Lords. Science and Technology. Ninth report on therapeutic uses of cannabis [formato electrónico]



- 1998 [consultado 03-9-04]: Disponible en: <http://www.parliament.the-stationery-office.co.uk/pa/Id199798/Idselect/Idsc-tech/151/15101.htm>
15. Institute of Medicine. Marijuana and medicine [formato electrónico] 1999; 196 (196) [consultado 03-9-04]: Disponible en: <http://www.bob.nap.edu/books/0309071550/html>
 16. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting, quantitative systematic review. *BMJ* 2001;323: 16-21.
 17. Knoller N, Levi L, Shoshan I, Reichenthal E, Razon N, Rappaport ZH, et al. Dexamabinol (HU-211) in the treatment of severe closed head injury: a randomised, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Crit Care Med* 2002;30:548-54.
 18. Guzmán M. Cannabinoids: Potential anticancer agents. *Nature Rev Cancer* 2003;3:745-55.
 19. Musty RE, Rossi R. Effects of smoked cannabis and oral (9-tetrahydrocannabinol on nausea and emesis after cancer chemotherapy: A review of state clinical trials. J CANT formato electrónico] 2001;1:29-56. [consultado 30.7.04]. Disponible en: <http://www.cannabis-med.org/science-international/JCANT.htm>.
 20. Vicinguerra V, Moore T, Brennan E. Inhalation marijuana as an antiemetic for cancer chemotherapy. *N Y State Med* 1988;88:525-7.
 21. Levitt M, Faiman C, Hawks R, Wilson A. Randomized double blind comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and marijuana as chemotherapy antiemetics. ASCO Abstracts 1984;3:91.
 22. Chang AE, Shiling DJ, Stillman C, Goldberg NH, Seipp CA, Barofsky I, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as antiemetic in cancer patients receiving high dose methotrexate. *Ann Intern Med* 1979;91:819-24.
 23. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JP, Bellman P, Yangco B, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:89-97.
 24. Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ, Pavia AT, Plasse TF, Shepard KV, et al. Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother* 1993;27:827-31.
 25. Timpone JG, Wright DJ, Li N, Egorin MJ, Enama ME, Mayers J, et al. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997;13: 305-15.
 26. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 2002; 15:567-73.
 27. Pacifici R, Zuccaro P, Pichini S, Roset PN, Poudevida S, Farre M, et al. Modulation of the immune system in cannabis users. *JAMA* 2003;289:1929-31.
 28. Parolaro D. Presence and functional regulation of cannabinoid receptors in immune cells. *Life Sci* 1999;65:637-44.
 29. Di Franco MJ, Shepard HW, Hunter DJ. The lack of association of marijuana and other recreational drugs with progression to AIDS in San Francisco Men's Health Study. *Ann Epidemiol* 1996; 6:283-89.
 30. Whitfield RM, Bechtel LM, Starich GH. The impact of ethanol and Marinol/marijuana usage on HIV/AIDS patients undergoing azidothymidine, azidothymidine/dideoxycytine, or dideoxyinosine therapy. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:122-27.
 31. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, Shade SB, Elbeik TA, Aweeka FT et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2003;139:258-66.
 32. Strasser F, Lueftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W et al. Oral cannabis extract versus delta-9-tetrahydrocannabinol for patients with cancer related anorexia: a randomized, double blind placebo controlled multicenter study. Program and abstracts of the IACM 2nd Conference on Cannabinoids in Medicine [formato electrónico] 2003;35(20). [consultado 26-6-04]. Disponible en: <http://www.acmed.org/spanish/nav/home-conference.htm>
 33. Campbell FA, Tramer MR, Carroll D, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001;323:13-6.



34. Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol* 2003;2:291-8.
35. GW Pharmaceuticals. Research and development [en formato electrónico]. [consultado 27-6-04]. Disponible en: www.gwpharm.com/corpglan-phas-3.html
36. Abrams DI, Jay C, Petersen K, Shade S, Vizoso H, Reda H et al. The effects of smoked cannabis in painful peripheral neuropathy and cancer pain refractory to opioids. Program and abstracts of the 2nd conference on Cannabinoids in Medicine [en formato electrónico] 2003 [consultado 26-6-04]. Disponible en <http://www.cannabismed.org/Meeting/cologne2003/reader.pdf>
37. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain. *JAMA* 2003;290:1757-62.
38. Notcutt W, Prince M, Chapman G. Clinical experience with nabilone for chronic pain. *Pharmaceutical Science* 1997;3:551-5.
39. Berman J, Lee J, Cooper M, Cannon A, Sach J. Efficacy of two cannabis-based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Anaesthesia* 2003;58:936-40.
40. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'n of 1' studies. *Anaesthesia* 2004; 59:440-52.
41. Buggy DJ, Toogood L, Maric S, Sharpe P, Lambert DG, Rowbotham DJ. Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. *Pain* 2003;106:169-72.
42. Petro DJ, Ellenberger Jr C. Treatment of human spasticity with delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 1981;21 (8-9 Suppl):413S-416S.
43. Ungerleider JT, Andyrsiak T, Fairbanks L, Ellison GW, Myers LW. Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Advances in Alcohol (Substance Abuse)* 1987;7:39-50.
44. Martyn CN, Illis LS, Thom J. Nabilone in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet* 1995;345:579.
45. Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M, Kalkers NF, Van Loenen AC, Staats PG, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology* 2002;58:1404-7.
46. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1517-26.
47. Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double blind, placebo-controlled, crossover study. *Multiple Sclerosis ECTRIMS* 2003;9:S14.
48. Rog D, Young CA. Randomized controlled trial of cannabis-based medicinal extracts in the treatment of neuropathic pain due to multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis ECTRIMS* 2003;9:S25.
49. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil* 2003;17:21-9.
50. Greenberg HS, Werness SAS, Pugh JE, Andrus RO, Anderson DJ, Domino EF. Short-term effects of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:324-8.
51. Brady CM, Dasgupta P, Wieman OJ, Berkley K, Fowler CJ. Acute and chronic effects of cannabis based medicinal extract on refractory lower urinary tract dysfunction in patients with advanced multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:139.
52. Clifford DB. Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1983;13:669-71.
53. Karler R, Turkanis SA. The cannabinoids as potential antiepileptics. *J Clin Pharmacol* 1981;21: 437S-48S.
54. Consroe P, Laguna J, Allender J, Snider S, Stern L, Sandyk R, et al. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40:701-08.
55. Muller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry* 2003;64:459-65.



56. Frankel JP, Huges A, Lees AJ. Marijuana for parkinsonian tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990;53:436.
57. Sieradzan KA, Fox SH, Mill M, Dick JPR, Crossman AR, Brotchie JM. Cannabinoids reduced levodopa induced dyskinesias Parkinson's disease. A pilot study. *Neurology* 2001;57:2108-11.
58. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:913-9.
59. Ross JS, Shua-Haim JR. Open label study of dronabinol in treatment of refractory agitation in Alzheimer's disease: a pilot study. Program and abstracts of 34th Congress of ASCP [en línea] 2003 Noviembre 14. EurekaAlert [accedido el día 7 de junio de 2004]; 1 (1). URL disponible en <http://www.cannabis-med.org/studies/study.php>
60. Hepler RS, Frank IR. Marijuana smoking and intraocular pressure *JAMA* 1971;217:1392.
61. Porcella A, Maxia C, Gessa GL, Pani L. The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. *Eur J Neurosci* 2001; 13:409-12.
62. Tashkin DP, Reiss S, Shapiro BJ, Calvarese B, Olsen JL, Lodge JW. Bronchial effects of aerosolized delta 9-tetrahydrocannabinol in healthy asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1977;115: 57-65.
63. Fabre LFR, McLendon D. The efficacy and safety of nabilone (a synthetic cannabinoid) in the treatment of anxiety. *J Clin Pharmacol* 1981;21 (Suppl 8-9):377S-82S.
64. Glass RM, Uhlenhuth EH, Hartel FW. The effects of nabilone, a synthetic cannabinoid on anxious human volunteers. *Psychopharmacol Bull* 1979; 15:88.
65. Glass RM, Uhlenhuth EH, Hartel FW. Single dose study of nabilone in anxious volunteers. *J Clin Pharmacol* 1981;21S:383.
66. Ashton CH. Adverse effects of cannabis and cannabinoids. *Br J Anaesthesia* 1999;83:637-49.
67. Voth EA, Schwartz RH. Medicinal applications of delta-9-tetrahydrocannabinol and marijuana. *Ann Intern Med* 1997;126:791-8.
68. Grotenhermen F. How to prevent cannabis-induced psychological distress...in politicians. *Lancet* 2004;363:1568.
69. Pope HG. Cannabis, cognition and residual confounding. *JAMA* 2002;287:1172-4.
70. Strang J, Witton J, May W. Improving the quality of the cannabis debate: defining the different domains. *BMJ* 2000;320:108-10.