

Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del *Cannabis* y el sistema cannabinoide



Marta Duran, Joan-Ramon Laporte y Dolors Capellà

Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

Durante la última década una rica investigación básica ha permitido caracterizar el sistema cannabinoide. Comienzan a acumularse pruebas de que los cannabinoides podrían ser eficaces en el tratamiento de las náuseas y vómitos por quimioterápicos antineoplásicos, el dolor, la espasticidad y otros síntomas de la esclerosis múltiple y algunas alteraciones del movimiento. Hay que esperar la publicación de los resultados de los ensayos clínicos en curso con extractos de *Cannabis* por vía oral y sublingual para definir de manera precisa su lugar en terapéutica en estas y otras indicaciones. Actualmente se están desarrollando nuevas vías de administración como la rectal, sublingual o transdérmica para evitar los efectos perjudiciales del humo del *Cannabis* fumado. Aunque el futuro inmediato parece basarse en medicamentos derivados directamente del *Cannabis*, la investigación actual tiende a desarrollar por un lado nuevos fármacos que actúen potenciando o inhibiendo los efectos de los cannabinoides endógenos y por otro, fármacos sintéticos agonistas y antagonistas de los receptores cannabinoides.

Palabras clave: Sistema cannabinoide. *Cannabis*. Cannabinoides. Dolor. Espasticidad. Náuseas y vómitos. Eficacia. Efectos indeseados.

News about therapeutic use of *Cannabis* and endocannabinoid system

Growing basic research in recent years led to the discovery of the endocannabinoid system with a central role in neurobiology. New evidence suggests a therapeutic potential of cannabinoids in cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting as well as in pain, spasticity and other symptoms in multiple sclerosis and movement disorders. Results of large randomized clinical trials of oral and sublingual *Cannabis* extracts will be known soon and there will be definitive answers to whether *Cannabis* has any therapeutic potential. Although the immediate future may lie in plant-based medicines, new targets for cannabinoid therapy focuses on the development of endocannabinoid degradation inhibitors which may offer site selectivity not afforded by cannabinoid receptor agonists.

Key words: Cannabinoid system. *Cannabis*. Cannabinoids. Pain. Spasticity. Nausea and vomiting. Efficacy. Unwanted effects.

Introducción

El *Cannabis* o cáñamo (*Cannabis sativa*), en sus distintas variedades, se utiliza desde hace miles de años para la producción de fibra y por sus efectos psicoactivos y terapéuticos. Hay constancia de su uso para el tratamiento del reuma, la gripe y el paludismo en los tratados médicos chinos de 2700 a.C.¹. Fue introducido en Europa en el siglo xii. Hasta el siglo xix el *Cannabis* fue uno de los preparados usados habitualmente en medicina como anticonvulsivo, analgésico, ansiolítico y antiemético. No obstante, fue cayendo en desuso a principios del siglo xx debido a la apari-

Este trabajo se ha realizado en parte con financiación del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Correspondencia: Dra. M. Duran.
Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: mdd@icf.uab.es

Recibido el 30-10-2003; aceptado para su publicación el 13-1-2004.

ción de fármacos sintéticos alternativos y también a la presión política y social en relación con su uso recreativo. En la segunda Conferencia Internacional sobre Opiáceos, celebrada en 1924, el *Cannabis* fue declarado narcótico y su tráfico internacional fue sometido a control estricto. En 1941 se retiró de la farmacopea norteamericana. En el Reino Unido se siguió usando hasta 1971, cuando fue declarado sustancia con alto potencial de abuso y sin efecto terapéutico por la División de Narcóticos de las Naciones Unidas¹. Desde entonces, su consumo está penalizado en la mayoría de los países europeos. No obstante, es la droga más consumida después del tabaco y el alcohol².

Diversos organismos han revisado la eficacia del *Cannabis* y los cannabinoides, entre los que destacan el Comité Científico de la Cámara de los Lores británica (1997)³ y el Institute of Medicine norteamericano (1999)⁴. La indicación mejor documentada es la profilaxis y el tratamiento de las náuseas y los vómitos por quimioterápicos antineoplásicos. También se han evaluado en el tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia en pacientes con sida o ciertos tipos de cáncer terminal, en el tratamiento del dolor, en el de la espasticidad muscular y otros síntomas de la esclerosis múltiple, en las lesiones medulares, 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.

En el mercado farmacéutico internacional hay 2 cannabinoides comercializados: la nabilona (Nabilone®), un análogo sintético del Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) registrado en el Reino Unido, Canadá e Irlanda para el tratamiento de las náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia antineoplásica que no responden a los tratamientos habituales, y el THC sintético o dronabinol (Marinol®), registrado en Estados Unidos para la misma indicación, así como para el síndrome de anorexia-caquexia de los pacientes con sida o cáncer terminal. En otros países se fabrican extractos de *cannabis* con un contenido conocido y estandarizado de principios activos para proyectos de investigación (Sativex® en el Reino Unido y Cannador® en Alemania)^{5,6}. La compañía británica GW Pharmaceuticals tiene previsto comercializar próximamente Sativex® en forma de aerosol por vía sublingual, para el tratamiento del dolor neuropático y la espasticidad y otros síntomas de la esclerosis múltiple⁵.

Desde el año 2001 se puede obtener nabilona en España como medicamento extranjero a través de los servicios de farmacia hospitalarios para la misma indicación que tiene aprobada en los otros países.

En los últimos años se ha reavivado la polémica sobre la utilidad terapéutica del *Cannabis*, en parte debido a la presión de pacientes que lo han usado en forma de automedicación para distintas indicaciones. En el año 2002 se aprobó y regularizó su uso terapéutico en Canadá y Holanda. En Holanda se ha aprobado también su dispensación directamente en las farmacias. En otros países europeos (Portugal, Alemania, Bélgica y Suiza) se han presentado propuestas a sus

respectivos gobiernos para despenalizarlo. El Parlamento catalán aprobó recientemente una resolución en la que instaba al Gobierno de la Generalitat a «impulsar en el ámbito de Cataluña un proyecto de investigación, en el marco de ensayos clínicos, sobre el uso terapéutico de los derivados cannabinoides para tratar enfermedades sobre las que hay indicios o antecedentes científicos de su utilidad»⁷. En el Reino Unido el gobierno ha reclasificado recientemente el *Cannabis*, que ha pasado del grupo B de la lista de estupefacientes (drogas de abuso, como cocaína y barbitúricos) al C (drogas con menor potencial de abuso, como anabolizantes o esteroides)⁸. El objetivo de este artículo es revisar los resultados de las investigaciones recientes sobre la biología del sistema cannabinoide endógeno y los estudios preclínicos y clínicos sobre el uso del *Cannabis* y los cannabinoides en terapéutica, así como aportar información sobre los ensayos clínicos en curso en las diversas indicaciones en las que se están evaluando estos compuestos.

La planta del *Cannabis*

La flor, las hojas y la resina de la planta *Cannabis sativa* contienen más de 400 sustancias, de las cuales 60 tienen una estructura cannabinoide similar a su principio activo más importante, el THC. Éste fue aislado en 1964 por Gaoni y Mechoulam¹. El THC produce la mayoría de las acciones psicoactivas y efectos terapéuticos atribuidos al *Cannabis*, como los efectos antiemético, analgésico, sedante y estimulante del apetito. 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 cannabicrómeno (CBC).

El THC y el Δ^8 THC son los cannabinoides con más efecto psicoactivo de la planta. El primero es mucho más abundante que el segundo y también más potente. Por este motivo, los efectos psicoactivos de la planta se han atribuido mayoritariamente al THC y a su metabolito activo 11-hidroxil-THC⁹.

El CBD es un cannabinoide no psicoactivo. A pesar de que actúa por un mecanismo diferente al del THC, comparte algunos de sus efectos terapéuticos. Ha mostrado efecto neuroprotector *in vitro*¹⁰, así como efecto analgésico¹¹, antiinflamatorio¹², inmunodepresor¹³, antinauseoso¹⁴, hipnótico y ansiolítico¹⁵ en modelos de experimentación animal. En estudios en voluntarios sanos se ha visto que puede evitar la ansiedad y las crisis de pánico inducidas por dosis altas de THC (0,5 mg/kg)¹⁶, aunque otros estudios no han confirmado este efecto. También ha mostrado efecto anticonvulsivo en el ser humano, pero los datos actuales no indican que sea eficaz como antiepiléptico¹⁷.

Se ha señalado que, administrados conjuntamente, los demás cannabinoides de la planta modularían la acción del THC y potenciarían algunos de sus efectos terapéuticos⁸. Esto podría explicar por qué algunos pacientes prefieren el *Cannabis* a los derivados sintéticos, a pesar de que no se dispone de estudios rigurosos que lo confirmen.

Efectos farmacológicos del *Cannabis*

Los efectos agudos del *Cannabis* son en su mayoría neuropsiquiátricos y cardiovasculares. No obstante, también tiene efectos en otros órganos y sistemas (tabla 1)^{9,18}.

Estudios recientes han planteado la existencia de una relación entre el uso crónico de *Cannabis* y la depresión, ansiedad, esquizofrenia y alteraciones de la función cognitiva¹⁹⁻²². Sin embargo, hasta el momento actual no se ha podido demostrar que las alteraciones de la función cognitiva en fu-

TABLA 1

Efectos farmacológicos del *Cannabis* y del Δ^9 tetrahidrocannabinol

<p><i>Efectos neuropsiquiátricos.</i> Euforia, disforia, relajación, ansiedad⁸, despersonalización, aumento de la percepción sensorial, alucinaciones, alteración de la percepción del tiempo, psicosis, fragmentación del pensamiento, aumento de la creatividad, alteración de la memoria a corto término, ataxia, deterioro o lentitud en la coordinación motora</p> <p><i>Sistema nervioso central.</i> Analgesia, relajación muscular, estimulación del apetito, efecto antiemético, descenso de la temperatura corporal</p> <p><i>Sistema cardiovascular.</i> Taquicardia, aumento del gasto cardíaco y de la demanda de oxígeno, vasodilatación, hipotensión ortostática, inhibición de la agregación plaquetaria</p> <p><i>Ojo.</i> Inyección conjuntival, disminución de la presión intraocular</p> <p><i>Sistema respiratorio.</i> Broncodilatación</p> <p><i>Tracto gastrointestinal.</i> Sequedad de boca, reducción del peristaltismo intestinal y retraso del vaciado gástrico</p> <p><i>Sistema endocrino.</i> Disminución de las concentraciones plasmáticas de LH, FSH, TSP, PL, GH, alteración del metabolismo de la glucosa, reducción del número y la motilidad de los espermatozoides⁹</p> <p><i>Sistema inmunitario.</i> Efecto inmunomodulador⁸ y antiinflamatorio</p> <p><i>Material genético.</i> Actividad antineoplásica, inhibición de la síntesis de ADN, ARN y proteínas</p>

⁸A dosis bajas tiene efecto ansiolítico y a dosis altas ansiogénico. La mitad de los usuarios (con finalidad lúdica) han tenido como mínimo un episodio de ansiedad secundario a su consumo, generalmente a dosis altas⁹.

⁹LH: hormona luteostimulante; FSH: hormona foliculostimulante; TST: testosterona; PL: prolactina; GH: hormona del crecimiento. Se desconoce actualmente la relevancia clínica de estos efectos.

¹⁰Los efectos sobre la inmunidad no están bien establecidos.

madores crónicos de *Cannabis* sean irreversibles²³. También se duda de que el posible déficit cognitivo aumente con la duración de la exposición²⁴. En cuanto a la relación entre el *Cannabis* y la esquizofrenia, la teoría más aceptada es que podría precipitar un episodio en personas con antecedentes o exacerbar los síntomas en enfermos con esta enfermedad²⁵. La relación entre el uso crónico de *Cannabis* y la depresión ha sido menos estudiada. No obstante, 2 estudios recientes apoyan la hipótesis de que el uso crónico de *Cannabis* durante la adolescencia podría ser un factor de riesgo de depresión en el adulto^{19,20}. En contraposición, también se ha descrito mejoría de la depresión con el uso terapéutico de algunos cannabinoides^{3,4}.

Sistema cannabinoide

Receptores cannabinoides

Durante la década de los ochenta, el trabajo experimental con cannabinoides marcados con isótopos radiactivos permitió establecer mapas de sus receptores. En 1990 se describió por primera vez la estructura molecular del receptor CB1 y 3 años más tarde se aisló el receptor CB2²⁵. No se puede descartar, y de hecho parece cada vez más evidente, la existencia de otros tipos de receptores²⁶.

En general, la distribución de los receptores CB1 guarda estrecha relación con los efectos farmacológicos de los cannabinoides. Los receptores CB1 se encuentran principalmente en el sistema nervioso central, en concentraciones elevadas, en los ganglios basales, cerebelo, hipocampo, hipotálamo y región posterior de la médula espinal. Los efectos de estos compuestos sobre la coordinación motora, función cognitiva, memoria, ansiedad, funciones endocrinas y dolor se han relacionado con su acción en estas regiones. También se ha identificado la presencia de receptores CB1 en el sistema nervioso periférico, retina, testículos, corazón, intestino delgado, próstata, vejiga urinaria y útero, pero se desconocen sus funciones precisas en la mayoría de estos órganos o tejidos²⁶. Los receptores CB2 se encuentran sobre todo en los macrófagos y en el bazo, y se han relacionado con el sistema inmunitario²⁶.

La concentración de receptores CB1 en el organismo es muy superior a la de los receptores noradrenérgicos, dopaminérgicos u opiáceos²⁷. Asimismo, la distribución orgánica de los receptores CB1 no se asemeja a la de otros receptores y es muy similar de una especie a otra, hecho que hace pensar que su función fisiológica se ha conservado durante la evolución²⁷.

Endocannabinoides

Se han identificado 3 familias de sustratos endógenos derivados del ácido araquidónico que se unen con mayor o menor afinidad a los receptores cannabinoides produciendo los mismos efectos que el THC en modelos de experimentación animal (antinocicepción, inmovilidad, reducción de la actividad espontánea e hipotermia)²⁸.

En 1992 se descubrió la araquidoniletanolamida (anandamida). Tres años más tarde se caracterizó el 2-araquidonilglicerol (2-ARA-G), un endocannabinoide del grupo de los ésteres del ácido araquidónico²⁸. El éter de 2-araquidonilgliceril o noladina es un tercer tipo de endocannabinoide identificado recientemente²⁹.

Los endocannabinoides se sintetizan a partir de precursores fosfolipídicos de las membranas de las neuronas y otras células. Son liberados al espacio intersináptico por un mecanismo de difusión a favor de gradiente, activan los receptores cannabinoides de las células vecinas y se inactivan rápidamente por transporte específico e hidrólisis enzimática. La amida hidrolasa de ácidos grasos (*fatty acid amide hydrolase*, FAAH) degrada tanto la anandamida como el 2-ARA-G³⁰. Su distribución en el cerebro es similar a la del receptor CB1. El hecho de que los endocannabinoides se sintetizan por hidrólisis de un fosfolípido cerca de su lugar de acción y se degradan rápidamente ha llevado a pensar que podrían actuar como intermediarios metabólicos moduladores de diversas actividades biológicas, como las prostaglandinas o el factor activador de las plaquetas.

En el sistema nervioso se comportan mayoritariamente como neuromoduladores inhibidores de la propagación del impulso nervioso, la transmisión sináptica y la liberación de neurotransmisores³⁰. Han sido relacionados con la dopamina en la modulación de la actividad motora y la secreción de hormonas adenohipofisarias, con la adrenalina, la serotonina, el glutamato y el GABA en la modulación de los mecanismos de aprendizaje y memoria, y con los péptidos opioides en la modulación del control del dolor y los mecanismos de recompensa³¹.

Mecanismo de acción de los cannabinoides

Los cannabinoides, tanto exógenos como endógenos, se unen a los receptores CB1 y CB2. Ambos están asociados a la proteína G_{i/o} y su activación produce una serie de mecanismos intracelulares que incluyen la inhibición de la producción de monofosfato cíclico de adenosina y la activación de las MAPK (*mitogen-activated protein kinases*). Los receptores CB1, a diferencia de los CB2, también pueden modular la actividad de los canales iónicos induciendo una inhibición de los canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje y un aumento de la conductancia de K⁺. El efecto sobre estos canales parece ser la base de la inhibición que los cannabinoides ejercen sobre la liberación de neurotransmisores²⁶. Asimismo, se ha visto que los cannabinoides aumentan la producción de óxido nítrico, principalmente a través de la activación enzimática de la óxido nítrico sintetasa, que se expresa constitutivamente en neuronas y células endoteliales. Esta acción se ha relacionado con el efecto vasodilatador de estos compuestos. Por otro lado, los cannabinoides

pueden atenuar la inducción de la enzima inducible óxido nítrico sintetasa, que se genera en respuesta a determinados estímulos inflamatorios³².

Se ha señalado que la anandamida, además de ser un ligando endógeno del receptor cannabinoide, podría actuar sobre el receptor vaniloide de la capsaicina (VR1). Su acción sobre los receptores VR1 se ha relacionado con los mecanismos de analgesia y con los efectos cardiovasculares de los cannabinoides. No está claro si otros cannabinoides diferentes de la anandamida, como el THC, también pueden activar estos receptores³³.

Por otro lado, el CBD, el CBN y el THC también inhiben la actividad de la FAAH *in vitro*. Se ha conjeturado que el *Cannabis* podría aumentar las concentraciones de anandamida y alargar sus efectos³⁴.

Funciones del sistema cannabinoide

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 nervioso³⁵, la inmunidad³⁶, el aparato cardiovascular³⁷ y la reproducción³⁸.

En el sistema nervioso central participaría en la coordinación y el control del movimiento, en funciones cognitivas superiores, en la respuesta al estrés y al dolor, en la regulación del sueño y en los mecanismos de recompensa. También intervendría en la regulación de la temperatura corporal, el vómito y las náuseas, el hambre, en los mecanismos que determinan el reflejo de succión y el crecimiento de los recién nacidos³⁵ y en la neuroprotección³⁹.

Los efectos sobre el sistema inmunológico no están bien establecidos. Estudios experimentales muestran que la anandamida y el 2-ARA-G tienen efecto inmunomodulador, de manera que pueden incrementar ciertas respuestas humorales y celulares (proliferación de los linfocitos B, linfocitos T y liberación de citocinas) según el modelo experimental y el tipo de célula inmunitaria. El efecto inmunomodulador está mediado sobre todo por los receptores CB2³⁶.

En el sistema cardiovascular participaría en la regulación de la presión arterial. Se han propuesto 2 mecanismos: la modulación de la liberación de noradrenalina desde las terminaciones simpáticas y la activación directa de los receptores endoteliales CB1⁴⁰.

En el sistema reproductor participaría en mecanismos de fertilidad durante el período de preimplantación e implantación embrionaria³⁸ y en el mantenimiento de la gestación a término⁴¹.

En definitiva, parece que el sistema cannabinoide es un complejo modulador, particularmente importante en el mantenimiento de la homeostasis del organismo, que es paralelo, en algunas funciones, al sistema opioide, pero análogo, por sus propiedades bioquímicas, a otros mediadores lipídicos como los eicosanoides⁴².

Uso terapéutico de los cannabinoides

El descubrimiento del sistema cannabinoide y su participación en múltiples funciones fisiológicas básicas del organismo ha renovado el interés de la medicina por los compuestos cannabinoides. Actualmente se está realizando una rica investigación básica en modelos de enfermedades degenerativas neurológicas (esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer),

TABLA 2

Eficacia analgésica de los cannabinoides

	Eficacia	Estudios en curso ⁸
Dolor oncológico Campbell et al ⁵³ (n = 128)	THC v.o. = codeína > PBO	1 EC Sativex® (GWP)
Dolor neuropático Campbell et al ⁵³ (n = 1) Notcutt et al ⁵⁸ (n = 34) Bermann et al ⁵⁷ (n = 48) Karts et al ⁴⁵ (n = 21)	THC v.o. = codeína > PBO Sativex® sl. > PBO Sativex® sl. > PBO CT3 v.o. > PBO	1 EC Nabilone® (Cambridge) 1 EC Cannabis fumado (NIDA)
Dolor postoperatorio Campbell et al ⁵³ (n = 56) Buggy et al ⁵⁹ (n = 40)	Levonantradol i.m. > PBO THC v.o. = PBO	1 EC Cannador® (CANPOP, MRC)

THC: Δ⁹tetrahidrocannabinol; Sativex®: extracto de *Cannabis* con 25 mg/dl de THC y 25 mg/dl CBD y menos de 5% de otros cannabinoides administrados en forma de aerosol sublingual (100 μl/puff); Cannador®: extracto de *cannabis* con 2,5 mg de THC + 1,25 mg de CBD y menos del 5% de otros cannabinoides; CT3: ácido ayulémico; PBO: placebo; v.o.: vía oral; sl.: vía sublingual; i.m.: vía intramuscular; EC: ensayo clínico; GWP: GW Pharmaceuticals; NIDA: National Institute of Drug Abuse; CANPOP: Clinical Trial as Proof of Principle of Analgesic Effectiveness of Cannabinoids on Postoperative Pain. MRC: Medical Research Council.

neuroprotección, dolor, tratamiento de la dependencia de opioides, glaucoma, cáncer (sobre todo tumores neurológicos) y regulación de la presión arterial en situaciones patológicas. Estas investigaciones permitirán conocer mejor los mecanismos básicos y desarrollar alternativas farmacológicas con efectos más específicos⁴².

A partir de los datos preclínicos se intuye que el potencial clínico de los cannabinoides es muy amplio. Incluso se ha aventurado que podría llegar a ser «la aspirina del siglo XXI»⁸. Sin embargo, la mayoría de pruebas clínicas sobre su uso son anecdóticas y los ensayos clínicos disponibles hasta ahora presentaban importantes limitaciones metodológicas^{3,4,43}. Ensayos clínicos recientes algunos ya publicados y otros en curso, están evaluando la eficacia de extractos de *Cannabis* y también otros cannabinoides sintéticos en el tratamiento del dolor neuropático, oncológico y sintomático de la esclerosis múltiple en pacientes que no responden a los tratamientos habituales⁴⁴ (tablas 2 y 3).

En este apartado se revisan con detalle las pruebas preclínicas y clínicas en 3 de las indicaciones más prometedoras del uso de estos compuestos: a) al dolor; b) la espasticidad y otros síntomas de la esclerosis múltiple, y c) las náuseas y los vómitos inducidos por citostáticos.

Dolor

Los cannabinoides disminuyen la reactividad al dolor, tanto en modelos animales de dolor agudo como de dolor crónico, neuropático e inflamatorio. El cannabinoide más estudiado ha sido el THC administrado por vía oral, intravenosa o directamente al cerebro y en la médula espinal en ratas. Otros cannabinoides más hidrosolubles que el THC, como el O-1057 y el ácido ayulémico o CT-3, algunos agonistas cannabinoides sintéticos y ciertos endocannabinoides también han mostrado estos efectos^{33,45-47}.

La actividad antinociceptiva de los cannabinoides, mediada por los receptores CB1, se ejerce en los sistemas nerviosos central y periférico. Existen receptores CB1 a nivel espinal y supraespinal y en las terminales centrales y periféricas de las neuronas aferentes primarias³³⁻⁴⁸. Los receptores CB2, relacionados clásicamente con la modulación de la respuesta inmunitaria, están también implicados en la antinocicepción, de modo que modularían la liberación de factores proinflamatorios de células no neuronales localizadas en la proximidad de las neuronas nociceptivas⁴⁹.

En la analgesia experimental o antinocicepción inducida por THC habría un componente supraespinal no relacionado con los péptidos opioides y un componente espinal en el que están implicados tanto el receptor CB1 como el receptor opioide κ y su ligando endógeno, la dinorfina⁵⁰. En estu-

dios en animales se ha visto que los cannabinoides y los opioides tienen una acción sinérgica en el control del dolor. Cuando se administran dosis bajas de cannabinoides con dosis subterapéuticas de morfina, se produce una importante potenciación del efecto antinociceptivo⁵¹. Esta sinergia está mediada por receptores y se puede bloquear con antagonistas tanto cannabinoides como opioides (naloxona)⁵⁰. A partir de estos resultados se ha planteado que la administración concomitante de los 2 tratamientos podría mejorar la eficacia y/o seguridad, sobre todo porque los cannabinoides no producen depresión respiratoria⁵².

La eficacia analgésica de los cannabinoides se ha evaluado en el tratamiento del dolor oncológico, neuropático y postoperatorio⁵³. Actualmente hay diversos estudios en curso que están evaluando su eficacia analgésica en estos tipos de dolor (tabla 2)^{8,54,55}.

El uso de cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático se basa en los resultados de una serie de casos con nabilona y de 4 pequeños ensayos clínicos en los cuales se ha evaluado la eficacia de varios 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 (tabla 2)^{45,53,56-58}.

En una serie de 60 pacientes con varios tipos de dolor neuropático (secundario a esclerosis múltiple, dolor neuropático central, neuropatía periférica, dolor oncológico y lumbalgia) resistente a otros tratamientos analgésicos, la nabilona (de 0,25 a 3 mg al día) mostró algún efecto beneficioso en un 30% de los pacientes. Un 25% no toleró el tratamiento. Los efectos indeseados más frecuentes fueron somnolencia y disforia. Algunos pacientes refirieron a su vez mejoría de la calidad del sueño, los espasmos musculares, los síntomas urinarios, el estreñimiento y la ansiedad. La mayoría de los pacientes con experiencia previa con *Cannabis* lo prefirieron a la nabilona⁵⁶.

Las pruebas clínicas disponibles sobre el tratamiento del dolor agudo se basan en el resultado de 2 ensayos clínicos en fase II de búsqueda de dosis, en los cuales el levonantradol (un cannabinoide sintético administrable por vía intramuscular) mostró una eficacia analgésica superior a placebo en pacientes con traumatismo y dolor postoperatorio⁵³, y un tercer estudio en el cual una dosis única de 5 mg de THC administrados por vía oral a las 48 h de una intervención quirúrgica no se mostró eficaz. Por otro lado, actualmente hay 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. Su objetivo es comparar la efica-

TABLA 3

Eficacia antiespástica de los cannabinoides

Autores	Cannabinoides*	Eficacia	Toxicidad**
Petro y Ellenberger ⁶⁷ (n = 9) Ungerleider et al ⁶⁹ (n = 13)	THC, 5-10 mg al día en dosis única THC, 2,5-30 mg durante 5 días	Escala de espasticidad: THC > PBO Escala de espasticidad: THC > PBO Evaluación subjetiva: THC > PBO	THC = PBO THC > PBO
Martyn et al ⁶⁹ (n = 1)	Nabilona, 1 mg/48 h durante 2 semanas	Frecuencia de los espasmos musculares: nabilona < PBO	Sedación leve con nabilona (percibido como beneficioso por el paciente)
Killestein et al ⁷⁰ (n = 16)	THC, 5-10 mg al día Cannador [®] (2-4 cápsulas al día) durante 2 semanas	Escala de Ashworth: THC = Cannador [®] = PBO	Cannador [®] > PBO = THC
Zajicek et al ⁷¹ (n = 667)	THC, 5-25 mg al día Cannador [®] de 2 a 10 cápsulas al día durante 15 semanas	Escala de Ashworth: THC = Cannador [®] = PBO Mejoría subjetiva de la espasticidad: THC = Cannador [®] > PBO Movilidad. THC > PBO = Cannador [®]	Cannador [®] = THC = PBO

PBO: placebo; THC: Δ⁹tetrahidrocannabinol; CBD: cannabidiol; Cannador[®]: extracto de *Cannabis* con 2,5 mg de THC + 1,25 mg de CBD y menos del 5% de otros cannabinoides por cápsula. *Todos los tratamientos fueron administrados por vía oral; **efectos indeseados frecuentes pero leves y bien tolerados, siendo los más frecuentes sequedad de boca, sedación, mareo y alteraciones de la percepción. No hubo retiradas por efectos indeseados, excepto una psicosis aguda en el estudio de Killestein et al. En la mayoría de los estudios los pacientes o bien el investigador identificaron los periodos de tratamiento activo.

cia analgésica de 10 mg de THC, un extracto de *Cannabis* y paracetamol en dosis única, administrados por vía oral 1 h antes de la intervención, en 400 pacientes con dolor postoperatorio (amigdalectomizados y pacientes sometidos a cirugía abdominal). La duración prevista del estudio es de un año. Se evaluarán variables de intensidad de dolor, necesidad de opioides y efectos indeseados⁸.

Sobre la base de los resultados de investigación básica y clínica (casos anecdóticos, series de casos y ensayos clínicos), y teniendo en cuenta las limitaciones de las alternativas terapéuticas existentes, se ha propuesto que el dolor crónico, sobre todo oncológico y neuropático, sería susceptible de tratamiento con cannabinoides^{8,43}. No obstante, es necesario esperar los resultados de los ensayos clínicos en curso para definir el posible lugar en terapéutica de estos compuestos como analgésicos.

Espasticidad y otros síntomas de la esclerosis múltiple

En modelos animales de enfermedades neurológicas autoinmunitarias como la esclerosis múltiple, tanto el THC como algunos cannabinoides sintéticos y endógenos han mostrado efecto antiespástico y sobre el control del temblor^{60,61}. Por otro lado, se ha apuntado que podrían tener algún efecto beneficioso tanto sobre la progresión de la enfermedad^{62,63} como en la remielinización y reducción de la actividad inflamatoria de la médula espinal⁶⁴.

También han mostrado efectos beneficiosos sobre la hiperreactividad de la vejiga urinaria en estudios experimentales *in vivo*⁶⁵.

Aunque el mecanismo de acción antiespástico del *Cannabis* y sus derivados no se conoce con exactitud, estos estudios indican que estaría parcialmente mediado por el sistema cannabinoide. No obstante, no se conocen todavía el papel de los receptores CB1 y CB2 en la producción de estos efectos beneficiosos ni su relación con la liberación de neurotransmisores, y se desconoce si el mecanismo antiespástico estaría relacionado con un aumento del tono gabaérgico en la sustancia negra, que se ha observado en modelos animales de enfermedad de Parkinson⁶⁶.

Las pruebas clínicas disponibles sobre la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple se habían basado hasta hace poco en descripciones anecdóticas de pacientes^{3,4} y en el resultado de algunos ensayos clínicos con ciertas limitaciones metodológicas (tabla

3)⁶⁷⁻⁷⁰. No obstante, recientemente se ha publicado el estudio CAMS (Cannabinoids in Multiple Sclerosis Trial)⁷¹, un ensayo clínico comparado con placebo, financiado por el Medical Research Council del Reino Unido, en el cual la administración de THC y un extracto de *Cannabis*, ambos por vía oral, dio lugar a una mejoría subjetiva de la espasticidad, aunque ésta no fue objetivada por los investigadores según la escala de Ashworth. El grupo que recibió tratamiento activo refirió también mejoría del dolor, de la calidad del sueño y de los espasmos musculares. Únicamente los pacientes que recibieron THC sólo mejoraron la movilidad según el test de caminar 10 m. No se apreciaron diferencias en cuanto al temblor, la irritabilidad, la depresión y la astenia (tabla 3).

Los resultados del estudio CAMS coinciden con los de otros ensayos clínicos piloto previos (publicados de forma resumida), que apuntan a que los extractos de *Cannabis* administrados tanto por vía oral como por vía sublingual tendrían un efecto beneficioso subjetivo (según los pacientes) en el tratamiento sintomático de los espasmos musculares⁷², el dolor⁷³ y la mejoría de la calidad del sueño⁷⁴.

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 esclerosis múltiple. En un ensayo controlado con placebo, el *Cannabis* fumado mejoró la sensación subjetiva de temblor en 5 de los 8 pacientes incluidos en el estudio, aunque únicamente en 2 de ellos la mejoría fue también objetivada por los investigadores⁷⁵. En otro ensayo clínico en 10 pacientes con esclerosis múltiple, la mayoría de los participantes manifestaron una sensación de mejoría con el *Cannabis* fumado en comparación con placebo, aunque el equilibrio muscular y la postura empeoraron, según la evaluación de los investigadores⁷⁶. En un tercer ensayo piloto en 20 pacientes con esclerosis múltiple, la administración por vía sublingual de un extracto de *Cannabis* estandarizado mostró una eficacia (medida por cistometría) superior a la del placebo en la mejoría de la hiperreactividad de la vejiga urinaria⁷⁷.

La compañía británica GW Pharmaceuticals está pendiente de publicar los resultados definitivos de un ensayo clínico en fase III en el que se ha evaluado la eficacia de sus extractos de administración sublingual para el tratamiento de la espasticidad y otros síntomas de la esclerosis múltiple. Según la compañía, los resultados preliminares de estos estudios son positivos, y basándose en ellos tiene previsto solicitar a las autoridades sanitarias británicas la aprobación de este producto para esta indicación⁴⁴.

Los datos preclínicos y los resultados de los ensayos clínicos publicados hacen pensar que los cannabinoides podrían tener un papel en el tratamiento de la espasticidad y otros síntomas de la esclerosis múltiple en paciente resistentes a otros tratamientos para los que no se dispone todavía del tratamiento totalmente eficaz^{71,78}.

Los cannabinoides como antieméticos en pacientes tratados con citostáticos

El mecanismo antiemético exacto de los cannabinoides se desconoce. Se han propuesto varios, algunos basados en la acción sobre los receptores cannabinoides y otros no. En estudios de experimentación animal con ratas se ha visto que algunos cannabinoides pueden inhibir el vómito mediante su unión a los receptores CB1 del núcleo del tracto solitario⁷⁹. También se han aislado receptores CB1 en el intestino delgado que apuntarían a un posible mecanismo antiemético periférico^{80,81}. Otros estudios muestran que los agonistas cannabinoides pueden inhibir la activación del receptor 5-HT₃ en neuronas ganglionares de la rata⁸². Los resultados de estos estudios indican que, aparte del mecanismo mediado por los receptores, la inhibición de la transmisión serotoninérgica contribuiría al efecto antiemético de los cannabinoides.

Las pruebas clínicas disponibles sobre la eficacia antiemética de los cannabinoides en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia antineoplásica han sido revisadas recientemente por Tramèr et al⁸³. Dichos autores han realizado una revisión sistemática cuantitativa de 30 ensayos clínicos en un total de 1.366 pacientes, cuyos resultados muestran que, en pacientes sometidos a quimioterapia moderadamente emetógena, el dronabinol y la nabilona tienen una eficacia antiemética (riesgo relativo = 1,28; intervalo de confianza del 95%, 1,08-1,51) y antinauseosa (riesgo relativo = 1,38; intervalo de confianza del 95%, 1,18-1,62) superior a la de otros antieméticos de primera generación (proclorperazina y metoclopramida). Se concluyó que sería necesario tratar a 6 pacientes con cannabinoides para ahorrar un episodio de náusea, y a 8 para ahorrar un episodio de vómito, en el caso de que todos hubieran recibido un antiemético convencional. En el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia de alto o bajo riesgo emetógeno, los cannabinoides no mostraron ventajas sobre los antieméticos convencionales. Sobre la base de estos resultados se ha planteado que la nabilona y el dronabinol, así como otros cannabinoides, 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 a éstos, ya que no se han publicado ensayos clínicos comparativos entre ellos, y tampoco hemos identificado estudios actualmente en curso.

En la mayoría de los ensayos clínicos incluidos en la revisión de Tramèr et al se registraron más efectos indeseados en los pacientes que recibieron dronabinol o nabilona que en los de los grupos control, siendo los más frecuentes somnolencia, sequedad de boca, vértigo, alteraciones visuales y disforia. A pesar de ello, en los ensayos clínicos cruzados los pacientes manifestaron preferencia por los cannabinoides para ciclos posteriores de quimioterapia. Los autores señalan que determinados efectos indeseados, como la sedación y la euforia, podrían considerarse más bien potencialmente beneficiosos en el contexto, por lo común angustioso, del paciente oncológico. Sin embargo, otros efectos indeseados más molestos, como el vértigo, la disforia, la depresión, las alucinaciones, la paranoia y la hipotensión, también fueron más frecuentes en el grupo tratado con canna-

binoides, y aunque menos frecuentes que los anteriormente comentados, podrían limitar su uso en estos pacientes⁸³. Los cannabinoides podrían constituir una opción terapéutica, como tratamiento adyuvante, en el 10-30% de los pacientes que presentan vómitos agudos y en el 50% de los que padecen náuseas a pesar del tratamiento con inhibidores de la serotonina⁸⁴. También podrían ser útiles en determinados grupos de pacientes oncológicos que reciben quimioterapia moderadamente emetógena y tienen factores de riesgo que les predisponen a padecer estos efectos indeseados, como son las mujeres con cáncer de mama, en las que la efectividad de los inhibidores de la serotonina no ha sido superior a la de otros antieméticos^{85,86}. También se ha señalado que podrían ser eficaces en el tratamiento de las náuseas y vómitos anticipatorios. La sedación y la euforia podrían limitar su uso, aunque es preciso tener en cuenta que en el contexto del paciente oncológico se debería valorar la relación beneficio-riesgo de manera individualizada y relativizar algunos de estos efectos adversos. No obstante, hacen falta ensayos clínicos controlados que confirmen estas hipótesis.

Otras indicaciones

Los resultados de 3 ensayos clínicos en un total de 204 pacientes con sida⁸⁷⁻⁸⁹ y uno en 469 pacientes con cáncer terminal y síndrome de anorexia-caquexia⁹⁰ indicarían que el dronabinol es superior a placebo pero no al megestrol para aumentar el apetito y mantener el peso. La combinación de progestágenos y dronabinol no parece tener efecto terapéutico aditivo. El principal inconveniente del megestrol son los episodios trombóticos y la impotencia. Actualmente hay en curso un ensayo en fase III para comparar la eficacia de un extracto de *Cannabis* y 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 analgésico⁹¹. Para poder utilizar el THC en el tratamiento del glaucoma se están desarrollando formulaciones farmacéuticas de aplicación local, que produzcan un efecto mantenido. Resultados preliminares indican que la aplicación tópica de un agonista cannabinoide sintético (Win-55212-2) puede constituir una contribución terapéutica relevante en el tratamiento del glaucoma en pacientes que no responden a otros tratamientos⁹². No obstante, son necesarios estudios con un número suficiente de pacientes y de larga duración que confirmen estas hipótesis.

De momento, la utilidad de los cannabinoides en el tratamiento sintomático de las alteraciones del movimiento como la epilepsia, la corea de Huntington y los síntomas de la enfermedad de Parkinson no está clara⁴³. Estudios preliminares apuntan que los cannabinoides podrían tener un lugar en el tratamiento de las discinesias secundarias al uso de fármacos dopaminérgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson⁹³, y que mejorarían los tics del síndrome de Gilles de la Tourette⁹⁴.

El *Cannabis* fumado o administrado en aerosol tendría un efecto broncodilatador en pacientes asmáticos, similar al del salbutamol⁹. Actualmente se están desarrollando derivados cannabinoides más hidrosolubles para favorecer su administración en aerosol⁹⁵. Esta vía de administración evitaría los efectos perjudiciales del humo o los posibles efectos irritativos de los disolventes del THC (etanol) utilizados hasta ahora⁹⁶. La experiencia registrada en pacientes sin grupo control indica que el THC podría ofrecer algún efecto beneficioso en el prurito por colestasis⁹⁷ así como en la migraña^{3,4}. Son necesarios ensayos clínicos que diluciden su utilidad en estas indicaciones.

Actualmente hay en curso ensayos clínicos en fase II en los que se está explorando el papel de los extractos estandarizados de *Cannabis* en el tratamiento sintomático de la artritis reumatoidea y enfermedades inflamatorias intestinales^{54,98}.

El futuro de los cannabinoides

Además de las investigaciones en curso reseñadas hasta ahora, los cannabinoides se están evaluando como neuroprotectores y agentes antitumorales.

Los cannabinoides como neuroprotectores

El THC, el CBD y el dexamabinol (un cannabinoide sintético sin efecto psicoactivo) tienen efecto antioxidante y bloquean el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) en modelos animales *in vitro* de neurotoxicidad⁹⁹ y se están investigando en el traumatismo craneoencefálico y en el ictus. El bloqueo del receptor NMDA reduce el área de penumbra de las lesiones por isquemia cerebral y traumatismo craneoencefálico, porque inhibe la entrada de Ca⁺ al interior de la célula. El CBD ha mostrado buena tolerabilidad en estudios en fase I en voluntarios sanos y no tiene efecto psicoactivo¹⁰⁰, pero no hay ensayos clínicos publicados en los que se haya evaluado su eficacia como neuroprotector. Con dexamabinol hay en curso ensayos clínicos en fases II y III en diversos países europeos, con resultados preliminares positivos¹⁰¹.

Los cannabinoides como antitumorales

Diversos cannabinoides naturales y sintéticos han mostrado efecto antitumoral en estudios *in vitro* en cultivos de células de origen glial y neuronal¹⁰², y en estudios *in vivo* en ratas a las que se habían inducido gliomas cerebrales¹⁰³. También se ha visto que el efecto citostático de los cannabinoides se limita a las células tumorales. La viabilidad de las células nerviosas sanas no resulta alterada.¹⁰⁰ El mecanismo antitumoral de los cannabinoides está relacionado con la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis¹⁰⁴.

En el hospital de La Laguna (Tenerife) se está realizando un ensayo clínico en fase I/II con 5 pacientes con glioblastomas multiformes de gran tamaño y esperanza de vida inferior a 6 meses, para evaluar si el THC administrado intracranialmente durante 2 meses mediante un catéter central con reservorio subcutáneo, mejora la calidad de vida y reduce el tamaño del tumor en estos pacientes¹⁰⁴.

Desarrollo de nuevas vías de administración y tratamientos farmacológicos

Nuevas vías de administración

La cantidad de THC que se absorbe y la velocidad de absorción dependen de la vía de administración. Por inhalación de humo (en cigarrillos, pipas de agua o vaporizadores), la absorción es rápida y la cantidad absorbida depende de la manera como se fume (profundidad de las inspiraciones y duración de la retención del humo en los pulmones); los efectos se inician en pocos minutos y son completos antes de media hora. Por vía oral, la biodisponibilidad del THC es de un 10-25%, debido a que es destruido parcialmente por el jugo gástrico y a que está sometido a metabolización hepática de primer paso; los efectos se inician entre 30 min y 2 h después de su ingestión y duran de 2 a 6 h. Las concentraciones plasmáticas de THC que se alcanzan tras la administración por vía oral pueden resultar modificadas por la presencia de alimentos, sobre todo lípidos, los cuales aumentarían su biodisponibilidad¹⁰⁵.

Por vía rectal el THC se ha administrado en forma de hemisuccinato¹⁰⁶. El hemisuccinato se hidroliza gradualmente a THC y permite intervalos de administración de 24 h¹⁰⁷. Se ha planteado que sería una buena vía de administración para pacientes con náuseas y vómitos secundarios al tratamiento citostático pero, que nosotros sepamos, no hay ensayos clínicos en esta indicación que lo confirmen. A pesar de que los parches de *Cannabis* y THC están patentados¹⁰⁸, tampoco disponemos de ensayos clínicos que hayan evaluado su eficacia. Por vía sublingual se ha administrado en forma de aerosol y de comprimidos de extractos estandarizados de *Cannabis* con diferentes razones de THC/CBD. La ventaja de los extractos es que contienen una cantidad conocida y constante de distintos cannabinoides además del THC, lo que les puede conferir algún efecto terapéutico adicional⁴⁴.

Las vías de administración inhalada en aerosol, rectal, sublingual o transdérmica asegurarían una absorción completa y rápida que no se consigue por la vía oral y evitarían los efectos perjudiciales del humo propios del *Cannabis* fumado.

Futuros tratamientos farmacológicos

Parte de las investigaciones actuales se centran en desarrollar derivados más potentes (la afinidad del THC por sus receptores es baja), hidrosolubles (para favorecer la administración intravenosa y en aerosol) y selectivos (para evitar los efectos psicoactivos del THC)³³. Por otro lado, los avances recientes en el conocimiento de la bioquímica y la farmacología del sistema cannabinoide incluyen el desarrollo de nuevos fármacos que actúen potenciando o inhibiendo los efectos de los cannabinoides endógenos como, por ejemplo, el inhibidor del transportador de la anandamida o de la enzima que la hidroliza^{42,109}.

También se desarrollan fármacos antagonistas de los receptores cannabinoides. Así, por ejemplo, Sanofi-Synthelabo está desarrollando un antagonista del receptor CB1 (SR 141716A) para el tratamiento de la obesidad¹¹⁰.

Conclusiones

El descubrimiento y el conocimiento de la fisiología del sistema cannabinoide son muy recientes. Los resultados de la creciente investigación básica sobre esta cuestión pronostican varias posibilidades terapéuticas para los fármacos que interactúan con este sistema. Datos de investigación clínica señalan un futuro de los agonistas cannabinoides en el tratamiento de la espasticidad y otros síntomas de la esclerosis múltiple, de las náuseas y vómitos por quimioterápicos antineoplásicos, del dolor y de ciertas alteraciones del movimiento. Para poder utilizar los cannabinoides como analgésicos será necesario revisar en detalle los resultados de los estudios en curso. En cuanto al tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple, los cannabinoides pueden mejorar la sensación subjetiva de rigidez, el dolor y la calidad del sueño. Por otro lado, para establecer su lugar en el tratamiento de las náuseas y los vómitos secundarios a quimioterápicos antineoplásicos son necesarios nuevos ensayos clínicos que evalúen su eficacia añadidos al tratamiento actualmente de referencia (inhibidores de la serotonina) en pacientes resistentes. En cuanto a las alteraciones del movimiento, podrían mejorar los tics del síndrome de Gilles de la Tourette.

La investigación realizada en los últimos años ha permitido conocer mejor el mecanismo de acción de estos fármacos, perfilar sus indicaciones clínicas potenciales y explorar su posible efecto terapéutico en modelos experimentales y en

el ser humano. En un futuro próximo se debería disponer de respuestas a las cuestiones que hasta el momento han eternizado el debate sobre el uso terapéutico de los cannabinoides, un debate que no es sólo médico, sino también ideológico, político y económico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mechoulam R. The pharmacology of Cannabis sativa. En: Mechoulam R, editor. Cannabinoids as therapeutic agents. CRC Press: Boca Raton, 1986; p. 1-19.
- Aquatias S, Arditti J, Bailly I, Biecheler MB, Bouaboula M, Coquis J, et al. Cannabis. Quels effets sur le comportement et la santé. Expertise collective INSERM. Paris: INSERM, 2001.
- The United Kingdom Parliament House of Lords. Science and Technology. Ninth report on therapeutic uses of cannabis [formato electrónico] 1998 [consultado 03/06/2003]. Disponible en: <http://www.parliament.the-stationery-office.co.uk/pa/ld199798/ldselect/ldstech/151/15101.htm>
- Institute of Medicine. Marijuana and medicine [formato electrónico] 1999; 196(196) [consultado 03/06/2003]. Disponible en: <http://www.bob.nap.edu/books/0309071550/html>
- Anónimo. GW Pharma looks for cannabis partner. Scrip 2003;2818:8.
- Institute For Clinical Research [formato electrónico] 2003;1(1) [consultado 22/12/2003]. Disponible en: <http://www.ikf-berlin.de>
- Butlletí Oficial del Parlament de Catalunya. Resolució 1721/VI del Parlament de Catalunya, 17 de marzo de 2003.
- Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. Lancet Neurol 2003;2:291-8.
- Williamson EM, Evans F. Cannabinoids in clinical practice. Drugs 2000;60:1303-14.
- Ozyurt E, Graham DI, Woodruff GN, McCulloch J. Protective effect of the glutamate antagonist, MK-801 in focal cerebral ischemia in the cat. J Cereb Blood Flow Metab 1988;8:138-43.
- Costa B, Conti S, Giagnoni G, Colleoni M. The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol as anti-inflammatory drug in animal model in acute inflammation. Program and abstracts of the 12th Annual Symposium on the Cannabinoids [formato electrónico] 2002;165(44) [consultado 06-05-03]. Disponible en: <http://www.cannabinoidsociety.org/>
- Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andrakos E, Mechoulam, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritis therapeutic in murine collagen-induced arthritis. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:9561-6.
- Massi P, Vaccani A, Sacerdote P, Parolano D. Effects of cannabidiol, a non psychoactive constituent of marijuana, on immune system. Program and abstracts of the 12th Annual Symposium on the Cannabinoids [formato electrónico] 2002;165(43) [consultado 06/05/2003]. Disponible en: <http://www.cannabinoidsociety.org/>
- Parker AL, Mechoulam R, Schlievert C. Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis and its synthetic dimethylheptyl homolog suppress nausea in an experimental model with rats. Neuroreport 2002;13:567-70.
- Onaivi ES, Green MR, Martin BR. Pharmacological characterization of cannabinoids in the elevated plus maze. J Pharmacol Exp Ther 1990;253:1002-9.
- Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. Psychopharmacology 1982;76:245-50.
- Karler R, Turkkanis SA. The cannabinoids as potential antiepileptics. J Clin Pharmacol 1981;21:437S-48S.
- Grotenhermen F. Efectos del cannabis y de los cannabinoides. En: Grotenhermen F, Russo E, Navarrete R, editores. Cannabis y cannabinoides. Farmacología, toxicología y potencial terapéutico. 1.ª ed. Sevilla: Castellarte, 2003; p. 89-90.
- Bovasso GB. Cannabis abuse as risk factor for depressive symptoms. Am J Psychiatry 2001;158:2033-7.
- Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. BMJ 2002;325:1195-8.
- Pope HGJ, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. Arch Gen Psychiatry 2001;58:909-15.
- Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. JAMA 2002;287:1123-31.
- Grant I, González R, Carey C, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. J Int Neuropsychol Soc 2003;9:679-89.
- Pope HG. Cannabis, cognition and residual confounding. JAMA 2002; 287:1172-4.
- Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, De Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. Am J Epidemiol 2002;156:319-27.
- Pertwee RG. Pharmacology of CB1 and CB2 receptors. Pharmacol Ther 1997;74:129-80.
- Fernández-Ruiz JJ, Berrendero F, Hernández ML, Ramos JA. The endogenous cannabinoid system and brain development. Trends Neurosci 2000;23:14-20.
- Mechoulam R, Ben Shabat S, Hanus L, Fride E, Vogel Z, Bayewitch M, et al. Endogenous cannabinoid ligands-chemical and biological studies. J Lipid Mediat Cell Signal 1996;14:45-9.
- 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;98:3662-5.
- Giuffrida A. Mechanisms of endocannabinoid inactivation: biochemistry and pharmacology. J Pharmacol Exp Ther 2001;298:7-14.
- Ramos Atance JA, Fernández Ruiz J. Cannabinoides: propiedades químicas y aspectos metabólicos. Adicciones 2000;12(Supl 2):41-56.
- Díaz-Laviada I. Mecanismos de transducción de señales. Guía básica sobre los cannabinoides. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides [formato electrónico] 2002;159(4) [consultado 04/06/03]. Disponible en: www.ucm.es/info/seic-web.
- Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. Prog Neurobiol 2001; 63:569-611.
- Watanabe K, Kayano Y, Matsunaga T, Yamamoto I, Yoshimura H. Inhibition of anandamide amidase activity in mouse brain microsomes by cannabinoids. Biol Pharm Bull 1996;19:1109-11.
- Porter AC, Felder CC. The endocannabinoid nervous system. Unique opportunities for therapeutic intervention. Pharmacol Ther 2001;90:45-60.
- Berdyshev EV. Cannabinoid receptors and the regulation of immune response. Chem Phys Lipids 2000;108:169-90.
- Kunos G, Jaraí Z, Batkai S, Goparaju SK, Ishac EJ, Liu J, et al. Endocannabinoids as cardiovascular modulators. Chem Phys Lipids 2000;108:159-68.
- Paria BC, Dey SK. Ligand-receptor signalling with endocannabinoids in preimplantation embryo development and implantation. Chem Phys Lipids 2000;108:211-20.
- Marsicano G, Goodenough S, Monory K, Hermann H, Eder M, Cannich A, et al. CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. Science. 2003;302:84-8.
- Wagner JA, Varga K, Kunos G. Cardiovascular actions of cannabinoids and their generation during shock. J Mol Med 1998;76:824-36.
- Macarrone M, Valensisi H, Bari M, Lazzarin N, Romanini C, Finazzi-Agró A. Relation between decreased anandamide hydrolase concentrations in human lymphocytes and miscarriage. Lancet 2000;355:1326-9.
- Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Rodríguez de Fonseca F. The endocannabinoid system as target for therapeutic drugs. Trends Pharmacol Sci 2000;21:218-24.
- Duran M, Laporte JR, Capellà D. Ús terapèutic del cannabis i els seus derivats 2003. Barcelona: Informe preparado por la Fundació Institut Català de Farmacologia para el Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya, 2003.
- GW Pharmaceuticals. GW announces positive results from each of four phase three clinical trials [en formato electrónico] [consultado 03/11/2003]. Disponible en: http://www.gwpharma.com/news_pres_05_nov_02.html
- 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.
- Kehl LJ, Hamamoto DT, Wacnik PW, Croft DL, Norsted BD, Wilcox GL, et al. A cannabinoid agonist differentially attenuates deep tissue hyperalgesia in animal models of cancer and inflammatory muscle pain. Pain 2003;103:175-86.
- Lim G, Sung B, Ji RR, Mao J. Upregulation of spinal cannabinoid-1-receptors following nerve injury enhances the effects of Win 55,212-2 on neuropathic pain behaviors in rats. Pain 2003;105:275-283.
- Rice ASC. Cannabinoids and pain. Curr Opin Investig Drugs 2001;2:399-414.
- Malan TP, Ibrahim MM, Deng H, Liu Q, Mata HP, Vanderah T, et al. CB2 cannabinoid receptor-mediated peripheral antinociception. Pain 2001;93:239-45.
- Maldonado R, Valverde O. Participation of the opioid system in cannabinoid-induced antiception and emotional-live responses. Eur Neuropsychopharmacol 2003;13:401-10.
- Yesilyurt O, Dogrul A, Gul H, Seyrek M, Kusmez O, Ozkan Y, et al. Topical cannabinoid enhances topical morphine antinociception. Pain 2003;105:303-8.
- Lynch ME, Clark AJ. Cannabis reduces opioid dose in the treatment of chronic non-cancer pain. J Pain Symptom Manage 2003;25:496-8.
- 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.
- GW Pharmaceuticals. Research and development [en formato electrónico] [consultado 09/11/2003]. Disponible en: www.gwpharm.com/corp_glan-phas-3.html
- 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 15/09/03]. Disponible en: <http://www.cannabimed.org/Meeting/cologne2003/reader.pdf>
- Notcutt W, Prince M, Chapman G. Clinical experience with nabilone for chronic pain. Pharmaceut Sci 1997;3:551-5.

57. 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; 58:938.
58. Notcutt W, Prince M, Sansom C, Simmons S, Phillips C. Medicinal cannabis extract in chronic pain: overall results of 29 «N of 1» studies (CBME-1). Proceedings of Symposium on the Cannabinoids [en formato electrónico] 2002 [consultado 8/09/03]: Disponible en: <http://www.cannabinoidsociety.org/>
59. 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.
60. Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in multiple sclerosis model. *Nature* 2000;404:84-7.
61. Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Makriyannis A, et al. Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J* 2001;15:300-1.
62. Prynne G, Hankey D, Ahmed Z, Baker D. Cannabinoid treatment and CB1 receptor involvement in inflammatory disease in the CNS. Program and abstracts of the 12th Annual Symposium on the Cannabinoids [formato electrónico] 2002;165(50) [consultado 06/05/2003]. Disponible en: <http://www.cannabinoidsociety.org/>
63. Achiron A, Miron S, Lavi V, Margalit R, Biegon A. Dexamibinol (HU-211) effect on experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for the treatment of acute relapses of multiple sclerosis. *J Neurol* 2000;235:26-31.
64. Arevalo-Martín A, Vela JM, Molina-Holgado E, Borrell J, Guaza C. Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis. *J Neurosci* 2003;23:2511-6.
65. Martin RS, Luong LA, Welsh NJ, Eglen RM, Martin GR, MacLennan SJ. Effects of cannabinoid receptor agonists on neuronally-evoked contractions of urinary bladder tissues isolated from rat, mouse, pig, dog, monkey and human. *Br J Pharmacol* 2000;129:707-15.
66. Di Marzo V. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci* 1998;21:521-8.
67. Petro JD, Ellenberger CJr. Treatment of human spasticity with delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 1981;21(8-9 Suppl):413-6.
68. Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Ellison GW, Myers LW. Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1987;7:39-50.
69. Martyn CN, Illis LS, Thom J. Nabilone in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet* 1995;345:579.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Clifford DB. Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1983;13:669-71.
76. 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.
77. 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 Psych* 2002;72:139.
78. Shakespeare DT, Young CA, Boggild M. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000.
79. Van Sickle MD, Oland LD, Ho W, Hillard CJ, Mackie K, Davison JS, et al. Cannabinoids inhibit emesis through CB1 receptors in the brainstem of the ferret. *Gastroenterology* 2001;121:767-74.
80. Pertwee R, Fernando S, Nash J, Coutts A. Further evidence for the presence of cannabinoid CB1 receptors in guinea-pig small intestine. *Br J Pharmacol* 1996;118:2199-205.
81. Shook J, Burks T. Psychoactive cannabinoids reduce gastrointestinal propulsion and motility in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;249:444-9.
82. Fan P. Cannabinoid agonists inhibit the activation of 5-HT₂ receptors in rat nodose ganglion neurons. *J Neurophysiol* 1995;73:907-10.
83. 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.
84. Morrow GR, Hickok JT, Rosenthal SN. Progress in reducing nausea and emesis. *Cancer* 1995;76:343-57.
85. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, Stern RM. Nausea and vomiting remain a significant clinical problem: trends over time in controlling chemotherapy-induced nausea and vomiting in 1413 patients treated in community clinical practices. *J Pain Symptom Manag* 2000;20:113-21.
86. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, Stern RM, Yang B, Flynn PJ, et al. Use of 5-HT₃ receptor antagonists to prevent nausea and emesis caused by chemotherapy for patients with breast carcinoma in community practice settings. *Cancer* 1999;86:64-71.
87. 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 Manag* 1995;10:89-97.
88. 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.
89. 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.
90. Jatoti 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.
91. 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 10/10/2003]: Disponible en: <http://www.ac-med.org/spanish/nav/home-conference.htm>
92. 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.
93. Sieradzan KA, Fox SH, Mill M, Dick JPR, Crossman AR, Brochie JM. Cannabinoids reduced levodopa induced dyskinesia in Parkinson's disease. A pilot study. *Neurology* 2001;57:2108-11.
94. Muller-Vahl KR, Koblenz A, Jobges M, Kolbe H, Emrich HM, Schneider U. Influence of treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta9-THC) on neuropsychological performance. *Pharmacopsychiatry* 2001;34:19-24.
95. Pertwee RG, Gibson TM, Stevenson LA, Ross RA, Banner WK, Saha B, et al. O-1057, a potent water-soluble cannabinoid receptor agonist with antinociceptive properties. *Br J Pharmacol* 2000;129:1577-84.
96. Wilson DM, Peart J, Martin BR, Bridgen DT, Byron PR, Lichtman AH. Physicochemical and pharmacological characterization of a Delta(9)-THC aerosol generated by a metered dose inhaler. *Drug Alcohol Depend* 2002;67:259-67.
97. Neff GW, O'Brien CB, Reddy KR, Bergasa NV, Regev A, Molina E, et al. Preliminary observation with dronabinol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2117-9.
98. Anónimo. GW Pharma to begin phase III cannabis trials. *Scrip* 2000; 2634: 6.
99. Mechoulam R, Panikashvili D, Shohami E. Cannabinoids and brain injury: therapeutic implications. *Trends Molec Med* 2002;8:58-61.
100. Davalos A, Castillo J, Serena J, Noya M. Duration of glutamate release after acute ischaemic stroke. *Stroke* 1997;28:708-10.
101. Knoller N, Levi L, Shoshan I, Reichenthal E, Razon N, Rappaport ZH, et al. Dexamibinol (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.
102. Sánchez C, Galve-Roperh I, Cánova C, Brachet P, Guzmán M. Delta 9-tetrahydrocannabinol induces apoptosis in C6 glioma cells. *FEBS Lett* 1998;436:6-10.
103. Galve-Roperh I, Sánchez C, Cortés ML, Del Pulgar TG, Izquierdo M, Guzmán M. Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med* 2000;6:313-9.
104. Guzmán M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2003;3:745-55.
105. Crotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:327-60.
106. Mattes RD, Shaw LM, Edling-Owens J, Engelman K, Elsohly MA. Bypassing the first-pass effect for the therapeutic use of cannabinoids. *Pharmacol Biochem Behav* 1993;44:745-7.
107. Brenneisen R, Egli A, Elsohly MA, Henn V, Spiess Y. The effect of orally and rectally administered delta-9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34:446-52.
108. Estados Unidos: patentado un parche de cannabinoides. Boletín de la International Association for Cannabis as Medicine [boletín electrónico] 2000;51(2) [consultado 25/07/2003]. Disponible en: http://www.cannabis-med.org/spanish/download/IACM_Bull_es2000.txt
109. Gurwitz D, Weizman A. Fatty acid amide hydrolase inhibitors and the marijuana debate. *Lancet* 2001;358:1548.
110. Antagonista de los receptores cannabinoides para la obesidad. Boletín de la International Association for Cannabis as Medicine [boletín electrónico] 2000;1(2) [consultado 25/11/2003]: Disponible en: http://www.cannabis-med.org/spanish/download/IACM_Bull_es2000.txt