

EGUZKILORE

Número 19.
San Sebastián
Diciembre 2005
139 - 149

USO TERAPÉUTICO DE LOS CANNABINOIDES

Marta DURÁN

*Farmacóloga clínica
Instituto Catalán de Farmacología del
Hospital Vall d'Hebrón
Universidad Autónoma de Barcelona*

Resumen: Se revisan las pruebas clínicas disponibles de las indicaciones más evaluadas del uso de los cannabinoides. Igualmente, se explican los ensayos sobre las nuevas vías de administración de esta sustancia, para evitar los efectos perjudiciales del humo sobre los pulmones, puesto que los efectos adversos del cannabis dependen, sobre todo, de la vía de administración y la duración de la exposición.

Palabras clave: Drogas, cannabinoides, marihuana, uso terapéutico del cannabis.

Laburpena: Kannabinoideek gaur egun dituzten indikazio ebaluatuenen froga klinikoak aztertzen dira. Era berean bide berriak azaltzen dira biriken gaineko kearen efektu kaltegarriak sahiesteko asmoz zeren eta kannabisaren kontrako efektuak administrazio bidearen arabera dira eta erabileraren iraupenaren arabera.

Gako Hitzak: Drogak, kannabinoideak, marihuana, kannabisaren erabilera terapeutikoa.

Summary: This contribution revises the clinical evidence on the most evaluated indications related to the use of cannabinoids. At the same time the article refers to the essays on the new ways of administration of this substance in order to avoid the harmful effect of smoke in lungs, as the negative effects of cannabis are mainly dependent of the way of administration and the length of exposition.

Key words: Drugs, cannabinoids, marijuana, therapeutic use of cannabis.

Résumé: On examine les essais cliniques disponibles des indications les plus évaluées des usages des cannabinoides. De même, on explique les essais sur les nouvelles voies d'administration de cette substance, pour éviter les effets nocifs de la fumée sur les poumons, puisque les effets défavorables du cannabis dépendent, surtout, de la voie d'administration et de la durée de l'exposition.

Mots clef: Drogues, cannabinoides, marijuana, utilisation thérapeutique du cannabis.

INTRODUCCIÓN

La planta del cannabis (*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 cannabinoides (componentes activos de la planta *cannabis sativa*) y moléculas endógenas que se unen a ellos (endocannabinoides) 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 cannabinoides evaluados en clínica son suficientes para aprobar el uso compasivo y regulado del cannabis en pacientes concretos. Entre los del último grupo se encuentra el *Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya* que ha apostado en marcha recientemente un proyecto piloto de uso compasivo de un extracto de cannabis (Sativex®) de dispensación intrahospitalaria en seis hospitales en el ámbito de Barcelona para pacientes concretos.

En este capítulo se revisan las pruebas clínicas disponibles de las indicaciones más evaluadas del uso de los cannabinoides: el dolor, la espasticidad y otros síntomas de la esclerosis múltiple (EM), las náuseas y los vómitos inducidos por citostáticos y el síndrome de anorexia caquèxia de los pacientes con sida o cáncer terminal. El contenido de este artículo es un resumen del Informe técnico realizado por la Fundación *Institut Català de Farmacologia* a petición del *Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya*², partes del cual han sido publicadas en otras revistas médicas y boletines^{1,3,4}.

USO TERAPÉUTICO DEL LOS CANNABINOIDES

Generalidades

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 dicho sistema así como fármacos sintéticos agonistas y antagonistas de los receptores cannabinoides¹. Sin embargo, la investigación clínica disponible actualmente sobre la eficacia de los cannabinoides se han realizado con medicamentos derivados directamente de la planta *Cannabis sativa*.

La planta *Cannabis sativa* contiene más de 400 sustancias, de las cuales 61 tienen estructura de cannabinoide, similar a la de su principio activo más importante, el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC)¹. El THC es responsable de la mayoría de las acciones psicoactivas y efectos terapéuticos atribuidos al cannabis, como los efectos antiemético, analgésico, sedante y estimulante del apetito. El cannabidiol (CBD) es un cannabinoide no psicoactivo que actúa por un mecanismo diferente al del THC y comparte algunos de sus efectos terapéuticos¹. Los resultados recientes de estudios en animales de experimentación sugieren que la administración conjunta de los diferentes cannabinoides de la planta potenciaría algunos de los efectos terapéuticos del THC como el antinauseoso, antiemético analgésico y antiinflamatorio¹. En base a estos argumentos

la investigación clínica tiende a basarse en extractos de cannabis con un contenido conocido y estandarizado de principios activos, así como en el desarrollo de nuevas vías de administración como la sublingual, transdérmica, inhalada, en aerosol o rectal para evitar los efectos perjudiciales del humo sobre los pulmones y mejorar la baja biodisponibilidad de la administración de los cannabinoides por vía oral^{1,5}.

Actualmente disponemos en el mercado farmacéutico de dos cannabinoides y un extracto de cannabis comercializados para uso terapéutico: el dronabinol o THC disuelto en aceite de sésamo (Marinol[®], Elevat[®]) y la nabilona (Nabilone[®]), un análogo del THC¹. Ambos están aprobados en diversos países para el tratamiento de las náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia antineoplásica que no responde a los tratamientos habituales y el dronabinol también lo está para los pacientes con SIDA y síndrome de anorexia caquexia. El Sativex[®] es un extracto estandarizado de cannabis que se administra por vía sublingual en forma de spray (cada pulverización (100µl) contiene 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD y un 50% de otros cannabinoides) aprobado recientemente en Canadá para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con esclerosis múltiple⁶.

Dolor

La eficacia analgésica de los cannabinoides ha sido evaluada en el tratamiento del dolor oncológico^{7,8}, neuropático⁹, postoperatorio¹ y en la artritis reumatoide¹⁰.

Dolor oncológico

La eficacia analgésica de los cannabinoides en el tratamiento del dolor oncológico se basa en el resultado de cinco ensayos clínicos en un total de 235 pacientes^{7,8}.

En 36 pacientes con dolor oncológico el THC administrado a dosis de 10-20 mg por vía oral mostró una eficacia analgésica superior a la de placebo y similar a la de 60-120 mg de codeína. La dosis de THC de 20 mg se acompañó de efectos indeseados neuropsiquiátricos limitantes de la dosis⁷. El NIB, un análogo nitrogenado del THC, (4 mg) administrado por vía oral mostró una eficacia analgésica superior a la de 50 mg de secobarbital en 15 pacientes oncológicos e igual a la de 50 mg de codeína en 30 pacientes con diferentes neoplasias⁷. En 37 pacientes con dolor oncológico la administración de 4 mg de benzopiranooperidina, un análogo sintético del THC, por vía oral mostró una eficacia analgésica inferior a la de placebo⁷.

En 177 pacientes con dolor oncológico severo de origen neoplásico resistente a tratamiento con opioides, el Sativex administrado por vía sublingual añadido al tratamiento analgésico habitual mostró una eficacia superior a THC administrado por la misma vía y a Placebo. Un 40% de los pacientes incluidos en el grupo tratado con Sativex mostró una mejoría del dolor de más del 30% según una escala analógica visual. Los efectos indeseados fueron leves y bien tolerados⁸.

Dolor neuropático

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 médula espinal en ratas¹. Otros cannabinoides más hidrosolubles que el THC, como el O-1057 y el ácido ajulémico o CT-3, algunos agonistas cannabinoides sintéticos y ciertos endocannabinoides, también han mostrado estos efectos¹.

El uso de cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático se basa en los resultados de seis pequeños ensayos clínicos en un total de 194 pacientes los cuales se ha evaluado la eficacia de diferentes cannabinoides administrados por vía oral o sublingual en pacientes con dolor neuropático secundario a esclerosis múltiple (EM), lesiones medulares, lesión del plexo braquial, ciática por cirugía espinal, neuralgia del trigémino y algias faciales, entre otros tipos de dolor neuropático⁹.

En un ensayo clínico de un paciente (n=1) un hombre de 28 años con dolor neuropático y secundario a un ependimoma en la médula espinal recibió de manera aleatorizada tandas de tratamiento de 50 mg de codeína, 5 mg de THC o placebo por vía oral, añadidos a su tratamiento habitual, durante 5 meses. El THC (5 mg) mostró una eficacia analgésica similar a la de la codeína (50 mg) y superior a la de placebo. El THC mejoró la espasticidad⁹.

El THC y un extracto de cannabis con diferentes proporciones de THC y CBD ambos administrados en forma de *spray* sublingual y añadidos al tratamiento analgésico de base, mostraron una eficacia analgésica y en la mejoría de la calidad del sueño superior a placebo en dos ensayos clínicos con un total de 82 pacientes con dolor secundario a lesión del plexo braquial, lumbalgia, ciática post-quirúrgica y dolor secundario a EM⁹.

En dos ensayos clínicos en un total de 90 pacientes tanto el THC administrado por vía oral como un extracto de cannabis con diferentes proporciones de THC y CBD administrados en forma de *spray* sublingual (Sativex[®]) mostraron una eficacia analgésica superior a placebo en el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con EM⁹. Sobre al base de estos resultados se ha aprobado en Canadá el Sativex[®] para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con EM. Actualmente, la empresa británica que produce este producto tiene diversos estudios en curso para evaluar la eficacia de Sativex[®] en el tratamiento de la neuropatía diabética y otros tipos de dolor neuropático periférico⁹.

El CT-3 o ácido ajulémico, un análogo sintético de un metabolito del THC sin efectos psicoactivos, se ha mostrado eficaz en 21 pacientes con varios tipos de dolor neuropático crónico⁹.

Dolor postoperatorio

Las pruebas clínicas disponibles sobre el tratamiento del dolor agudo se basan en el resultado de dos ensayos clínicos en fase II de búsqueda de dosis, en el cual el levonantradol (un cannabinoide sintético administrable por vía intramuscular) mostró una eficacia analgésica superior a placebo en pacientes con traumatismo y dolor postoperatorio¹ y un tercer estudio en el cual una dosis única de 5mg de THC administrado por vía oral a las 48 horas de una intervención quirúrgica no se mostró eficaz¹¹. Por otro lado, 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, un extracto de cannabis, y paracetamol en dosis única, administrados por vía oral una hora 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 indeseados¹.

Dolor en la artritis reumatoide

Recientemente se ha finalizado un pequeño ensayo clínico con 56 pacientes realizado en la Universidad de Bath en el Reino Unido, en cual el Sativex® administrado por vía sublingual mostró una eficacia analgésica superior a placebo según escalas cuantitativas de 10 puntos (mejoría de 1 a 2 puntos del grupo tratado con Sativex® comparado con 0,2 a 1 punto respecto placebo). También se observó mejoría en calidad de sueño y en la supresión de la actividad de la enfermedad⁶.

Sobre la base de los resultados de investigación básica y clínica y teniendo en cuenta las limitaciones de las alternativas terapéuticas existentes, se ha propuesto que el dolor crónico sobre todo oncológico y neuropático, serían tipos de dolor susceptibles de tratamiento con cannabinoides¹. No obstante, hacen falta estudios con un número superior de pacientes y a más largo plazo para definir el posible lugar en terapéutica de estos compuestos como analgésicos.

ESPASTICIDAD ASOCIADA A ESCLEROSIS MÚLTIPLE

En modelos animales de enfermedades neurológicas autoinmunes como la esclerosis múltiple (EM), tanto el THC como algunos cannabinoides sintéticos y endógenos han mostrado efecto antiespástico y sobre el control del temblor¹. Por otro lado, se ha sugerido que podrían tener algún efecto beneficioso tanto sobre la progresión de la enfermedad¹ como en la remielinización y reducción de la actividad inflamatoria de la médula espinal¹. También han mostrado efectos beneficiosos sobre la hiperreactividad de la vejiga urinaria en estudios experimentales *in vivo*¹.

Aunque el mecanismo de acción antiespástico del cannabis y sus derivados no se conoce con exactitud, estos estudios sugieren que estaría parcialmente mediado por el sistema cannabinoide. No obstante, no se conoce 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 ha sido observado en modelos animales de enfermedad de Parkinson¹².

Las pruebas clínicas disponibles sobre la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento sintomático de la espasticidad en pacientes con EM se habían basado hasta hace poco en descripciones anecdóticas de pacientes y en el resultado de algunos ensayos clínicos con ciertas limitaciones metodológicas¹. No obstante, en el año 2003 se publicó el estudio CAMS (*Cannabinoids in Multiple Sclerosis Trial*)¹³ un ensayo clínico comparado con placebo, financiado por el *Medical Research Council* (MRC) del Reino Unido, en el cual tanto la administración de THC como la de un extracto de cannabis, ambos administrados 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. La duración del estudio fue de 15 semanas. El grupo que recibió tratamiento activo refirió también mejoría del dolor, la calidad del sueño y los espasmos musculares. Únicamente los pacientes que recibieron THC mejoraron la movilidad según el test de caminar diez metros. No se apreciaron diferencias frente a placebo en cuanto al temblor, la irritabilidad, la depresión y la astenia.

Recientemente se ha publicado una fase de extensión de 12 meses de duración del estudio CAMS en la cual tanto el THC solo como el extracto de cannabis han mostrado una eficacia superior a placebo según la escala de Ashworth¹⁴. El mismo grupo de investigadores tiene previsto iniciar este año un ensayo clínico de tres años de duración para evaluar la eficacia sobre la progresión de la enfermedad del THC administrado por vía oral en 500 pacientes con EM progresiva¹⁵.

Los resultados del estudio CAMS coinciden con los de otros ensayos clínicos piloto previos que sugieren 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 musculares^{16,17}, el dolor¹⁸ y la mejoría de la calidad del sueño¹⁹.

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 EM¹. En un ensayo controlado con placebo, el cannabis fumado mejoró la sensación subjetiva de temblor en cinco de los ocho pacientes incluidos en el estudio, aunque únicamente en dos de ellos la mejoría fue también objetivada por los investigadores¹. En otro ensayo clínico en 10 pacientes con EM, la mayoría de los participantes manifestaron una sensación de mejoría con cannabis fumado en comparación con placebo, aunque el equilibrio muscular y la postura empeoraron, según la evaluación de los investigadores¹.

Los datos preclínicos y los resultados de los ensayos clínicos publicados sugieren un papel de los cannabinoides en el tratamiento de la espasticidad de la EM en pacientes resistentes a otros tratamientos, que por otro lado, no han mostrado una eficacia clara en esta indicación²⁰.

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 solitario¹. También se han aislado receptores CB1 en el intestino delgado que apuntarían a un posible mecanismo antiemético periférico¹. Otros estudios muestran que los agonistas cannabinoides pueden inhibir la activación del receptor 5-HT₃ en neuronas ganglionares de la rata¹. Los resultados de estos estudios sugieren 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 por Tramèr *et al.*²¹. Dichos autores han realizado una revisión sistemática cuantitativa de 30 ensayos clínicos con 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 (RR 1,28; IC95% 1,08-1,51) y antinauseosa (RR 1,38; IC95% 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 sugerido 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 al tratamiento de referencia, ya que no se han publicado ensayos clínicos comparativos entre ellos, ni 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 sugieren que determinados efectos indeseados como la sedación y la euforia, podrían considerarse más bien como potencialmente beneficiosos en el contexto, habitualmente 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 cannabinoides, aunque menos frecuentes que los anteriormente comentados, y podrían limitar su uso en estos pacientes²¹.

Los cannabinoides podrían constituir una alternativa terapéutica, como tratamiento adyuvante, en el 10-30% de pacientes que presentan vómitos agudos y en el 50% que padecen náuseas a pesar del tratamiento con inhibidores de la serotonina²². 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^{23,24}. También se ha sugerido 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 una manera individualizada y relativizar algunos de estos efectos adversos. No obstante, hace falta nuevos ensayos clínicos controlados que confirmen estas hipótesis.

El mes de enero de 2006 está previsto iniciar un ensayo clínico piloto, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, comparado con placebo para evaluar la eficacia preliminar de una pauta individualizada de Sativex administrado por vía sublingual añadido al tratamiento de referencia para la prevención de náuseas y vómitos tardíos secundarios a la administración de quimioterapia moderadamente emetógena en pacientes que no responden al tratamiento antiemético habitual. La duración del estudio será de un año.

SÍNDROME DE ANOREXIA CAQUEXIA EN PACIENTES CON SIDA

Los resultados de cinco ensayos clínicos con un total de 703 pacientes con SIDA y síndrome de anorexia caquexia sugieren que el dronabinol y la marihuana fumada son superiores a placebo, pero no al megestrol, para aumentar el apetito y mantener el peso¹. La combinación de progestágenos y dronabinol no parece tener efecto terapéutico aditivo¹.

En los ensayos clínicos en los cuales se ha evaluado la eficacia del dronabinol y la marihuana fumada como orexígenos, los pacientes han referido a su vez un alivio de las náuseas, un efecto indeseado frecuente del tratamiento antirretroviral y del estado de ánimo¹. También se han publicado casos anecdóticos de pacientes con SIDA en fase terminal que refieren mejoría de las náuseas secundarias a infecciones gastrointestinales que no respondían a otros antieméticos²⁵. Por otro lado, en un estudio piloto abierto (no controlado con placebo) con 27 pacientes con SIDA que recibían tratamiento antirretroviral, las náuseas se redujeron a la mitad en 23 de los 27 pacientes tratados con THC²⁶.

Lamentablemente hay pocos estudios controlados que hayan conseguido documentar de modo objetivo los beneficios de los cannabinoides como antieméticos en los pacientes con SIDA, aunque al parecer el uso de cannabis por vía inhalada está bastante extendido entre estos pacientes¹.

Los pacientes con SIDA y cáncer se podrían beneficiar de diversos efectos farmacológicos de los cannabinoides, como son el orexígeno, el analgésico, el antiemético y el sedante. Por otro lado, no queda claro si los efectos inmunosupresores del uso crónico de cannabinoides podrían limitar su uso en este grupo de pacientes. Sin embargo, algunas investigaciones sugieren que la marihuana no tiene efectos significativos (buenos o malos) en el sistema inmunitario de las personas que viven con VIH. En un ensayo clínico comparado con placebo en el cual se evaluó el efecto orexígeno de cannabis inhalado y dronabinol en pacientes con SIDA tratados con inhibidores de la proteasa, no se observó alteración de la carga viral en el grupo tratado con cannabinoides¹. Por otra parte, los estudios del Multicenter AIDS Cohort Study que evalúan los resultados de 1.662 personas seropositivas usuarias de drogas psicoactivas (marihuana, cocaína, LDS, etc.) encontraron que ninguna de las drogas estaba vinculada a una mayor tasa de progreso de la enfermedad o de disminución en los recuentos de células TCD4.

OTRAS INDICACIONES

Además de las investigaciones en curso reseñadas hasta ahora, los cannabinoides también se han evaluado en el tratamiento del glaucoma, algunas alteraciones del movimiento, el asma, y como agentes antitumorales¹. Asimismo se están desarrollando fármacos antagonistas de los receptores cannabinoides CB1 (SR 141716A) para el tratamiento de la obesidad²⁷.

Para poder utilizar el THC en el tratamiento del glaucoma se están desarrollando formulaciones farmacéuticas de aplicación local, que consigan un efecto mantenido. Resultados preliminares sugieren 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 tratamientos¹. 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 clara¹. Estudios preliminares sugieren que los cannabinoides podrían tener un lugar en el tratamiento de las discinesias secundarias al uso de fármacos dopaminérgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson, y que mejorarían los tics del síndrome de Gilles de la Tourette¹.

El cannabis fumado o administrado en aerosol tendría un efecto broncodilatador en pacientes asmáticos, similar al del salbutamol¹. Actualmente se están desarrollando derivados cannabinoides más hidrosolubles para favorecer su administración en aerosol²⁸. Esta vía de administración evitaría los efectos perjudiciales del humo o los posibles efectos irritativos de los disolventes del THC (etanol) utilizados hasta ahora¹.

La experiencia registrada en pacientes sin grupo control sugiere que el THC podría ofrecer algún efecto beneficioso en el prurito por coléctasis, así como en la migraña¹. 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 las enfermedades inflamatorias intestinales¹.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos del cannabis dependen sobre todo de la vía de administración y la duración de la exposición. Su toxicidad aguda es baja, dado el amplio margen terapéutico¹. Los efectos euforizante, ansiolítico y a veces sedante del cannabis pueden influir en el potencial terapéutico, ya que en algunas circunstancias pueden ser percibidos como indeseados, y en otros como beneficiosos²¹. 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 disforia¹. Es preciso aclarar si el THC puede participar en interacciones con otros fármacos. Por otro lado hacen falta ensayos clínicos que evalúen indeseados de los efectos de los cannabinoides a largo plazo.

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 sugieren un futuro de los agonistas cannabinoides en el tratamiento de la espasticidad asociada a la EM, de ciertos tipos de dolor, de las náuseas y vómitos por quimioterápicos antineoplásicos y del síndrome de anorexia caquexia de los pacientes sida y cáncer terminal. Los cannabinoides más evaluados han sido el dronabinol, la nabilona y el Sativex®. El uso compasivo de estos compuestos podrían ser una alternativa para el tratamiento sintomático de las citadas

indicaciones en pacientes que no responden a los tratamientos habituales. No obstante, para definir de manera precisa su lugar en terapéutica cabe esperar los resultados de los estudios en curso y disponer de nuevos ensayos clínicos que evalúen su efecto a largo plazo en cada una de las indicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. DURAN M, LAPORTE JR, CAPELLÀ D. Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del Cannabis y el sistema cannabinoide. *Medicina Clínica (Barc)* 2004; 122: 390-8.
2. *Fundació Institut Català de Farmacologia*. DURAN M, LAPORTE JR, CAPELLÀ D. Ús terapèutic del cannabis i els seus derivats 2003. Barcelona: *Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya*, 2003.
3. DURAN M, CAPELLÀ D. *Novetats sobre l'ús terapèutic dels cannabinoïdes*. BIT 2003; 15: 39-42.
4. DURAN M, CAPELLÀ D. Uso terapéutico de los cannabinoïdes En: *Adicciones: Revista de sociodrogalcohol*, ISSN 0214-4840, Vol. 16, N.º. 2, 2004, pags. 143-151.
5. GROTHENHERMEN F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 327-60.
6. Anónimo. First cannabis medicine, Sativex, reaches market. *Scrip* 2005; 3065: 27.
7. CAMPBELL FA, TRÀMER 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.
8. Ciencia: el cannabis es eficaz para el dolor provocado por el cáncer. *Boletín de la IACM* [en línea] 2005 febrero 23 [accedido el día 21 de diciembre de 2005]; 1 (2). URL disponible en: http://www.cannabis-med.org/spanish/download/IACM_Bull_es2000.txt.
9. DURAN M, CAPELLÀ D. Cannabis y cannabinoïdes en le tratamiento del dolor neuropático. *Dolor* 2005; 20: 213-6.
10. Anónimo. Sativex made available in spain, and hopes rise for use in UK. *Scrip* 2005; 3108: 4.
11. 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.
12. DI MARZO, V. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuro-modulatory action. *Trends Neurosci* 1998; 21: 521-8.
13. ZAJICEK J, FOX P, SANDERS H, WRIGHT D, VICKERY J, NUNN A *et al*. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to múltiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled tial. *Lacet* 2003; 362: 1517-26.
14. JP ZAJICEK, H P SANDERS, D E WRIGHT, P J VICKERY, W M INGRAM, S M REILLY, *et al*. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1664-9.
15. Ciencia/Inglaterra: Estudio de tres años de duración para investigar los efectos terapéuticos del THC en la esclerosis múltiple. *Boletín de la IACM* [en línea] 2005 Mayo 31 [accedido el día 21 de diciembre de 2005]; 1 (2). URL disponible en: http://www.cannabis-med.org/spanish/download/IACM_Bull_es2000.txt.

16. VANEY C, HEINZEL-GUTENBRUNNER M, JOBIN P, TSCHOPP F, GATTLEN B *et al.* Schnelle M, Reif M. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult Scler* 2004; 10: 417-24.
17. WADE DT, MAKELA P, ROBSON P, HOUSE H, BATEMAN C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler* 2004; 10: 434-41.
18. 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.
19. 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.
20. SHAKESPEARE DT, YOUNG CA, BOGGILD M. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000.
21. 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.
22. MORROW GR, HICKOK JT, ROSENTHAL SN. Progress in reducing nausea and emesis. *Cancer* 1995; 76: 343-57.
23. 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 Manage* 2000; 20: 113-21.
24. 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.
25. FYNNJ, HANIF N. Nabilone for the management of intractable nausea and vomiting in terminally stage AIDS. *J Palliat Care* 8, 46-47 (1992).
26. Anónimo. El THC reduce las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia del VIH. [en línea] 2000 octubre 29 [accedido el día 30 d'octubre de 2001],1 (2). URL disponible en: http://www.cannabis-med.org/spanish/download/IACM_Bull_es2000.txt.
27. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-97.
28. 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.

