

Uso terapéutico del cannabis: otras indicaciones

Además del efecto sobre la PIO, se ha sugerido que los cannabinoides podrían mejorar la pérdida gradual y progresiva de la visión como consecuencia de la afectación del nervio óptico. Se sabe que los cannabinoides endógenos son vasodilatadores, y que este efecto está mediado por los receptores CB1 endoteliales. [1], [2] Por otra parte se ha sugerido que los efectos antioxidantes de los cannabinoides relacionados con la producción de óxido nítrico ocular y con su acción sobre las concentraciones de calcio (a través de la inhibición de los receptores NMDA) podría tener efectos indirectos sobre la microcirculación de la retina. [3] También se ha sugerido que los cannabinoides podrían inhibir la apoptosis celular producida por el exceso de glutamato en las células lesionadas de la retina, [4], [5] de forma que se minimizarían los efectos nocivos de los radicales libres. [3]

Los efectos de los cannabinoides sobre la progresión de la enfermedad podrían constituir una ventaja sobre los demás tratamientos disponibles en la actualidad, y a su vez podrían explicar por qué la marihuana ha sido útil en algunos pacientes con glaucoma que no respondían suficientemente a los tratamientos habituales.

El THC disminuye la PIO, y la intensidad de dicho efecto es proporcional a la dosis. [6] Varios estudios han mostrado que fumar marihuana disminuye la PIO en personas sin patología ocular alrededor de un 24% (de 15 a 11 mm Hg), [7] y que la magnitud de este efecto es similar en pacientes con glaucoma. [8], [9] No obstante, este efecto dura poco, porque el THC desaparece rápidamente del humor vítreo y el efecto sólo persiste mientras el fármaco es presente. Por otra parte, en un ensayo clínico comparativo con placebo en 17 pacientes con glaucoma, el THC por vía oral (20 mg en dosis única) disminuyó la PIO en 7 pacientes. No obstante, todos presentaron efectos neuropsiquiátricos y cardiovasculares limitantes de la dosis. Estas características desfavorables de la administración sistémica limitan su uso en el tratamiento del glaucoma. [10] Por otra parte, la administración tópica se considera de primera elección en esta indicación. [11]

Actualmente se están desarrollando complejos transportadores y fijadores del THC y derivados, que permitan obtener un efecto prolongado después de su aplicación tópica. Los transportadores evaluados hasta el momento (aceite mineral y aceite de sésamo) son irritantes y pueden modificar por sí mismos la PIO. [12], [13], [14] Por otra parte, recientemente se ha publicado un ensayo clínico piloto comparativo con placebo en 8 pacientes con glaucoma que no respondían a otros tratamientos, en el que el agonista cannabinoide CB Win 55212-2 administrado por vía tópica en dosis única redujo la PIO alrededor de un 30%, 60 minutos después de su administración. El tratamiento fue bien tolerado, pero no se evaluó la duración de su efecto más allá de 60 minutos después de su administración. [15]

Para poder utilizar el THC en el tratamiento del glaucoma, será necesario desarrollar una formulación farmacéutica para aplicación local que produzca un efecto mantenido. Resultados preliminares sugieren que la aplicación tópica de Win-55212-2 puede producir un efecto beneficioso en el tratamiento del glaucoma en pacientes que no responden a otros tratamientos. No obstante, son necesarios estudios con un número suficiente de pacientes y de larga duración que lo confirmen.

Alteraciones del movimiento

Epilepsia

Aunque se desconoce la base neurofisiológica exacta de la mayoría de las formas de epilepsia, se sabe que los ataques son consecuentes a descargas eléctricas anormales en el SNC, secundarias a una disfunción neurológica o bien a una lesión cerebral. En general los síntomas varían según la localización y la extensión de la lesión. Según la extensión de la lesión, se clasifican en parciales o generalizadas. Las crisis epilépticas parciales o generalizadas pueden ser simples o complejas. En el último caso se acompañan de alteración de la conciencia.[16]

Los estudios preclínicos sobre la actividad antiepiléptica de los cannabinoides en animales no han sido concluyentes. [17],[18] Los resultados varían según el modelo animal de epilepsia, el cannabinoide y las dosis de cannabinoides utilizadas. [19]

Por ejemplo, a dosis altas el THC aumenta la actividad eléctrica y a dosis bajas la reduce. [20] El cannabidiol (un cannabinoide no psicoactivo) a dosis bajas también ha mostrado actividad antiepiléptica en modelos animales de epilepsia generalizada y parcial. [21]

El mecanismo exacto por el que el cannabis y los cannabinoides pueden alterar el dintel convulsivo se desconoce. Estudios preclínicos recientes sugieren que el mecanismo estaría mediado por los receptores CB1 del SNC. [22] Por otra parte, los sistemas GABAérgico y glutamatérgico, implicados en los mecanismos de neurotransmisión de la epilepsia, también se han relacionado funcionalmente con el sistema endocannabinoide. [23]

La eficacia clínica del cannabis y los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia se basa sobre todo en casos anecdóticos. [24], [25] En un ensayo clínico en 15 pacientes epilépticos, el cannabidiol (200-300 mg al día) mostró una eficacia antiepiléptica superior a placebo. En 7 de los 8 pacientes que recibieron cannabidiol, las convulsiones desaparecieron durante un período de observación de 4,5 meses. [26] Estos resultados no se confirmaron en estudios posteriores. [27] Los datos actuales no sugieren que el cannabis pueda ser eficaz en esta indicación. [28], [29]

Por otra parte, a partir de observaciones clínicas en casos y series de pacientes, se ha sugerido que el cannabis puede empeorar la gravedad y la frecuencia de las crisis convulsivas. [30] No obstante, la mayoría de pacientes incluidos en estas series eran jóvenes con epilepsia que habían consumido alcohol y probablemente hacían un mal cumplimiento del tratamiento antiepiléptico de base. La falta de un grupo de control no permite hacer ningún juicio de causalidad. Sin embargo, no se puede descartar que el uso concomitante de ambas sustancias favorezca la aparición de crisis convulsivas en individuos predispuestos. [19]

Enfermedad de Parkinson

Después de la enfermedad de Alzheimer, la de Parkinson es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente. Su prevalencia en la gente mayor crece de forma exponencial con la edad. Aunque su etiología es aún desconocida, los síntomas se atribuyen a la necrosis de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra del tronco encefálico. Se manifiesta por un temblor de inicio asimétrico, sobre todo en reposo, bradicinesia y rigidez. [31]

En modelos animales de enfermedad de Parkinson se ha observado que hay un aumento de las concentraciones de cannabinoides en el SNC y que la administración de cannabinoides exógenos agrava los síntomas motores de la enfermedad. [32]

La eficacia del cannabis y los cannabinoides en la enfermedad de Parkinson no ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados. Se basa en la descripción de 5 pacientes que presentaron una mejoría subjetiva del temblor después de fumar marihuana, pero esta mejoría no fue objetivada por los evaluadores. [33]

Por otra parte, en un estudio en 8 pacientes con distonía secundaria al tratamiento antiparkinsoniano, la administración de cannabidiol mejoró la distonía. No obstante, en dos de los 8 pacientes se objetivó un empeoramiento de la hipocinesia. [34] Además, en un ensayo clínico piloto, cruzado y controlado con placebo, en 7 pacientes con enfermedad de Parkinson, la nabilona mejoró la discinesia secundaria al uso de levodopa, y los síntomas de la enfermedad no se modificaron.[35]

A partir de los resultados de los estudios preclínicos junto con los resultados negativos de los estudios clínicos con cannabinoides, se ha sugerido que serían los antagonistas cannabinoides y no los agonistas los que podrían mejorar los síntomas de la enfermedad de Parkinson. No obstante, los resultados de un estudio preclínico reciente con el antagonista SR141716A no han sido concluyentes. [36] Por otra parte, datos preliminares sugieren que los cannabinoides podrían ser útiles en el tratamiento de las discinesias y distonías secundarias al tratamiento antiparkinsoniano.

Corea de Huntington

La Corea de Huntington es una enfermedad neurodegenerativa de etiología genética y de transmisión autosómica dominante. Los síntomas se atribuyen a la atrofia progresiva de neuronas del núcleo estriado de los ganglios basales. Se caracteriza por un deterioro motor bifásico que se manifiesta inicialmente con hipercinesia (movimientos coreiformes) y en una fase más tardía por acinesia.

En estudios post mortem se ha observado que en el núcleo estriado de pacientes con Corea de Huntington, hay una pérdida importante de receptores CB1. [37] Estos resultados se han confirmado en modelos animales de esta enfermedad. Estos animales también presentan un deterioro de la transmisión endocannabinoide en los ganglios basales, que se manifiesta por hipercinesia. [38] A partir de estos resultados se ha sugerido que el sistema endocannabinoide podría estar implicado en la etiopatogenia de la enfermedad de Huntington.

A pesar de que el núcleo estriado de pacientes con enfermedad de Huntington sufre una pérdida de receptores CB1, en fases iniciales de la enfermedad se suele conservar una pequeña población de receptores funcionales. Se ha sugerido que esta población de receptores CB1 funcionales podrían representar una diana terapéutica para el tratamiento de la hipercinesia en fases iniciales de la enfermedad. [39]

Recientemente se ha observado que el agonista cannabinoide CB1 CP55,940 y el inhibidor de la recaptación de anandamida AM404 reducen la hipercinesia en un modelo de enfermedad de Huntington en ratas. [40], [41] No obstante, los resultados de los estudios preclínicos no se han confirmado en el ser humano. En un estudio cruzado a doble ciego en 15 pacientes con Corea de Huntington, el CBD no causó mejoría ni empeoramiento de los síntomas en comparación con placebo. [42]

Actualmente en España se está haciendo abundante investigación básica y preclínica para establecer el papel del sistema endocannabinoide en esta enfermedad y evaluar el posible uso de cannabinoides en el tratamiento sintomático de las fases iniciales de la misma.

Síndrome de Gilles de la Tourette

Hay casos anecdóticos que sugieren que en pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette, la marihuana fumada puede empeorar los tics y las alteraciones del comportamiento. [29]

En un estudio comparativo con placebo en 12 pacientes, la administración de 2,5 mg de THC al día, con aumentos de 2,5 mg al día cada 4 días durante 6 semanas mostró una mejoría objetiva de los tics, medidos con escalas de evaluación específicas. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a los efectos adversos; siete pacientes abandonaron el estudio pero sólo uno por un efecto adverso (ansiedad). [43] [44]

Migraña

En pacientes con migraña, el THC inhibe la liberación de serotonina de las plaquetas durante las crisis agudas, pero no durante los períodos libres de migraña. [45] Esto ha sugerido que los cannabinoides podrían aportar algún efecto beneficioso en el tratamiento de la migraña.

No obstante, los únicos datos disponibles sobre la eficacia clínica del cannabis y derivados en esta patología provienen, sobre todo, de largas series de casos, [29] pero no se ha publicado ningún ensayo clínico que evalúe su eficacia en esta indicación.

Asma

Aunque el cannabis fumado tiene efecto broncodilatador en voluntarios sanos, el mecanismo por el que produce este efecto es desconocido. [46] Recientemente se ha observado, en estudios en animales, que la anandamida tendría un papel en la inhibición del broncoespasmo y de la tos, mediado por los receptores CB1. [47]

La eficacia del cannabis y de sus derivados en el tratamiento del asma se basa en tres ensayos clínicos con un número reducido de pacientes asmáticos, en los que se evaluó la eficacia broncodilatadora del cannabis fumado, [48], [49] del THC administrado en aerosol, [50], [51] del THC por vía oral [52] y de la nabilona. [53]

En un ensayo clínico piloto en 14 pacientes asmáticos, el cannabis fumado (2% de THC) y el THC (15 mg) por vía oral produjeron un efecto broncodilatador similar al del salbutamol inhalado. No obstante, la mayoría de pacientes presentaron efectos irritantes y tos con la marihuana fumada. El THC por vía oral produjo efectos psicoactivos en la mayoría de pacientes. [49]

En otro ensayo clínico piloto en 12 pacientes asmáticos, el efecto broncodilatador del THC administrado por vía oral (10 mg) fue inferior al del salbutamol. La mayoría de pacientes del grupo experimental presentaron efectos adversos neuropsiquiátricos leves, y un paciente de este grupo presentó broncoespasmo. [52]

En otro ensayo clínico cruzado en 10 pacientes, en el que se incluyó un control con placebo, el THC administrado en forma de aerosol (200 mg) y el THC (15 mg) por vía oral mostraron un efecto broncodilatador similar al del salbutamol (100 mg). El inicio del efecto fue más rápido con el salbutamol, pero al cabo de una hora los efectos de los dos principios activos fueron de intensidad equivalente. [50] En este estudio se registraron episodios de irritación de las vías respiratorias, secundarias a la administración del THC en aerosol. No quedó claro si estos efectos eran atribuibles al THC o a los disolventes utilizados.

La nabilona tiene un efecto broncodilatador en voluntarios sanos, el cual no ha sido reproducido, hasta el momento, en pacientes asmáticos. En un ensayo clínico comparado con placebo, la nabilona (2 mg) no mostró efecto broncodilatador en pacientes asmáticos. [53]

Actualmente se están desarrollando derivados sintéticos hidrosolubles para favorecer la administración de cannabinoides en aerosol. [54] No obstante, aún no se ha evaluado su eficacia clínica.

Ansiedad

Algunos derivados cannabinoides han sido evaluados como ansiolíticos, con resultados discrepantes. En un ensayo clínico en fase II controlado con placebo, la nabilona administrada por vía oral a dosis entre 1 y 5 mg al día durante 7 días produjo mejoría en la escala de ansiedad de Hamilton en pacientes ansiosos. Los efectos indeseados más frecuentes fueron sequedad de boca y ojos, hipotensión postural y sedación. [55] No obstante, en dos estudios comparados con placebo, la nabilona administrada en dosis única por vía oral no mostró efecto ansiolítico. [56], [57]

Posteriormente a los ensayos clínicos en fase II se publicó otro ensayo clínico comparativo con placebo, en el que el efecto ansiolítico del diazepam (5 mg) fue superior al de la nabilona (2 mg) en un modelo experimental de ansiedad en voluntarios sanos. [58]

Recientemente se ha publicado un estudio preclínico en el que se ha observado que ratones transgénicos sin receptores cerebrales CB1 (ratones knock out) tienen dificultad para olvidar la sensación de miedo asociado a un estímulo aversivo, en comparación con ratones de controles. [59] A partir de estos resultados se ha sugerido

que el sistema endocannabinoide estaría relacionado con los procesos de extinción del miedo relacionados con la memoria, y podría representar un objetivo terapéutico para el tratamiento de enfermedades asociadas a una retención incorrecta de recuerdos aversivos, como el estrés postraumático, las fobias o algunas formas de dolor crónico.

Prurito por colestasis

Tres pacientes con hepatopatía crónica y prurito por colestasis resistente a múltiples tratamientos farmacológicos refirieron una mejoría del prurito, el sueño y la calidad de vida mediante 5 mg de THC al día. En dos de los tres pacientes el THC mejoró los síntomas de depresión asociados a la enfermedad. La dosis administrada fue bien tolerada, y sólo un paciente experimentó alteración de la coordinación, cuadro que mejoró después de reducir la dosis a 2,5 mg al día de THC. [60]

Nuevas indicaciones que se están evaluando en la actualidad

Neuroprotección

Actualmente se está investigando la utilidad terapéutica de los análogos sintéticos del THC como neuroprotectores en el traumatismo craneo-encefálico (TCE) y en el ictus. El THC, el CB y el HU-211 (dexanabinol) tienen efecto antioxidante y bloquean el receptor NMDA en modelos animales de neurotoxicidad *in vitro*. El bloqueo del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) reduce el área de penumbra de las lesiones por isquemia cerebral y traumatismo craneo-encefálico al inhibir la entrada de Ca^{+} en el interior de la célula. [61] El CBD ha mostrado buena tolerancia en estudios en fase I en voluntarios sanos, y no tiene efecto psicoactivo, [62] pero no hay ensayos clínicos publicados que evalúen su eficacia como neuroprotector. El dexanabinol es un cannabinoide no psicoactivo que se está desarrollando como neuroprotector en el tratamiento del TCE. Actualmente hay ensayos clínicos en fase III en curso en varios países europeos.[63]

Antitumoral

Varios cannabinoides naturales y sintéticos han mostrado efecto antitumoral, tanto en estudios *in vitro* en cultivos de células de origen glial y neuronal,[64] como en estudios *in vivo* en ratas a las que se han inducido gliomas cerebrales. [65]

También se ha observado que el efecto antitumoral de los cannabinoides se limita a las células tumorales. La viabilidad de las células nerviosas sanas no se afecta. El mecanismo antitumoral de los cannabinoides está relacionado con la apoptosis [65] y con la inhibición de la angiogénesis. [66]

Actualmente hay en curso en el Hospital de la Laguna (Tenerife) un ensayo clínico en fase I/II con 5 pacientes con glioblastomas multiformes de tamaño grande y esperanza de vida inferior a seis meses. [67] Está previsto administrarles THC intracerebral durante dos meses mediante un catéter central con un reservorio subcutáneo que se instalará durante la intervención quirúrgica en el momento de resear el tumor. La variable principal del estudio es mortalidad. También se evaluarán variables de calidad de vida y tamaño del tumor. [66]

Obesidad

El mes de agosto de 2001 Sanofi-Synthelabo inició un estudio en fase III en 2.800 pacientes obesos, de dos años de duración, para comparar la eficacia de 5 y 20 mg del antagonista cannabinoide SR14171 (Rimonabant®) con placebo en cuanto a la reducción del peso y su mantenimiento. Los resultados preliminares de eficacia y seguridad son positivos. [68]

Conclusiones

Para poder utilizar el THC en el tratamiento del glaucoma, será necesario que se desarrolle una formulación farmacéutica para aplicación local, que produzca un efecto mantenido. Resultados preliminares sugieren que la aplicación tópica del Win-55212-2 puede significar una contribución terapéutica relevante en el tratamiento del glaucoma en pacientes que no responden a otros tratamientos. No obstante, son necesarios estudios con un número suficiente de pacientes y de larga duración que lo confirmen.

En cuanto a las alteraciones del movimiento, los cannabinoides se han evaluado en el tratamiento de la

epilepsia, la enfermedad de Parkinson, la Corea de Huntington y el síndrome de Gilles de la Tourette.

Los datos actuales no sugieren que el cannabis y los cannabinoides puedan ser eficaces en el tratamiento de la epilepsia. Por el momento, la utilidad de los cannabinoides en el tratamiento de la enfermedad de Huntington y en el control de los síntomas de la de Parkinson no está clara. No obstante, podrían tener un lugar en el tratamiento de las discinesias secundarias al uso de fármacos dopaminérgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Estudios preliminares sugieren que los cannabinoides podrían mejorar sobre todo los tics del síndrome de Gilles de la Tourette. Sin embargo, se necesitan estudios de más larga duración con un número suficiente de pacientes que confirmen estos resultados.

No se ha publicado ningún ensayo clínico controlado que evalúe la eficacia del cannabis y los cannabinoides en el tratamiento de la migraña.

El cannabis fumado o administrado en aerosol tendría un efecto broncodilatador en pacientes asmáticos, similar al del salbutamol. Actualmente se están desarrollando cannabinoides más hidrosolubles para evitar los efectos perjudiciales del humo o los posibles efectos irritativos de los disolventes del THC (etanol) utilizados hasta el momento.

La nabilona ha sido evaluada como ansiolítico con resultados discrepantes. No obstante, su eficacia ha sido inferior a la del diazepam.

La experiencia registrada en pacientes sin grupo de control sugieren que el THC podría ofrecer algún efecto beneficioso en el prurito por colestasis, así como en la migraña. Se necesitan estudios de más larga duración con un número suficiente de pacientes para evaluar la posible utilidad terapéutica del cannabis y los cannabinoides en estos pacientes.

El dexamabinol es un cannabinoide no psicoactivo que se está desarrollando como neuroprotector en el tratamiento del traumatismo craneoencefálico. Actualmente hay ensayos clínicos en fase III sobre esta cuestión en curso en varios países europeos.

Actualmente hay en curso en España un ensayo clínico en fase I/II para evaluar la eficacia antitumoral del THC en el tratamiento del glioblastoma multiforme avanzado.

Sanofi-Synthelabo ha desarrollado un antagonista cannabinoide (Rimonabant®) para el tratamiento de la obesidad. Actualmente hay ensayos clínicos en fase III con resultados preliminares de eficacia y seguridad positivos.

Bibliografía

1. Sugiura T, Kodaka T, Nakane S, Kishimoto S, Kondo S, Waku K. Detection of an endogenous cannabimimetic molecule, 2-arachidonoylglycerol, and cannabinoid CB1 receptor mRNA in human vascular cells: Is 2-arachidonoylglycerol a possible vasomodulator? *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 243: 838-43.
2. Wagner JA, Varga K, Jarai Z, Kunos G. Mesenteric vasodilation mediated by endothelial anandamide receptors. *Hypertension* 1999; 33: 429-34.
3. Haefliger IO, Dettmann E, Liu R, Meyer P, Prunte C, Messerli J, Flammer J. Potential role of nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999; 43: 51-58.
4. Sucher NJ, Lipton SA, Dreyer EB. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. *Vision Res* 1997; 37: 3483-93.
5. Gebremedhin D, Lange AR, Campbell WB, Hilliard CJ, Harder DR. Cannabinoid CB1 receptor of cat cerebral arterial muscle functions to inhibit L-type Ca²⁺ channel current. *Am J Physiol* 1999; 276: 2085-93.
6. Hepler RS, Frank IR. Marijuana smoking and intraocular pressure *JAMA* 1971; 217: 1392.
7. Flom MC, Adams AJ, Jones RT. Marijuana smoking and reduced pressure in humans eyes: drug action or epiphenomenon? *Invest Ophthalmol* 1975; 14: 5255.
8. Crawford WJ, Merrit JC. Effects of tetrahydrocannabinol on arterial and intraocular hypertension. *Int Clin Pharmacol Biopharm* 1979; 17:191-96.
9. Merrit JC, Crawford WJ, Alexander PC, Anduze AL, Gelbart SS. Effect of marijuana intraocular and blood pressure in glaucoma. *Ophthalmology* 1980; 87: 222-28.

10. Merrit JC, McKinnon S, Armstrong JR, Hatem G, Reid LA. Oral 9tetrahydrocannabinol in heterogenous glaucoma. *Ann Ophthalmol* 1980; 12: 94750.
11. Coleman AL. Glaucoma. *Lancet* 1999; 354: 1803-10. [Ref. SIETES](#)
12. Jay WM, Green K. Multiple drop study of topically applied 1% tetrahydrocannabinol in human eyes. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 591-93.
13. Green K, Roth M. Ocular effects of topical administration of delta-9tetrahydrocannabinol in man. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 265-67.
14. Merrit JC, Perry DD, Russel DN, Jones BF. Topical delta-9-tetrahydrocannabinol and aqueous dynamics glaucoma. *J Clin Pharmacol* 1981; 21 (Suppl 8-9): 467S71S.
15. 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.
16. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 2002; 58: S2-S8.
17. Abood ME, Martin BR. Molecular neurobiology of cannabinoid receptor. *Int Rev Neurobiol* 1996; 39: 197-221.
18. Karler R, Calder LD, Sangdee P, i [col.is](#). Interaction between delta-9tetrahydrocannabinol and kindling by electrical and chemical stimulli in mice. *Neuropharmacology* 1984; 23: 1315-20.
19. Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana: Effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1266-72.
20. Pertwee RG. The central neuropharmacology of psychotropic cannabinoids. *Pharmacol Ther* 1998; 36: 189-97.
21. Consroe PF, Benedito MAC, Leite JR, Carlini EA, Mechoulam R. Effect of cannabidiol on behavioral seizures caused by convulsant drugs or current in mice. *Eur J Pharmacol* 1982; 83: 293.
22. Wallance MJ, Martin BR, DeLorenzo RJ. Evidence for a physiological role of endocannabinoids in the modulation of seizure threshold and severity. *Eur J Pharmacol* 2002; 452: 295-301.
23. Romero J. Sistema cannabinoide endógeno y epilepsia: nuevos retos. *Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides. Boletín electrónico [en línea] Juliol-setembre 2002; nº3. [accedit el 2 de desembre de 2002]; 2 (6). URL disponible a <http://www.ucm.es/info/seic-web/boletin-3-2002.doc>*
24. Consroe PF, Wood GC, Buchbaum H. Anticonvulsant nature of marihuana smoking. *JAMA* 1975; 234: 306-07.
25. Ellison JM, Gelwan E, Ogletree J. Complex partial seizure symptoms affected by marijuana abuse. *Clin Psychiatry* 1990; 51: 439-40.
26. Carlini EA, Cunha JM, Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J Clin Pharmacol* 1981; 21 (Suppl 8-9): 417S-27S.
27. Ames FR. Anticonvulsant effect of cannabidiol. *S Afr Med J* 1986; 69: 14.
28. Karler R, Turkanis SA. The cannabinoids as potential antiepileptics. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 437S-48S.
29. Institute of Medicine. Marijuana and medicine [en línea.] 1999 [accedit el 2 de desembre de 2002]; 196. URL disponible a <http://bob.nap.edu/books/0309071550/html>
30. Keeler MH, Reifler CB. Grand mal convulsions subsequent to marijuana use. *Dis Nerv Syst* 1967; 28: 474-75.
31. Schapira AHV. Parkinson's disease. *BMJ* 1999; 318: 311-14.
32. Lastres Becker I, Cebreira M, de Ceballos M, Zeng BY, Jenner P, Ramos JA. Increased cannabinoid CB1 receptor binding and activation of GTP-binding proteins in the basal ganglia of patients with Parkinson's disease amd MPTP treated marmosets. *Eur J Neurosci* 2001;14: 1827-32.
33. Frankel JP, Huges A, Lees AJ. Marijuana for parkinsonian tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 436.
34. Consroe P. Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders. *Neurobiol Dis* 1998; 5: 534-51.
35. Sieradzan KA, Fox SH, Mill M, Dick JPR, Crossman AR, Brotchie JM. Cannabinoids reduced levodopa induced dyskinesias Parkinson's disease. A pilot study. *Neurology* 2001; 57: 2108-11.
36. Fernández Ruiz JJ, Lastres Becker I, Cabranes A, González S, Ramos JA. Endocannabinoids and basal ganglia functionality. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 66: 263-73.
37. Glass M, Dragunow M, Faull RLM. The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease: a comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and GABA-A receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease. *Neuroscience* 2000; 97: 505-19.
38. DenovanWright EM, Robertson HA. Cannabinoid receptor messenger RNA levels decrease in subset neurons of the lateral striatum, cortex and hippocampus of transgenic Huntington's disease mice. *Neuroscience* 2000; 98: 705-13.
39. Lastres Becker I, Cabranes A, De Lago E, Fernández Ruiz JJ. Cannabinoides y actividad motora. A: Guía básica sobre los cannabinoides. *Sociedad Española de Investigación sobre cannabinoides [en línea]*

- [accedit el 2 de desembre de 2002]; (8)159. Madrid 2002. URL disponible a: <http://www.ucm.es/info/seic-web>
40. Lastres Becker I, Fezza F, Cebeira M, Bisogno T, Ramos JA, Milone A i [col.is](#). Changes in endocannabinoid transmission in the basal ganglia in rat model of Huntington's disease. *Neuroreport* 2001; 12: 2125-29.
 41. Lastres Becker I, Hansen H, Berrendero F, DeMiguel R, Pérez-Rosado A, Manzanares G, i [col.is](#). Alleviation of motor hyperactivity and neurochemical deficits by endocannabinoid uptake inhibition in rat model of Huntington's disease. *Synapse* 2002; 44: 23-35.
 42. Consroe P, Laguna J, Allender J, Snider S, Stern L, Sandyk R, i [col.is](#). Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40: 701-08.
 43. 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.
 44. Muller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 459-65.
 45. Volfe Z, Dvilansky A, Nathan I. Cannabinoids block release of serotonin from platelets induced by plasma from migraine patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 1985; 5: 243-46.
 46. Hollister LE. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 1986; 38: 1-20.
 47. Calignano A, Katona I, Desarnaud F, Giuffrida A, La Rana G, Mackie K, i [col.is](#). Bidirectional control of airway responsiveness by endogenous cannabinoids. *Nature* 2000; 408: 96-101.
 48. Tashkin DP, Shapiro BJ, Lee YE, Harper CE. Effects of smoked marijuana in experimentally induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1975;112: 377-86.
 49. Tashkin DP, Shapiro BJ, Frank IM. Acute effects of smoked marijuana and oral delta9-tetrahydrocannabinol on specific airway conductance in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1974;109: 420-28.
 50. Tashkin DP, Reiss S, Shapiro BJ, Calvarese B, Olsen JL, Lodge JW. Bronchial effects of aerosolized delta 9-tetrahydrocannabinol in healthy asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 57-65.
 51. Williams SJ, Hartley JP, Graham JD. Bronchodilator effect of delta9tetrahydrocannabinol administered by aerosol to asthmatic patients. *Thorax* 1976; 31: 720-23.
 52. Ahboud RT, Sanders HD. Effect of oral administration of delta9-tetrahydrocannabinol on airway mechanisms in normal asthmatic subjects. *Chest* 1976; 70: 480-85.
 53. Gong H, Tashkin DP, Calvarese B. Comparison of bronchial effects of nabilone and terbutaline in healthy and asthmatic subjects. *J Clin Pharmacol* 1983; 23: 127-33.
 54. Pertwee RG, Gibson TM, Stevenson LA, Ross RA, Banner WK, Saha B, Razdan RK, Martin BR. O-1057, a potent water-soluble cannabinoid receptor agonist with antinociceptive properties. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 1577-84.
 55. Fabre LFR, McLendon D. The efficacy and safety of nabilone (a synthetic cannabinoid) in the treatment of anxiety. *J Clin Pharmacol* 1981; 21 (Suppl 8-9): 377S-82S.
 56. Glass RM, Uhlenhuth EH, Hartel FW. The effects of nabilone, a synthetic cannabinoid on anxious human volunteers. *Psychopharmacol Bull* 1979; 15: 88.
 57. Glass RM, Uhlenhuth EH, Hartel FW. Single dose study of nabilone in anxious volunteers. *J Clin Pharmacol* 1981; 21S: 383.
 58. Nakano S, Gillespie HK, Hollister LE. A model for evaluation of antianxiety drugs with the use of experimentally induced stress: comparison of nabilone and diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23: 54-62.
 59. Marsicano G. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 2002; 418: 530-34.
 60. Neff GW, O'Brien CB, Reddy KR, Bergasa NV, Regev A, Molina E, i [col.is](#). Preliminary observation with dronabinol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2117-19.
 61. 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.
 62. Davalos A, Castillo J, Serena J, Noya M. Duration of glutamate release after acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 708-10.
 63. Knoller N, Levi L, Shoshan I, Reichenenthal E, Razon N, Rappaport ZH i [col.is](#). Dexanabinol (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.
 64. Sánchez C, Galve-Roperh I, Canova C, Brachet P, Guzmán M. Delta 9tetrahydrocannabinol induces apoptosis in C6 glioma cells. *FEBS Lett* 1998; 436: 6-10.
 65. Galve-Roperh I, Sánchez C, Cortés ML, del Pulgar TG, Izquierdo M, Guzman M. Anti-tumoral action of

cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. Nat Med 2000; 6: 313-19.

66. Guzmán M. Control de la decisión supervivencia/muerte celular por cannabinoides. Guía básica sobre los cannabinoides. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides [en línea] [accedit el 2 de diciembre de 2002]; (4)159. Madrid 2002. URL disponible a: <http://www.ucm.es/info/seic-web>
67. Guzmán M. Cannabinoids: Potential anticancer agents. Nat Rev Cancer. 2003 Oct;3:745-55.
68. Antagonista de los receptores cannabinoides para la obesidad. Butlletí de la IACM [en línea] 2002 agost 14 [accedit el día 9 de setembre de 2002]; 1 (2). URL disponible a: http://www.cannabismed.org/spanish/download/IACM_Bull_es2000.txt

Darrera revisió: 02 Aug 2007 - 07:17

Copyright © 1999-2005 Fundació Institut Català de Farmacologia [<http://www.icf.uab.es>]

----- Mensaje reenviado -----

From: "Guardado por Microsoft Internet Explorer 7"

To:

Date: Sat, 15 May 2010 18:28:26 +0200

Subject: ConclusionsCannabis < Cannabis < Web Fundació Institut Català de Farmacologia



Uso terapéutico del cannabis: Conclusiones

- [Farmacología](#)
- [Indicaciones: Oncología](#)
- [Indicaciones: Neurología](#)
- [Indicaciones: Dolor](#)
- [Indicaciones: Sida](#)
- [Indicaciones: Otras](#)
- [Efectos indeseados e interacciones](#)
- [Tolerancia y dependencia](#)

Farmacología

La planta del cáñamo contiene más de 400 sustancias, de las que 61 tienen estructura de cannabinoide, el más importante de los cuales es el Δ^9 -tetrahidrocannabinolD, principal responsable de los efectos psicoactivos de la planta.

La cantidad de Δ^9 -tetrahidrocannabinol absorbida depende de la vía de administración. Por inhalación de humo, la absorción es rápida y los efectos son inmediatos. Por vía oral, la biodisponibilidad del Δ^9 -tetrahidrocannabinol es de un 25-30%, los efectos se inician entre ½ y 2 h después de su ingestión y duran de 2 a 6 h. La administración por vía inhalada y por vía sublingual en forma de espray sublingual y de comprimidos de extractos estandarizados de cannabis es objeto de investigación.

El Δ^9 -tetrahidrocannabinol se distribuye rápidamente a los tejidos más irrigados (cerebro, pulmones, hígado); se acumula en el tejido adiposo de donde es liberado lentamente a la sangre. Se han identificado veinte metabolitos del Δ^9 -tetrahidrocannabinol y de sus derivados, algunos de ellos activos. El principal es el 11-OH- Δ^9 -THC. Los metabolitos inactivos son eliminados por la orina y las heces.

Hasta el momento se han identificado dos receptores cannabinoides: el CB1 (principalmente en SNC) y el CB2 (bazo y células inmunitarias) y se han identificado tres familias de endocannabinoides (anandamida, 2-araquidil-glicerol y éter de 2-araquidil-gliceril) con efectos similares a los del Δ^9 -tetrahidrocannabinol. Los endocannabinoides se sintetizan por hidrólisis de un fosfolípido de las membranas de las neuronas y otras células cerca de su lugar de acción y se degradan rápidamente, lo que sugiere que podrían actuar como intermediarios metabólicos moduladores de varias actividades biológicas. En el sistema nervioso se comportan mayoritariamente como neuromoduladores inhibidores de la propagación del impulso nervioso, la transmisión

sináptica y la liberación de neurotransmisores. Se han relacionado con la dopamina (actividad motora y secreción de hormonas adenohipofisarias), la adrenalina, la serotonina, el glutamato y el GABA (mecanismos de aprendizaje y memoria) y los péptidos opioides (dolor y mecanismos de recompensa). También se ha sugerido que pueden activar la fosfolipasa A2 y la síntesis de ácido araquidónico y actuar sobre el receptor vaniloide de la capsaicina, acciones potencialmente relacionadas con mecanismos de analgesia y el último con los efectos cardiovasculares de los endocannabinoides.

Las funciones fisiológicas precisas del sistema cannabinoide no son del todo conocidas pero varios estudios sugieren que participaría en la regulación de varias funciones del sistema nervioso central y periférico (coordinación y control del movimiento, aprendizaje, memoria y creatividad, respuesta al estrés y el dolor, regulación del sueño, de la temperatura corporal, del apetito y mecanismos que determinan el reflejo de succión y crecimiento de los recién nacidos), el sistema inmunológico (efecto inmunomodulador de incremento de algunas respuestas humorales y celulares), el aparato cardiovascular (regulación de la presión arterial) y la reproducción (fertilidad durante la preimplantación). En la actualidad se está investigando su papel en la neuroprotección (traumatismos o lesiones vasculares cerebrales), la proliferación celular, en la circulación (regulación de la presión arterial en situaciones patológicas y acontecimientos cardiovasculares), en el aparato digestivo, en la formación del hueso y en el ejercicio.

Los efectos descritos del cannabis sobre el sistema nervioso son ligera euforia, relajación, aumento de la sociabilidad y potenciación de las percepciones sensoriales. Otros efectos habituales, menos deseables, son afectación de la memoria, alteración de la percepción del paso del tiempo y menor rendimiento de algunas actividades de coordinación motora. Puede producir episodios de ansiedad, sobre todo a dosis altas. El Δ^9 -tetrahidrocannabinol produce taquicardia, hipotensión ortostática y tiene efecto broncodilatador después de su administración por vía oral o en aerosol. También tiene efecto antinauseoso y antiemético, estimulante del apetito y analgésico. Puede disminuir la presión intraocular, inhibir la motilidad gastrointestinal, el vaciamiento gástrico y la secreción gástrica. Los efectos inmunitarios y sobre el sistema reproductor gástrico y endocrino no están bien establecidos.

Hay dos derivados comercializados en varios países para uso terapéutico; el dronabinol es Δ^9 -tetrahidrocannabinol sintético y la nabilona es un derivado análogo del Δ^9 -tetrahidrocannabinol.

Indicaciones: Oncología

Las náuseas y los vómitos son efectos indeseados frecuentes del tratamiento citostático. Actualmente se considera que los inhibidores de la serotonina asociados a corticoides son el tratamiento de elección para los pacientes con náuseas y vómitos agudos secundarios a quimioterápicos de alto riesgo emetógeno que contienen cisplatino. La eficacia del tratamiento antiemético de las náuseas y los vómitos anticipatorios y tardíos, así como los de los pacientes con factores de riesgo que reciben quimioterapia moderadamente emetógena, no han sido tan bien estudiados. Las pruebas clínicas sobre las que se basan las recomendaciones de este grupo son escasas y presentan limitaciones metodológicas.

En el tratamiento de las náuseas y los vómitos agudos secundarios a pautas de quimioterapia moderadamente emetógenas, los cannabinoides (nabilona y dronabinol) han mostrado una eficacia antiemética superior a la de placebo y la de otros antieméticos como la metoclopramida y la proclorperazina, con una tendencia a aliviar sobre todo las náuseas. No obstante, los ensayos clínicos presentan limitaciones metodológicas, sobre todo en cuanto a la heterogeneidad de las neoplasias estudiadas y los quimioterápicos utilizados, los cannabinoides y dosis utilizadas y los efectos indeseados específicos de los cannabinoides que pueden haber afectado al enmascaramiento.

La nabilona y el dronabinol son fármacos autorizados en varios países para la prevención de las náuseas y los vómitos secundarios a quimioterapia que no han respondido a los tratamientos antieméticos de referencia. La nabilona está disponible en España como medicación extranjera a través de los servicios hospitalarios de farmacia.

Por otra parte, el sistema endocannabinoide se ha relacionado con la fisiopatología de las náuseas y los vómitos. Estudios en animales sugieren que el cannabidiol tiene efecto antinauseoso por sí mismo. Los efectos antinauseoso y antiemético del cannabis estarían producidos por cannabinoides de la planta y por mecanismos diferentes, y ésto podría explicar por qué algunos pacientes refieren que el cannabis reduce mejor las náuseas que el THC o sus derivados sintéticos por vía oral, aunque no hay estudios rigurosos que lo confirmen.

La eficacia de los cannabinoides no ha sido comparada con la de los inhibidores de la serotonina. De hecho, estos estudios serían difíciles de justificar éticamente en el tratamiento de las náuseas y los vómitos agudos, en los que los inhibidores de la serotonina han mostrado una buena eficacia. No obstante, los diferentes mecanismos de acción antiemética y antinauseosa de ambos tratamientos justificaría la realización de ensayos clínicos que evaluaran la eficacia de ambos tratamientos administrados conjuntamente.

No hay ensayos clínicos, metodológicamente correctos, que evalúen la eficacia antiemética del cannabis en el tratamiento de las náuseas y los vómitos secundarios a quimioterapia, ni tampoco hay actualmente estudios en curso. Por otra parte, la realización de estos estudios es difícil por razones logísticas, metodológicas y legales. No obstante, la larga series de casos publicados y los resultados de algunos ensayos clínicos sugieren que el cannabis por vía inhalada tiene efecto antinauseoso y antiemético superior al del placebo, sobre todo en pacientes jóvenes y con experiencia de uso de cannabis, probablemente porque lo toleran mejor.

Vías de administración diferentes a la inhalatoria fumando evitarían los efectos perjudiciales del humo y al mismo tiempo mejorarían la baja biodisponibilidad de la administración por vía oral. Se precisan ensayos clínicos en fase I y II de investigación de dosis con extractos de cannabis administrados por vía rectal, sublingual, transdérmica y en aerosol.

También se precisan ensayos clínicos en fase III con un número suficiente de pacientes que evalúen la eficacia antiemética y antinauseosa del cannabis y los cannabinoides (nabilona y dronabinol) añadidos al tratamiento de referencia en los pacientes con náuseas y vómitos resistentes a los tratamientos estándar. Estos estudios deberían evaluar por separado las náuseas y los vómitos anticipatorios, agudos y tardíos, y también deberían incluir variables de calidad de vida.

Actualmente no hay estudios en curso que evalúen la eficacia antiemética de extractos de cannabis. Mientras no dispongamos de más información, la marihuana por vía oral o fumada (en los pacientes que no toleran la ingesta) podría constituir una alternativa en pacientes seleccionados. No obstante, deben tenerse en cuenta las limitaciones éticas que puede tener el médico a la hora de recomendar la administración de un producto fumado, así como la falta de información disponible sobre la dosis mínima eficaz que debe recomendar.

Hasta que no se disponga de más pruebas clínicas, las recomendaciones deberían individualizarse para cada paciente. La autodosificación, empezando con dosis mínimas del producto y ajustándolas en función de los efectos indeseados, sería una pauta de administración posible en estos pacientes.

Indicaciones: Neurología

En los pacientes con esclerosis múltiple, y en los lesionados medulares por causa traumática o por otras causas, la espasticidad es un síntoma frecuente. La finalidad de su tratamiento es reducir el exceso del tono muscular en las extremidades afectadas con el objetivo de incrementar la capacidad funcional del paciente y reducir la incomodidad.

Actualmente hay pruebas preclínicas suficientes para afirmar que los cannabinoides exógenos y endógenos disminuyen la espasticidad y que estos efectos están mediados por los receptores cannabinoides CB1 y CB1. Aunque hasta el momento no se les había atribuido un papel en el SNC, los receptores CB2 participarían en parte en el control de la espasticidad.

Los resultados preliminares de estudios experimentales en modelos animales de EM sugieren que los cannabinoides exógenos y el sistema endocannabinoide podrían tener un papel en el desarrollo y el tratamiento de la EM. Esta posibilidad abre nuevas alternativas terapéuticas con un mejor perfil de efectos indeseados, como por ejemplo los inhibidores de la degradación de los endocannabinoides o los cannabinoides más selectivos sobre los receptores CB2. No obstante, de momento no hay ensayos clínicos que evalúen su eficacia en el tratamiento de la espasticidad. Las investigaciones actuales tendientes a esclarecer el papel del sistema endocannabinoide en el desarrollo y en los síntomas del EM permitirán conocer mejor sus mecanismos básicos y desarrollar alternativas farmacológicas con un efecto más específico.

La eficacia del cáñamo en el tratamiento de la espasticidad muscular en pacientes con esclerosis múltiple y en lesionados medulares se basa en los resultados de escasos ensayos clínicos controlados con placebo, así como en numerosas observaciones anecdóticas de mejoría subjetiva.

Aunque los cannabinoides no han mostrado eficacia antiespástica, según variables objetivas sí pueden mejorar la sensación de rigidez, el dolor y la calidad del sueño y podrían ser de utilidad en los pacientes que no

responden a los tratamientos antiespásticos disponibles que, por otra parte, no han mostrado tampoco una clara eficacia.

Las dosis evaluadas en los ensayos clínicos han sido variables (2,5 a 35 mg al día de THC por vía oral). En casi todos los estudios se ha realizado una fase inicial de escalada de dosis en función de la tolerabilidad. En general los efectos indeseados (sobre todo somnolencia y sedación) han sido frecuentes, pero bien tolerados.

Son necesarios ensayos clínicos metodológicamente correctos y de larga duración con un número suficiente de pacientes, que evalúen la eficacia del cannabis y los cannabinoides en el tratamiento de la espasticidad. Estos estudios deberían incluir variables secundarias para evaluar los síntomas urinarios, el temblor y el dolor, así como variables de calidad de vida y de evaluación de las actividades de la vida diaria.

En la actualidad, en el Reino Unido hay en marcha varios estudios que cumplen estos criterios metodológicos. Será necesario esperar sus resultados para definir el posible lugar en terapéutica del cannabis y sus derivados en el tratamiento sintomático, sobre todo de la espasticidad, que presentan los pacientes con EM y LM.

Indicaciones: Dolor

El efecto analgésico de los cannabinoides es uno de los efectos mejor caracterizados. Actualmente hay pruebas suficientes para afirmar que los cannabinoides disminuyen la reactividad al dolor tanto en modelos animales de dolor crónico neuropático como inflamatorio, y que este efecto está mediado sobre todo por los receptores cannabinoides CB1 a nivel del SNC y CB1 y CB2 en el SNP.

El sistema cannabinoide tiene vías de transmisión cannabinérgicas implicadas en los mecanismos endógenos del control del dolor. En estudios en animales se ha observado que los cannabinoides y los opioides tienen un efecto sinérgico sobre el dolor.

Hay pocos ensayos clínicos que evalúen la eficacia analgésica del cannabis y los cannabinoides en el dolor oncológico y los que hay presentan limitaciones metodológicas en cuanto al número de pacientes, dosis, duración de los tratamientos, preparados cannabinoides evaluados, y medidas de eficacia, y se hace difícil extraer conclusiones. El THC (10-20 mg) por vía oral ha mostrado una eficacia analgésica similar a la de la codeína (60-120 mg) y superior a la de placebo, pero con efectos indeseados neuropsiquiátricos limitantes de la dosis, como sedación y somnolencia. El THC es el único que reduce la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple y lesiones medulares.

Durante el año 2003 se han publicado como mínimo tres ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de extractos de cannabis, THC y CT3 en el tratamiento del dolor neuropático. El THC y un extracto de cannabis con diferentes proporciones de THC y CBD 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 lesión del plexo braquial, dolor secundario a esclerosis múltiple (EM), lesión medular o ciática por cirugía espinal. 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 crónico.

Los resultados de los estudios realizados sugieren que los cannabinoides podrían ofrecer algún beneficio como tratamiento adyuvante del dolor oncológico y el dolor neuropático. Los ensayos clínicos en dolor postoperatorio son negativos, pero han evaluado dosis bajas de cannabinoides.

Se precisan más ensayos clínicos metodológicamente correctos, que evalúen la eficacia del cannabis y los cannabinoides como tratamiento adyuvante en los diferentes tipos de dolor. Las variables de eficacia de estos estudios deberían incluir la mejoría del dolor, la necesidad de opioides y variables de calidad de vida.

En la actualidad hay en marcha en el Reino Unido varios estudios que cumplen estos criterios metodológicos. Deberá esperarse a los resultados para evaluar si el cannabis y sus derivados aportan algún beneficio añadido al tratamiento de base en el dolor oncológico, el neuropático y el postoperatorio.

Indicaciones: Sida

Con el objetivo de mejorar la morbimortalidad y la calidad de vida de los pacientes con sida o con ciertos cánceres en fase terminal, el tratamiento del síndrome de anorexia caquexia debe ser individualizado.

En animales los cannabinoides exógenos y endógenos pueden producir hiperfagia. Este efecto está mediado por los receptores cannabinoides CB1 centrales (del hipotálamo) y periféricos (del intestino delgado).

Las investigaciones actuales tendientes a esclarecer el papel del sistema endocannabinoide en la regulación de la ingesta de alimentos permitirán desarrollar alternativas farmacológicas con un efecto más específico.

En algunos estudios de corta duración se ha observado que el **dronabinol** aumenta el apetito y ayuda a mantener el peso de los pacientes con síndrome de anorexia caquexia. La marihuana fumada y el dronabinol por vía oral no parecen tener efecto sobre la carga viral de los pacientes con sida. Los progestágenos han mostrado una eficacia ligeramente superior al dronabinol para aumentar el apetito y el peso. La combinación de progestágenos y dronabinol no parece tener efecto adictivo. Los efectos indeseados (episodios trombóticos o impotencia) son el principal inconveniente de los progestágenos.

El dronabinol se ha utilizado como orexígeno con resultados preliminares de eficacia y toxicidad favorables en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Son necesarios estudios con un número suficiente de pacientes que los confirmen.

Son necesarios más ensayos clínicos, de larga duración y con un número suficiente de pacientes, que evalúen la eficacia del cannabis y los cannabinoides a dosis superiores a las estudiadas sobre el aumento del apetito y el peso, del estado de ánimo y de otras variables de calidad de vida, en monoterapia o añadidos a otros tratamientos.

Indicaciones: Otras

Para poder utilizar el THC en el tratamiento del glaucoma, será necesario que se desarrolle una formulación farmacéutica para aplicación local, que produzca un efecto mantenido. Resultados preliminares sugieren que la aplicación tópica del Win-55212-2 puede significar una contribución terapéutica relevante en el tratamiento del glaucoma en pacientes que no responden a otros tratamientos. No obstante, son necesarios estudios con un número suficiente de pacientes y de larga duración que lo confirmen.

En cuanto a las alteraciones del movimiento, los cannabinoides se han evaluado en el tratamiento de la epilepsia, la enfermedad de Parkinson, la Corea de Huntington y el síndrome de Gilles de la Tourette.

Los datos actuales no sugieren que el cannabis y los cannabinoides puedan ser eficaces en el tratamiento de la epilepsia. Por el momento, la utilidad de los cannabinoides en el tratamiento de la enfermedad de Huntington y en el control de los síntomas de la de Parkinson no está clara. No obstante, podrían tener un lugar en el tratamiento de las discinesias secundarias al uso de fármacos dopaminérgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Estudios preliminares sugieren que los cannabinoides podrían mejorar sobre todo los tics del síndrome de Gilles de la Tourette. Sin embargo, se necesitan estudios de más larga duración con un número suficiente de pacientes que confirmen estos resultados.

No se ha publicado ningún ensayo clínico controlado que evalúe la eficacia del cannabis y los cannabinoides en el tratamiento de la migraña.

El cannabis fumado o administrado en aerosol tendría un efecto broncodilatador en pacientes asmáticos, similar al del salbutamol. Actualmente se están desarrollando cannabinoides más hidrosolubles para evitar los efectos perjudiciales del humo o los posibles efectos irritativos de los disolventes del THC (etanol) utilizados hasta el momento.

La nabilona ha sido evaluada como ansiolítico con resultados discrepantes. No obstante, su eficacia ha sido inferior a la del diazepam.

La experiencia registrada en pacientes sin grupo de control sugieren que el THC podría ofrecer algún efecto beneficioso en el prurito por colestasis, así como en la migraña. Se necesitan estudios de más larga duración con un número suficiente de pacientes para evaluar la posible utilidad terapéutica del cannabis y los cannabinoides en estos pacientes.

El dexamabinol es un cannabinoide no psicoactivo que se está desarrollando como neuroprotector en el tratamiento del traumatismo craneoencefálico. Actualmente hay ensayos clínicos en fase III sobre esta cuestión en curso en varios países europeos.

Actualmente hay en curso en España un ensayo clínico en fase I/II para evaluar la eficacia antitumoral del THC en el tratamiento del glioblastoma multiforme avanzado.

Sanofi-Synthelabo ha desarrollado un antagonista cannabinoide (Rimonabant®) para el tratamiento de la obesidad. Actualmente hay ensayos clínicos en fase III con resultados preliminares de eficacia y seguridad positivos.

Efectos indeseados e interacciones

Los efectos adversos del cannabis y los cannabinoides dependen de la vía de administración y de la duración de la exposición.

Los efectos adversos agudos más frecuentemente descritos han sido euforia, disforia, ataques de pánico, sedación, alteraciones de la percepción, alteraciones de la función motora (ataxia, disartría e incoordinación), alteraciones de la función cognitiva, de la memoria y psicosis. Estudios recientes han encontrado también una relación entre el uso crónico de marihuana y esquizofrenia, depresión y ansiedad.

Hasta el momento no se ha podido demostrar que las alteraciones de la función cognitiva en fumadores crónicos de cannabis sean irreversibles. También hay dudas sobre si el déficit cognitivo aumenta con el tiempo de exposición.

La relación entre el cannabis y la psicosis está bien establecida. No obstante, no hay pruebas concluyentes de que pueda producir esquizofrenia. La teoría más aceptada es que podría precipitar un episodio en personas con antecedentes o exacerbar los síntomas en pacientes con esquizofrenia.

El cannabis administrado a dosis bajas produce taquicardia y a dosis altas bradicardia e hipotensión. También puede producir hipertensión supina e hipotensión postural. Puede reducir el dintel de la aparición de angina en pacientes con enfermedad coronaria de base. No obstante, no parece que pueda precipitar un infarto agudo de miocardio.

La exposición crónica al humo resultante de la combustión del tabaco y de marihuana se ha asociado a bronquitis crónica, enfisema y metaplasia escamosa. Se han descrito casos de cáncer del tracto digestivo y respiratorio, pero no disponemos de estudios epidemiológicos que hayan confirmado estos riesgos.

Aunque estudios experimentales muestran que algunos cannabinoides tienen un efecto inmunomodulador, no se ha observado que esto tenga implicaciones en la práctica clínica. Los efectos sobre la inmunidad no están bien establecidos.

El uso de cannabis fumado durante la gestación no parece asociarse a un riesgo de teratogenia; en algunos estudios observacionales se ha relacionado con bajo peso al nacer, aumento del riesgo de complicaciones durante el parto y un retraso en el desarrollo cognitivo del niño, pero la relevancia de estos hallazgos no ha quedado establecida.

Estudios preliminares sugieren que podría potenciar los efectos sedantes de diferentes fármacos depresores del sistema nervioso central, así como favorecer la aparición de taquicardia cuando se administra concomitantemente con fármacos simpaticomiméticos o anticolinérgicos. También se han descrito interacciones entre el THC y los AINE, fisostigmina, neurolépticos y agonistas dopaminérgicos. No obstante, debe determinarse si el THC puede participar en interacciones con otros fármacos.

Tolerancia y dependencia

Varios estudios en animales de experimentación han mostrado tolerancia a algunos de los efectos de los cannabinoides. Estos efectos podrían estar mediados por modificadores de los receptores CB1. No obstante, las dosis evaluadas en animales han sido muy superiores a las que el ser humano utiliza en la práctica. En el ser humano el consumo crónico de grandes cantidades de cannabis puede producir tolerancia a los efectos subjetivos (cambios del humor, alteración de la memoria) y a la taquicardia.

Por otra parte, no se ha podido demostrar un síndrome de abstinencia espontánea en animales tratados con dosis elevadas de cannabinoides. No obstante, se ha observado que en animales que han recibido dosis altas durante un tiempo, la administración de antagonistas cannabinoides puede inducir este síndrome. Varios

estudios han descrito interacciones bidireccionales entre los sistemas opioide y cannabinoide en los fenómenos de dependencia. El riesgo de que el consumo de cannabis produzca dependencia es muy limitado; no se han descrito signos de dependencia en pacientes que la utilizan con finalidad terapéutica. Se han descrito ligeros síntomas de abstinencia como inquietud motora, irritabilidad, ligera agitación, insomnio, alteración del trazado del EEG durante el sueño, náuseas y dolor abdominal en voluntarios que habían recibido dosis altas de forma continuada por vía oral. El riesgo de dependencia de marihuana es inferior al asociado a tabaco, heroína, cocaína, alcohol y tranquilizantes.

Darrera revisió: 28 Sep 2006 - 12:11

Copyright © 1999-2005 Fundació Institut Català de Farmacologia [<http://www.icf.uab.es>]

----- Mensaje reenviado -----

From: "Guardado por Microsoft Internet Explorer 7"

To:

Date: Sat, 15 May 2010 18:29:08 +0200

Subject: BiblioCannabis < Cannabis < Web Fundació Institut Català de Farmacologia



Ús terapèutic del cannabis: Bibliografia

- [Farmacologia bàsica](#)
- [Indicacions en oncologia](#)
- [Indicacions en neurologia](#)
- [Tractament del dolor](#)
- [Indicacions en la Sida](#)
- [Altres indicacions](#)
- [Efectes indesitjats i interaccions](#)
- [Tolerància i dependència](#)

Farmacologia bàsica

Key

Description

- 1 Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol* 2003;2:291-8.
- 2 House of Lords Select Committee on Science and Technology. Ninth report on therapeutic uses of cannabis [en línea]. 1998 novembre11 [accedit el dia 14 d'abril de 2001]; 40 (40). URL disponible en: <http://www.druglibrary.org/schaffer/Library/studies/hlords/15101.htm>
- 3 Institute of Medicine. Marijuana and medicine [en línea]. 1999 [accedit el dia 14 d'abril de 2001]; 196. URL disponible a <http://bob.nap.edu/books/0309071550/html>
- 4 Williamson EM, Evans F. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs* 2000; 60: 1303-14. [Ref. SIETES](#)
- 5 Ramos Atance JA, Fernández Ruiz J. Cannabinoides: propiedades químicas y aspectos metabólicos. *Adicciones* 2000; 12 (supl 2): 41-56.
- 6 S. Aquatias, J. Arditti, I. Bailly, M.B. Biecheler, M. Bouaboula, J.Coqus, I. i col·ls. Cannabis. Quels effets sur le comportement et la santé. Expertise collective INSERM París. INSERM (eds). 2001.
- 7 Hirst RA, Lambert DG, Notcutt WG. Pharmacology and potencial therapeutic uses of cannabis. *Br J Anaesth* 1998; 81: 77-84.
- 8 Costa B, conti S, Giagnomi 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 [en línea] 2002 Juliol 10-14. California, USA [accedit el dia 17 d'agost de 2002]; 165 (44). URL disponible en <http://www.cannabinoidsociety.org/>

- 9 Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andrakos E, Mechoulam R i col·ls. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 9561-66.
- 10 Costa B, Colleoni M, Conti S, Parolaro D, Franke C, Trovato AE i col·ls. Oral anti-inflammatory activity of cannabidiol, a non-psychoactive constituent of cannabis, in acute carrageenan-induced inflammation in the rat paw. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004 (aprovat per publicar).
- 11 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 [en línea] 2002 Juliol 10-14. California, USA [accedit el dia 17 d'agost de 2002]; 165 (43). URL disponible en <http://www.cannabinoidsociety.org/>
- 12 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.
- 13 Onaivi ES, Green MR, Martin BR. Pharmacological characterization of cannabinoids in the elevated plus maze. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253: 1002-09.
- 14 Massi P, Vaccani A, Ceruti S, Colombo A, Abbracchio MP, Parolaro D. Antitumor effects of cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid, on human glioma cell lines. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 838-45.
- 15 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.
- 16 Karler R, Turkonis SA. The cannabinoids as potential antiepileptics. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 437S-48S.
- 17 Lindgren JE, Ohlsson A, Agurell S, Hollister L, Gillespie H. Clinical effects and plasma levels of delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) in heavy and light users of cannabis. *Psychopharmacology* 1981; 74: 208-12.
- 18 Hollister LE, Gillespie HK, Ohlsson A, Lindgren JE, Wahllen A, Agurell S. Do plasma concentrations of 9-tetrahydrocannabinol reflect the degree of intoxication? *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 171S-77S
- 19 Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 327-60.
- 20 Pertwee RG, Gibson TM, Stevenson LA, Ross RA, Banner WK, Saha B i col·ls. O-1057, a potent water-soluble cannabinoid receptor agonist with antinociceptive properties. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 1577-84.
- 21 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.
- 22 Se prueba el THC (drobabinol) inhalado en un estudio con vultarios sanos. *Butlletí de la IACM* [en línea] 2003 octubre 14 [accedit el dia 29 d'octubre de 2003]; 1 (2). URL disponible a: http://www.acmed.org/spanish/download/IACM_Bull_es2000.txt
- 23 Estados Unidos: Aprobado el primer estudio clínico con cannabis vaporizado. *Butlletí de la IACM* [en línea] 2003 gener 5 [accedit el dia 15 de gener de 2004]; 1 (2). URL disponible a: http://www.acmed.org/spanish/download/IACM_Bull_es2000.txt
- 24 Gieringer D. Cannabis Vaporization: A Promising Strategy for Smoke Harm Reduction. *J Can Ther* 2001;1: 153-70.
- 25 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 of Clin Pharmacol Ther* 1996;34:446-452. [Ref. SIETES](#)
- 26 ElSohly MA. A suppository formulation for delivery of Δ^9 -THC using a prodrug. Program and abstracts IACM 2nd Conference on Cannabinoids in Medicine [en línea] 2003 setembre 12-13 [accedit el dia 27 de gener de 2004]; 1(30). URL disponible a: <http://www.cannabis-med.org/Meeting/Oxford2004/home.htm>
- 27 Estados Unidos: patentado un parche de cannabinoides. *Butlletí de la IACM* [en línea] 2000 octubre 5 [accedit el dia 3 de gener de 2002]; 1 (2). URL disponible a:

http://www.acmed.org/spanish/download/IACM_Bull_es2000.txt

- 28 Lodzki M, Godin B, Rakou L, Mechoulam R, Gallily R, Touitou E. Cannabidiol transdermal delivery and anti-inflammatory effect in a murine model. *J Control Release* 2003; 93: 377-87.
- 29 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: 21-29.
- 30 GW Pharmaceuticals Home [en línea] [accedit el dia 3 d'abril de 2002]; 24. URL disponible a: <http://www.gwpharma.com/>
- 31 Ashton CH. Adverse effects of cannabis and cannabinoids. *Br J Anaesth* 1999; 83: 637-49.
- 32 Martín BR, Dewey WL, Harris LS, Belckner JS. Delta-9-tetrahydrocannabinol tissue and subcellular distribution in the central nervous system and tissue distribution in peripheral organs of tolerant and nontolerant dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 196: 128-44.
- 33 Fernandez-Ruiz JJ, Rodríguez F, Navarro M, Ramos JA. Maternal cannabinoid exposure and brain development: changes in the ontogeny of dopamine neurons: Bartke A, Murphy LL (eds). *Marihuana/cannabinoids: neurobiology and neurophysiology. Biochemistry and physiology of substance abuse*. Boca Ratón (Florida): CRC Press 1992; 4: 119-64.
- 34 Perez-Reyes M, Wall ME. Presence of delta 9-tetrahydrocannabinol in human milk. *N Engl med* 1982; 307: 819-20.
- 35 Martindale. *The Complete Drug Reference. The Pharmaceutical Press* [en CD-ROM]. Versió 2.00.000. A: MICROMEDEX Healthcare Series User's Guide; 2002.
- 36 USP Pharmacopoeial Convention. *USP-DI: Drug Information for the health care provider*, 22nd ed. Englewood: MICROMEDEX Thompson Healthcare; 2002.
- 37 Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561-64.
- 38 Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterisation of peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61-65.
- 39 Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. *Progress in Neurobiology* 2001; 63: 569-611.
- 40 Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Curr Med Chem* 1999; 6: 635-64.
- 41 Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 1997; 74: 129-80.
- 42 Fernández-Ruiz JJ, Berrendero F, Hernández ML, Ramos JA. The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci* 2000; 23: 14-20.
- 43 Maillieux P, Vanderhaeghen JJ. Glucocorticoid regulation of cannabinoid receptor messenger RNA levels in the rat caudate-putamen. An in situ hybridation study. *Neurosci Let* 1993; 156: 51-53.
- 44 Rodríguez de Fonseca F, Cebeira M, Ramos JA, Martín M, Fernández-Ruiz JJ. Cannabinoid receptor in rat brain areas: sexual differences, fluctuations during estrous cycle and changes after gonadectomy and sex steroid replacement. *Life Sci* 1994; 54: 159-70.
- 45 Rodríguez de Fonseca F, Gorriti MA, Fernández-Ruiz JJ, Palomo T, Ramos JA. Down-regulation of rat brain cannabinoid binding sites after chronic D9-tetrahydrocannabinol treatment. *Pharmacol Biochem Behavior* 1994; 47: 33-40.
- 46 Mechoulam R, Ben Shabat S, Hanus L, Fride E, Vogel Z, Bayewitch M i col-Is. Endogenous cannabinoid ligands-chemical and biological studies. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1996; 14: 45-49.
- 47 Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR i col-Is. Identification of an endogenous 2-mono-glyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 83-90.
- 48 Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, Breuer A, Vogel Z, Shalev DE i col-Is. 2-arachidonil gliceril eter, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 98: 3662-35.

- 49 Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-49.
- 50 Calignano A, Katona I, Desarnaud F, Giuffrida A, La Rana G, Mackie K, Freund TF, Piomelli D. Bidirectional control of airway responsiveness by endogenous cannabinoids. *Nature* 2000; 408: 96-101.
- 51 Hanus L, Gopher A, Almong S, Mechoulam R. Two new unsaturated fatty acid ethanolamides in brain that bind to the cannabinoid receptor. *J Med Chem* 1993; 36: 3032-34.
- 52 Facci L, Dal Toso, Romanello S, Buriani A, Skaper SD, Leon A. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3376-80.
- 53 Cravatt BF, Próspero García O, Siuzdak G, Giula NB, Henriksen SJ, Lerner RA. Chemical characterization of a family of brain lipids that induce sleep. *Science* 1995; 268: 1505-9.
- 54 Bisogno T, Berrendero F, Ambrosino G, Cebeira M, Ramos JA, Fernández Ruiz JJ i col·ls. Brain regional distribution of endocannabinoids: Implications for their biosynthesis and biological function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 256: 377-80.
- 55 Mechoulam R, Fride E, Di Marzo V. Endocannabinoids. *Eur J Pharmacol* 1998; 359: 1-18.
- 56 Rodriguez de Fonseca F. El sistema cannabinoide como nueva diana terapèutica En: Conferència inaugural de la Societat Catalana de Farmacologia. Acadèmia de Ciències Mèdiques 15 d'octubre de 2002.
- 57 Fezza F, Bisogno T, Minassi A, Appendino G, Mechoulam R, Di Marzo V. Noladin ether, a putative novel endocannabinoid: inactivation mechanisms and sensitive method for its quantification in rat tissues. *FEBS Lett* 2002; 513: 294-98.
- 58 Giuffrida A. Mechanisms of endocannabinoid inactivation: biochemistry and pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 7-14.
- 59 Fowler CJ. Fatty acid amide hydrolase: biochemistry, pharmacology and therapeutic possibilities for an enzyme hydrolysing anandamide, 2- arachidonoylglycerol, palmitoylethanolamide, and oleamide. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 517-26.
- 60 Bradbury J. Small part of cannabis puzzle solved by animals studies. *Lancet* 2001; 358: 302. [Ref. SIETES](#)
- 61 Gurwitz D, Weizman A. Fatty acid amide hydrolase inhibitors and the marijuana debate. *Lancet* 2001; 358: 1548.
- 62 Beltramo M, Stella N, Calignano A, Lin SY, Makriyannis A, Piomelli D. Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. *Science*. 1997; 277: 1094-97.
- 63 Lopez-Rodriguez ML, Viso A, Ortega-Gutierrez S, Lastres-Becker I, Gonzalez S, Fernandez-Ruiz J i col·ls. Design, synthesis and biological evaluation of novel arachidonic acid derivatives as highly potent and selective endocannabinoid transporter inhibitors. *J Med Chem*. 2001; 44: 4505-8.
- 64 Pertwee RG. Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations, relevant to future drug discovery and development. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000; 9: 1553-71.
- 65 Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Makriyannis A i col·ls. Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J* 2001; 15: 300-2.
- 66 Lastres-Becker I, Hansen HH, Berrendero F, De Miguel R, Perez-Rosado A, Manzanares J. Alleviation of motor hyperactivity and neurochemical deficits by endocannabinoid uptake inhibition in a rat model of Huntington's disease. *Synapse* 2002; 44: 23-35.
- 67 Gaetani S, Cuomo V, Piomelli D Anandamide hydrolysis: a new target for anti-anxiety drugs? *Trends Mol Med*. 2003; 9: 474-78.
- 68 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.

- 69 Pérez-Reyes M, Burstein SH, White WR, Mc Donald SA, Hicks RE. Antagonism of marihuana effects by indomethacin in humans. *Life Sci* 1991; 48: 507-15.
- 70 Childers SR, Breivogel CS. Cannabis and endogenous cannabinoid systems. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51: 173-87.
- 71 Ramos Atance JA, Fernández Ruiz J. Sistema cannabinoide endógeno: ligandos y receptores acoplados a mecanismos de transducción de señales. *Adicciones* 2000; 12 (supl 2): 59-81.
- 72 Szolcsányi J. Anandamide and the question of its funcional role for activation of capsaicin receptors. *Trends Pharmacol Sci*; 21: 203-04.
- 73 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.
- 74 Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999; 58: 315-48.
- 75 Porter AC, Felder CC. The endocannabinoid nervous sistem. Unique opportunities for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther* 2001; 90: 45-60.
- 76 Berdyshev EV. Cannabinoid receptors and the regulation of immune response. *Chem Phys Lipids* 2000; 108: 169-90.
- 77 Klein TW. Cannabinoid receptors and immunity. *Immunol Today* 1998; 19: 373-81.
- 78 Kunos G, Jarai Z, Batkai S, Goparaju SK, Ishac EJ, Liu J, Wang L, Wagner JA. Endocannabinoids as cardiovascular modulators. *Chem Phys Lipids* 2000; 108: 159-68.
- 79 Paria BC, Dey SK. Ligand-receptor signalling with endocannabinoids in preimplantation embryo development and implantation. *Chem Phys Lipids* 2000; 108: 211-20.
- 80 Giuffrida A, Piomelli D. The endocannabinoid system: a physiological perspective on its role in psicomotor control. *Chem Phys Lipids*; 2000; 108: 151-58.
- 81 Lichtman AH. SR141716A enhances spatial memory as assessed in a radial-arm maze task inrats. *Eur J Pharmacol* 2000; 404: 175-79.
- 82 Mechoulam R, Frider E, Hanus L, Sheskin T, DiMarzo V, Bayewitch M, Vogel Z. Anandamide may mediate sleep induction. *Nature* 1997; 389: 25-26.
- 83 Gardner EL. Cannabinoid interaccion with brain reward systems-the neurobiological basis of cannabinoid abuse. En: Murphy LL, Bertke A. *Marijuana/cannabinoids: Neurobiology and neurophysiology*. New York: NY: CRC Press; 1992; 275-35.
- 84 Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z i col-Is. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 410: 822-25.
- 85 Kirkham TC, Williams CM. Endogenous cannabinoids and appetite. *Nutrition Res Rev* 2001; 14: 65-86.
- 86 Frider et al. Critical role of the endogenous cannabinoid system in mouse pup suckling and growth. *Eur J Pharmacol* 2001; 419: 207-14.
- 87 Wagner JA, Jarai Z, Batkai S, Kunos G. Hemodynamic effects of cannabinoids: coronary and cerebral vasodilation mediated by cannabinoid CB(1) receptors. *Eur J Pharmacol*. 2001; 423: 203-10.
- 88 Wolf J, Kram F, wahn H, Wagner JA. Endogenous cannabinoids increase pulmonary arterial pressure via cyclooxygenase-2 products in isolated rabbit lungs. Program and abstracts of the 2nd conference on Cannabinoids in Medicine 12-13 setembre 2003 [accedit el dia 15 d'octubre de 2003]; 1 (30) URL disponible a: <http://www.cannabismed.org/Meeting/cologne2003/reader.pdf>
- 89 Wagner JA, Varga K, Kunos G. Cardiovascular actions of cannabinoids and their generation during shock. *J Mol Med* 1998; 76: 824-36.
- 90 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: 1326-29.
- 91 Mechoulam R, Panikashvili D, Shohami E. Cannabinoids and brain injury: therapeutic implications. *Trends Molec Med* 2002; 8: 58-61.
- 92 Marsicano G, Goodenough S, Monory K, Hermann H, Eder M, Cannich A i co-Is. CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. *Science*

- 2003; 302: 84-8.
- 93 Ligresti A, Bisogno T, Matias I, De Petrocellis L, Cascio MG, Cosenza V i [col-Is](#). Possible endocannabinoid control of colorectal cancer growth. *Gastroenterology* 2003;125: 677-87.
- 94 Lepicier P, Bouchard JF, Lagneux C, Lamontagne D. Endocannabinoids protect the rat isolated heart against ischaemia. *Br J Pharmacol* 2003;139: 805-15.
- 95 Batkai S, Jarai Z, Wagner JA, Goparaju SK, Varga K, Liu J i [col-Is](#). Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat Med* 2001; 7: 827-32.
- 96 Vigna SR. Cannabinoids and the gut. *Gastroenterology* 2003;125: 973-5.
- 97 Grotenhermen F, Müller-Vahl K. IACM 2nd Conference on Cannabinoids in Medicine. *Expert Opinion Pharmacother* 2003; 4: 2367-71.
- 98 Sparling PB, Giuffrida A, Piomelli D, Roskopf L, Dietrich A Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuroreport* 2003; 14: 2209-11.
- 99 Iuvone T, Esposito G, Esposito R, Santamaria R, Di Rosa M, Izzo AA. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from Cannabis sativa, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *J Neurochem* 2004; 89: 134-41.
- 100 Wagner JA, Hu K, Bauersachs J, Karcher J, Wiesler M, Goparaju SK, et al. Endogenous cannabinoids mediate hypotension after experimental myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2048-54.
- 101 Guzman M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2003;3:745-55.
- 102 Pertwee RG. Cannabinoids and the gastrointestinal tract. *Gut* 2001; 48: 859-67.
- 103 Izzo AA, Capasso F, Costagliola A, Bisogno T, Marsicano G, Ligresti A, i [col-Is](#). An endogenous cannabinoid tone attenuates cholera toxin-induced fluid accumulation in mice. *Gastroenterology* 2003;125:765-74.
- 104 Izzo AA, Fezza F, Capasso R, Bisogno T, Pinto L, Iuvone T i [col-Is](#). Cannabinoid CB1-receptor mediated regulation of gastrointestinal motility in mice in a model of intestinal inflammation. *Br J Pharmacol* 2001;134: 563-70.
- 105 Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Smith G. Evaluation of intramuscular levonantradol and placebo in acute postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1981; 21(suppl 8-9): S320-26.
- 106 Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds JM, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001;323:16-21. [Ref. SIETES](#)
- 107 Jochimsen PR, Lawton RL, VerSteeg K, Noyes Jr R. Effect of benzopyranoperidine, a delta-9-THC congener, on pain. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 223-27.
- 108 Staquet M, Gantt C, Machin D. Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23: 397-401.
- 109 Knoller N, Levi L, Shoshan I, Reichenthal E, Razon N, Rappaport ZH i [col-Is](#). Dexanabinol (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.
- 110 Lavon I, Sheinin T, Meilin S, Biton E, Weksler A, Efroni G i [col-Is](#). A Novel Synthetic Cannabinoid Derivative Inhibits Inflammatory Liver Damage via Negative Cytokine Regulation. *Mol Pharmacol* 2003; 64: 1334-41.
- 111 Hanus L, Breuer A, Tchilibon S, Goldberg D, Horowitz M, Pertwee RG i [col-Is](#). HU-308: a specific agonist for CB(2), a peripheral cannabinoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1428-33.
- 112 Anònim. Cannabis-like compound for neuropathic pain. *Scrip* 2003; 2872; 23. [Ref. SIETES](#)
- 113 Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, Shire D, Calandra B, Congy C, i [col-Is](#). SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett* 1994; 350: 240-44.
- 114 Rinaldi-Carmona M, Barth F, Millan J, Derocq JM, Casellas P, Congy C I [col-Is](#). SR 144528, the first potent and selective antagonist of the CB2 cannabinoid receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284: 644-50.
- Perz-Reyes M. The psychologic and physiologic effects of active cannabinoids. A:

- 115 Nahas G, Sutin KM, Harvey DJ, Agurell S (eds), *Marihuana and medicine*. Totowa, NJ: Humana Press, 1999: 245-52.
- 116 Dewey WL. Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol Rev* 1986; 38: 151-78.
- 117 Kirby MT, Hampson RE, Deadwyler SA. Cannabinoids selectively decrease paired-pulse facilitation of perforant path synaptic potentials in the dentate gyrus in vitro. *Brain Res* 1995; 688: 114-20.
- 118 Nakamura, E.M, Da Silva, E.A., Concilio, G.V, Wilkinson, D.A, Masur, J. Reversible effects of acute and long-term administration of delta9- tetrahydrocannabinol on memory in the rat. *Drug Alcohol Depend* 1991; 28: 167-75.
- 119 Reibaud M, Obinu MC, Ledent C, Parmentier M, Böhme GA, Imperato A. Enhancement of memory in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Eur J Pharmacol* 1999; 379: R1-R2.
- 120 Marsciano G. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 2002; 418: 530-34.
- 121 Pertwee RG, Wickens AP. Enhancement by chlordiazepoxide of catalepsy induced in rats by intravenous or intrapallidal injections of enantiomeric cannabinoids. *Neuropharmacology* 1991; 30: 237-44.
- 122 Ramaekers JG, Berghaus G, van Laar M, Drummer OH. Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug Alcohol Depend* 2004; 73: 109-19.
- 123 Drummer OH, Gerostamoulos J, Batzirs H, Chu M, Caplehorn J, Roberts MD, Swann P. The involvement of drugs in drivers of motor vehicles killed in Australian road traffic crashes. *Accid Anal Prev* 2004; 36: 239-48.
- 124 Bates MN, Blakey TA. Role of cannabis in motor vehicle crashes. *Epidemiol Rev* 1999; 21: 222-32.
- 125 Longo MC, Hunter CE, Lokan RJ, White JM, White MA. The prevalence of alcohol, cannabinoids, benzodiazepines and stimulants amongst injured drivers and their role in driver culpability. Part II: the relation between drug prevalence and drug concentration, and driver culpability. *Accid Anal Prev* 2000; 32: 623-32.
- 126 Williams CM, Kirkham TC. Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology* 1999; 143: 315-17.
- 127 Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 410: 822-25.
- 128 Rodriguez de Fonseca F, Navarro M, Gomez R, Escuredo L, Nava F, Fu J et al. An anorexic lipid mediator regulated by feeding. *Nature* 2001; 414: 209-12.
- 129 Gomez R, Navarro M, Ferrer B, Trigo JM, Bilbao A, Del Arco I et al. A peripheral mechanism for CB1 cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding. *J Neurosci* 2002; 22: 9612-17.
- 130 Cuerda MC, Bretón I, Cambor M, García P. Modulación farmacológica del apetito. *Nutr Hosp* 1998; 13: 69-75.
- 131 Fride E, Ginzburg Y, Breuer A, Bisogno T, Di Marzo V, Mechoulam R. Critical role of the endogenous cannabinoid system in mouse pup suckling and growth. *Eur J Pharmacol* 2001; 11: 419; 207-14.
- 132 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.
- 133 Fan P. Cannabinoid agonists inhibit the activation of 5-HT3 receptors in rat nodose ganglion neurons. *J Neurophysiol* 1995; 73: 907-10.
- 134 Parker LA, Mechoulam R, Schlievert C, Abbott L, Fudge ML, Burton P. Effects of cannabinoids on lithium-induced conditioned rejection reactions in a rat model of nausea. *Psychopharmacology* 2003; 166:156-62.
- 135 Parker LA, Kwiatkowska M, Burton P, Mechoulam R. Effect of cannabinoids on lithium-induced vomiting in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacology* 2004;171:156-61.
- 136 Kwiatkowska M, Parker LA, Burton P, Mechoulam R. A comparative analysis of the potential of cannabinoids and ondansetron to suppress cisplatin-induced emesis in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacolgy* 2004.
- Ozyurt E, Graham DI, Woodruff GN, McCulloch J. Protective effect of the glutamate

- 137 antagonist, MK-801 in focal cerebral ischemia in the cat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8: 138-43.
- 138 Hollister LE. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 1986; 38: 1-20.
Pacifici R, Zuccaro P, Pichini S, Roset PN, Poudevida S, Farre M i col·ls.
- 139 Modulation of the immune system in cannabis users. *JAMA* 2003; 289: 1929-31.
[Ref. SIETES](#)
- 140 McKallip RJ, Lombard C, Martin BR, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Delta(9) tetrahydrocannabinol-induced apoptosis in the thymus and spleen as a mechanism of immunosuppression in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 302: 451-65.
- 141 Zurier RB. Prospects for cannabinoids as anti-inflammatory agents. *J Cell Biochem* 2003;88:462-6.
Coates RA, Farewell VT, Raboud J, Read SE, MacFadden DK, Calzavara LM i col·ls. Cofactors of progression to acquired immunodeficiency syndrome in a cohort of male sexual contacts of men with human immunodeficiency virus disease. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 717-22.
- 142 Kaslow RA, Blackwelder WC, Ostrow DG, Yerg D, Palenicek J i col·ls. No evidence for a role of alcohol or other psychoactive drugs in accelerating immunodeficiency in HIV-1-positive individuals. A report from the Multicenter AIDS Cohort Study. *JAMA* 1989; 261: 3424-29.
- 143 Williams SJ, Hartley JP, Graham JD. Bronchodilator effect of delta1-tetrahydrocannabinol administered by aerosol to asthmatic patients. *Thorax* 1976; 31: 720-23.
- 144 McCallum RW, Soykan I, Sridhar KR, Ricci DA, Lange RC, Plankey MW. Delta-9-tetrahydrocannabinol delays the gastric emptying of solid food in humans: a double-blind, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 77-80.
- 145 Green K. Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy. *Arch Ophtalmol* 1998; 116: 1433-37.
- 146 Anónimo. Marijuana speeds up sperm. *Lancet* 2003; 362: 1293. [Ref. SIETES](#)
- 147 Hart S, Fischer OM, Ullrich A. Cannabinoids induce cancer cell proliferation via tumor necrosis factor alpha-converting enzyme (TACE/ADAM17)-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res* 2004; 64: 1943-50.
- 148 Galve-Roperh I, Sanchez C, Cortes ML, del Pulgar TG, Izquierdo M, Guzman M. Antitumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med* 2000; 6: 313-19.
- 149 Bornheim LM, Everhart ET, Li J, Correia MA. Induction and genetic regulation of mouse hepatic cytochrome P450 by cannabidiol. *Biochem Pharmacol* 1994; 48: 161-71.
- 150 Agrawal AK, Kumar P, Gulati A, Seth PK. Cannabis induced neurotoxicity in mice: effect of cholinergic (muscarinic) receptors and blood barrier permeability. *Res Commun Subst Abuse* 1989; 10: 155-68.
- 151 Murphy LL, Steger RW, Smith MS, Bartke A. Effects of 9tetrahydrocannabinol, cannabiniol, cannabidiol, alone and in combination on luteinizing hormone and prolactin release and on hypothalamic neurotransmitters in the male rat. *Neuroendocrinology* 1990; 52: 316-21.

Indicacions en oncologia

<u>Key</u>	<u>Description</u>
1	Allan SG. Mechanisms and management of chemotherapy induced nausea and vomiting. <i>Blood Rev</i> 1987;1: 50-57.
2	Morrow GR. The assesment of nausea and vomiting: post problems, current issues and suggestions for future research. <i>Cancer</i> 1984; 53: 2267-78. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, et al.
3	Recommendations for the use of antiemetics: evidence based, clinical practice guidelines. <i>J Clin Oncol</i> 1999;17:2971-94.

- 4 Lindley CM, Hirsh JD. Oncology nurses attitudes, perceptions, and knowledge of quality of life assessment in patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 1994; 21: 103-08.
- 5 Lecomte S, Leménager M, Duquenne L, Crepin G, Bonnetterre J. Quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1995;14: 308.
- 6 Osoba D, Zee B, Warr D, Latreille J, Kaizer L, Pater J. Effect of postchemotherapy nausea and vomiting on health related quality of life. *Support Care Cancer* 1997; 5: 307-13.
- 7 Morrow GR. Chemotherapy-related nausea and vomiting: etiology and management. *Cancer* 1989; 39: 89-04.
- 8 Alba E, Bastus R, de Andrés L, Sola C, Paredes A, López JJ. Anticipatory nausea and vomiting. Prevalence and predictors in chemotherapy patients. *Oncology* 1989; 46: 26-30.
- 9 Arlandis JL, Torres Jimenez NV. Anthropometric and pharmacotherapeutic variables on acute emesis induced by cisplatin-containing chemotherapy. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 573-79.
- 10 Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 103-09.
- 11 Morrow GR, Morrell C. Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1982; 307: 1476-80.
- 12 Morrow GR. Clinical characteristics associated with the development of anticipatory nausea and vomiting in cancer patients undergoing chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1984; 10: 1170-75.
- 13 Kwong HNG. Chemotherapy-induced delayed emesis: what is the role of 5-HT3 antagonists. *J Pharm Technol* 2003; 19: 287-97.
- 14 Morrow GR, Hickok JT, Rosenthal SN. Progress in reducing nausea and emesis. *Cancer* 1995; 76: 343-57.
- 15 Apro E, Setak M, Lichinister D et al. Palonosetron (PALO) is more effective than ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. Results of a Phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 726.
- 16 Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational randomized double-blind placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin. The aprepitant protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4112-19.
- 17 Van Sickle MD, Oland LD, Ho W, Hillard CJ, Mackie K, Davison JS, Sharkey KA. Cannabinoids inhibit emesis through CB1 receptors in the brainstem of the ferret. *Gastroenterology* 2001; 121: 767-74.
- 18 Fan P. Cannabinoid agonists inhibit the activation of 5-HT3 receptors in rat nodose ganglion neurons. *J Neurophysiol* 1995; 73: 907-10.
- 19 Soderpalm AH, Schuster A, de Wit H. Antiemetic efficacy of smoked marijuana: subjective and behavioral effects on nausea induced by syrup of ipecac. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 69: 343-50.
- 20 Kwiatkowska M, Parker LA, Burton P, Mechoulam R. A comparative analysis of the potential of cannabinoids and ondansetron to suppress cisplatin-induced emesis in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacology* 2004.
- 21 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.
- 22 Parker LA, Mechoulam R, Schlievert C, Abbott L, Fudge ML, Burton P. Effects of cannabinoids on lithium-induced conditioned rejection reactions in a rat model of nausea. *Psychopharmacology* 2003; 166:156-62.
- 23 Parker LA, Kwiatkowska M, Burton P, Mechoulam R. Effect of cannabinoids on lithium-induced vomiting in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacology* 2004;171:156-61.

- 24 Musty RE, Rossi R. Effects of smoked cannabis and oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol on nausea and emesis after cancer chemotherapy: A review of state clinical trials. J CANT [en línea] 2001 [data d'accés el dia 5 de març de 2002]; 1: 29 (109). URL. Disponible a: <http://www.cannabis-med.org/science-international/JCANT.btm>
- 25 Vicinguerra V, Moore T, Brennan E. Inhalation marijuana as an antiemetic for cancer chemotherapy. NY State Med 1988; 88: 525-27.
- 26 Tramer 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. [Ref. SIETES](#)
- 27 Jadad AR, Moore AR, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan J, et al. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996; 17: 1-12.
- 28 Higi M, Niederle N, Bremer K, Schmitt G, Schmidt CG, Seeber S. Levonantradol bei der Behandlung von zytostatika-bedingter Übelkeit und Erbrechen. Dtsch Med Wschr 1982; 107: 1232-34.
- 29 Niiranen A, Mattson K. Antiemetic efficacy of nabilone and dexamethasone: a randomized study of patients with lung cancer receiving chemotherapy. Am J Clin Oncol 1987; 10: 325-29.
- 30 Citron ML, Herman TS, Vreeland F, Kransow SH, Fossieck Jr BE, Harwood S, et al. Antiemetic efficacy of levonantradol compared to delta-9-tetrahydrocannabinol for chemotherapy-induced nausea and vomiting. Cancer Treat Rep 1985; 69: 109-12.
- 31 Roffman RA. The controlled substances therapeutic research act in the state of Washington. J Clin Pharmacol 1981; 8-9(Suppl): 133S-40S.
- 32 Cunningham D, Forrest GJ, Soukop M, Gilchrist NL, Calder IT. Nabilone and prochlorperazine: a useful combination for emesis induced by cytotoxic drugs. BMJ 1985; 291: 864-65.
- 33 Cunningham D, Bradley CJ, Forrest GJ, Hutcheon AW, Adams L, Sneddon M, et al. A randomized trial of oral nabilone and prochlorperazine compared to intravenous metoclopramide and dexamethasone in the treatment of nausea and vomiting induced by chemotherapy regimens containing cisplatin or cisplatin analogues. Eur J Cancer Clin Oncol 1988; 24: 685-89.
- 34 Gilbert CJ, Ohly KV, Rosner G, Peters WP. Randomized, double-blind comparison of a prochlorperazine-based versus a metoclopramide-based antiemetic regimen in patients undergoing autologous bone marrow transplantation. Cancer 1995; 76: 2330-37.
- 35 Priestman SG, Priestman TJ, Canney PA. A double-blind randomised cross-over comparison of nabilone and metoclopramide in the control of radiation-induced nausea. Clin Radiol 1987; 38: 543-44.
- 36 Lucraft HH, Palmer MK. Randomised clinical trial of levonantradol and chlorpromazine in the prevention of radiotherapy induced vomiting. Clin Radiol 1982; 33: 621-22.
- 37 Lewis IH, Campbell DN, Barrowcliffe MP. Effect of nabilone on nausea and vomiting after total abdominal hysterectomy. Br J Anaesth 1994; 73: 244-46.
- 38 Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, 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.
- 39 Ekert K, Waters KD, Jurk IH, Mobilia J, Loughnan P. Amelioration of cancer chemotherapy induced nausea and vomiting by delta-9-tetrahydrocannabinol. Med J Aus 1979; 2: 657-59.
- 40 Garb S, Beers AL, Bograd M, McMahon RT, Magalik A, Ashmann A, et al. Two-pronged study of tetrahydrocannabinol (THC) prevention of vomiting from cancer chemotherapy. IRCS Med Sci 1980; 8: 203-04.
- 41 Stambaugh Jr JE, McAdams J, Vreeland F. Dose ranging evaluation of the antiemetic efficacy and toxicity of intramuscular levonantradol in cancer subjects with chemotherapy-induced emesis. J Clin Pharmacol 1984; 24: 480-85.
- 42 Levitt M, Wilson A, Bowman D, Kemel S, Krepart G, Marks V, et al. Physiologic observations in a controlled clinical trial of the antiemetic effectiveness of 5, 10, and 15 mg of delta9-tetrahydrocannabinol in cancer chemotherapy. Ophthalmologic

- implications. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 103-19S.
- 43 Einhorn LH. Nabilone: an effective antiemetic agent in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 1982; 9(Suppl B): 55-61.
- 44 Lane M, Smith FE, Sullivan RA, Plasse TF. Dronabinol and prochlorperazine alone and in combination as antiemetic agents for cancer chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 480-4.
- 45 Orr LE, McKernan JF. Antiemetic effect of delta 9-tetrahydrocannabinol in chemotherapy-associated nausea and emesis as compared to placebo and compazine. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 76S-80S.
- 46 Ungerleider JT, Sarna G, Fairbanks LA, Goodnight J, Andrysiak T, Jamison K. THC or compazine for the cancer chemotherapy patient. The UCLA study. Part II: patient drug preference. *Am J Clin Oncol* 1985; 8: 142-47.
- 47 Ahmedzai S, Carlyle DL, Calder IT, Moran F. Anti-emetic efficacy and toxicity of nabilone, a synthetic cannabinoid, in lung cancer chemotherapy. *Br J Cancer* 1983; 48: 657-63.
- 48 Chan HS, Correia JA, MacLeod SM. Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics* 1987; 79: 946-52.
- 49 Chang AE, Shilling DJ, Stillman C, Goldberg NH, Seipp CA, Barofsky I, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as antiemetic in cancer patients receiving high dose methotrexate. *Ann Intern Med* 1979; 91: 819-24.
- 50 Chang AE, Shilling DJ, Stillman RC, Goldberg NH, Seipp CA, Barofsky I, et al. A prospective evaluation of delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in patients receiving adriamycin and cytoxan chemotherapy. *Cancer* 1981; 47: 1746-51.
- 51 Colls BM, Ferry DG, Gray AJ, Harvey VJ, McQueen EG. The antiemetic activity of tetrahydrocannabinol versus metoclopramide and hiethylperazine in patients undergoing cancer chemotherapy. *N Z Med J* 1980; 91: 449-51.
- 52 Crawford SM, Buckman R. Nabilone and metoclopramide in the treatment of nausea and vomiting due to cisplatin: a double blind study. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1986; 3: 39-42.
- 53 Dalzell AM, Bartlett H, Lilleyman JS. Nabilone: an alternative antiemetic for cancer chemotherapy. *Arch Dis Child* 1986; 61: 502-05.
- 54 Einhorn LH, Nagy C, Furnas B, Williams SD. Nabilone: an effective antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 64S-69S.
- 55 Colls BM. Cannabis and cancer chemotherapy. *Lancet* 1980; I: 1187-88.
- 56 Frytak S, Moertel CG, Fallon JR, Rubin J, Creagan ET. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy. A comparison with prochlorperazine and a placebo. *Ann Intern Med* 1979; 91: 825-30.
- 57 George M, Pejovic MH, Thuair M, Kramar A, Wolff JP. Randomized comparative trial of a new antiemetic, nabilone, in cancer patients treated with cisplatin. *Biomed Pharmacother* 1983; 37: 24-27.
- 58 Gralla RJ, Tyson LB, Bordin LA, Clark RA, Kelsen DP, Kris MG, et al. Antiemetic therapy: a review of recent studies and a report of a random assignment trial comparing metoclopramide with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Cancer Treat Rev* 1984; 68: 163-72.
- 59 Herman TS, Einhorn LH, Jones SE, Nagy C, Chester AB, Dean JC, et al. Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1979; 300: 1295-97.
- 60 Hutcheon AW, Palmer JB, Soukop M, Cunningham D, McArdle C, Welsh J, et al. A randomised multicentre single blind comparison of a cannabinoid anti-emetic (levonantradol) with chlorpromazine in patients receiving their first cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19: 1087-90.
- 61 Johansson R, Kilkku P, Groenroos M. A double-blind, controlled trial of nabilone vs prochlorperazine for refractory emesis induced by cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 1982; 9: 25-33.
- 62 Jones SE, Durant JR, Greco FA, Robertone A. A multi-institutional phase III study of nabilone vs placebo in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer*

- Treat Rev 1982; 9: 45-48.
- 63 Kluin-Neleman JC, Neleman FA, Meuwissen OJAT, Maes RAA. Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy; a double blind cross-over trial against placebo. *Vet Hum Toxicol* 1979; 21: 228-40.
- 64 Lane M, Vogel CL, Ferguson J, Krasnow S, Saiers JL, Hamm J, et al. Dronabinol and prochlorperazine in combination for treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Pain Symptom Manag* 1991; 6: 352-59.
- 65 Levitt M. Nabilone vs placebo in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Cancer Treat Rev* 1982; 9(suppl B): 49-53.
- 66 McCabe M, Smith FP, MacDonald JS, Woolley PV, Goldberg D. Efficacy of tetrahydrocannabinol in patients refractory to standard antiemetic therapy. *Invest New Drugs* 1988; 6: 243-46.
- 67 Neidhart JA, Gagen MM, Wilson HE, Young DC. Comparative trial of the antiemetic effects of THC and haloperidol. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 38S-42S.
- 68 Niederle N, Schutte J, Schmidt CG. Crossover comparison of the antiemetic efficacy of nabilone and alizapride in patients with nonseminomatous testicular cancer receiving cisplatin therapy. *Klin Wochenschr* 1986; 64: 362-65.
- 69 Niiranen A, Mattson K. A cross-over comparison of nabilone and prochlorperazine for emesis induced by cancer chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1985; 8: 336-40.
- 70 Orr LE, McKernan JF, Bloome B. Antiemetic effect of tetrahydrocannabinol compared with placebo and prochlorperazine in chemotherapy-associated nausea and emesis. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1431-33.
- 71 Pomeroy M, Fennelly JJ, Towers M. Prospective randomized double-blind trial of nabilone versus domperidone in the treatment of cytotoxic-induced emesis. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 17: 285-88.
- 72 Sallan SE, Zinberg NE, Frei E 3rd. Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1975; 293: 795-97. [Ref. SIETES](#)
- 73 Sallan SE, Cronin C, Zelen M, Zinberg NE. Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer: a randomized comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine. *N Engl J Med* 1980; 302: 135-38.
- 74 Steele N, Gralla RJ, Braun Jr DW, Young CW. Double-blind comparison of the antiemetic effects of nabilone and prochlorperazine on chemotherapy-induced emesis. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 219-24.
- 75 Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Goodnight J, Sarna G, Jamison K. Cannabis and cancer therapy: a comparison of delta-9-THC and prochlorperazine. *Cancer* 1982; 50: 636-45.
- 76 Wada JK, Bogdon DL, Gunnell JC, Hum GJ, Gota CH, Rieth TE. Double-blind, randomized, crossover trial of nabilone vs placebo in cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 1982; 9(Suppl B): 39-44.
- 77 Levitt M, Faiman C, Hawks R, Wilson A. Randomized double blind comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and marijuana as chemotherapy antiemetics. *ASCO Abstracts* 1984; 3: 91.
- 78 Kris MG. Why do we need another antiemetic? *Just Ask. J clin Oncol* 2003; 21: 4077-80 .
- 79 Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, King DV, Atkins JN, Fitch TR. Nausea and emesis remain significant problems of chemotherapy despite prophylaxis with 5-Hydroxytryptamine-3 Antiemetics. *Cancer* 2003; 97: 2880-6.
- 80 Lindley C, Blower P. Oral serotonin type 3-receptor antagonists for prevention of chemotherapy-induced emesis. *AM J Health Syst Pharm* 2000; 57: 1685-97.
- 81 Chua DT, Sham JST, Kwong DL, Kwok CCH, Yue A, Foo YC et al. Comparative efficacy of three 5-HT3 antagonists (granisetron, ondansetron, and tropisetron) plus dexamethasone for prevention of cisplatin-induced acute emesis. A randomised crossover study. *Am J Oncol* 2000; 23: 185-91.
- 82 Giglio A, Soares HP, Caparroz C, Castro PC. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2000; 89: 2301-08.

- 83 Herrington JD, Kwan P, Young RR, Lagow E, Lagrone L, Riggs MW. Randomized, multicenter comparison of oral granisetron and oral ondansetron for emetogenic chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1318-23.
- 84 Hickocok 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.
- 85 Roscoe JA, Morrow GR, Hickock 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 Management* 2000; 20:113-21.
- 86 Iversen LL. Marihuana. *Conocimiento científico actual*. 1ª ed. Barcelona. Ariel; 2001: 185-94.

Indicacions en neurologia

Key

Description

- 1 Pazos A, Pascual J. Farmacología de los movimientos anormales. Fármacos antiespásticos. A: Flórez J. Farmacología humana. 3ª ed Barcelona, Masson; 1997: 513-63.
- 2 Noth J. Trends in the pathophysiology and pharmacotherapy of spasticity. *J Neurol* 1991;238:131-39.
- 3 Kita M, Goodkin DE. Drugs used to treat spasticity. *Drugs* 2000; 59: 487-95. [Ref. SIETES](#)
- 4 Gilman S, Newman SW, eds. Manter and Gatz's essentials of clinical neuroanatomy and neurophysiology, 9ª ed. Filadèlfia, Davis, 1996.
- 5 Anònim. Dantrolene sodium for treatment of spasticity. *Med Lett Drugs Ther* 1974; 16: 61-62.
- 6 Duncan GW, Shahani BT, Young RR. An evaluation of baclofen treatment for certain symptoms in patients with spinal cord lesions. *Neurology* 1976; 26: 441-46.
- 7 Anònim. The management of spasticity. *Drug Ther Bull* 2000; 38: 44-46. [Ref. SIETES](#)
- 8 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.
- 9 Pryce G, Ahmed Z, Hankey DJ, Jackson SJ, Croxford JL, Pocock JM i col·ls. Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126: 2191-20.
- 10 Achiron A, Miron S, Lavi V, Margalit R, Biegon A. Dexanabinol (HU-211) effect on experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for the treatment of acute relapses of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2000; 102: 26-31.
- 11 Arevalo-Martin 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.
- 12 Ni X, Geller EB, Eppihimer MJ, Eisenstein TK, Adler MW, Tuma RF. Win 552122, a cannabinoid receptor agonist, attenuates leukocyte/endothelial interactions in an experimental autoimmune encephalomyelitis model. *Mult Scler* 2004; 10:158-64.
- 13 Di Marzo, V. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci* 1998; 21: 521-28.
- 14 Consroe P. Brain cannabinoid systems as targets for therapy of neurological disorders. *Neurobiol Dis* 1998; 5: 534-51.
- 15 Brotchie JM. Adjuncts to dopamine replacement: a pragmatic approach to reducing the problem of dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 871-76.
- 16 Aceto MD. Anandamide, an endogenous cannabinoid, has a very low physical dependence potential. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287: 598-605.
- 17 Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. Endocannabinoids and multiple sclerosis: a blessing from the 'inner bliss'? *Trends Pharmacol Sci* 2000 ;21: 195-97.

- 18 Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1997;38: 44-48.
- 19 Consroe P, Tillery W, Rein J, Musty RE. Reported marijuana effects in patients with spinal cord injury. Program and abstracts of the 8th Annual Symposium on the Cannabinoids 1998. California, Estados Unidos.
- 20 Dunn M, Davis R. The perceived effects of marijuana on spinal cord injured males. *Paraplegia* 1974;12: 175.
- 21 Malec J, Harvey RF, Cayner JJ. Cannabis effect on spasticity in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; 63: 116-18.
- 22 Anònim. UK cannabis to be legal for MS?. *Scrip* 1998; 2388: 4. [Ref. SIETES](#)
- 23 Simmons RD, Ponsonby AL, van der Mei IA, Sheridan P. What affects your MS? Responses to an anonymous, Internet-based epidemiological survey. *Mult Scler* 2004;10: 202-11.
- 24 Institute of Medicine. Marijuana and medicine [en línea.]. 1999 [accedit d'octubre de 2002]; 196. URL disponible a <http://bob.nap.edu/books/0309071550/html>
- 25 Grinspoon L, Bakalar JB. Marijuana: The Forbidden Medicine. New Haven, Yale University Press, 1993.
- 26 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.
- 27 Schon F, Hart P, Hodgson TL, Pambakian ALM, Ruprah M. Suppression of pendular nystagmus by smoking cannabis in a patient with multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 53: 2209-10.
- 28 Meinck HM, Schonle PW, Conrad B. Effect of cannabinoids on spasticity and ataxia in multiple sclerosis. *J Neurol.* 1989; 236:120-22.
- 29 Jadad AR, Moore AR, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan J, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
- 30 Voth EA, Schwartz RH. Medicinal applications of delta-9-tetrahydrocannabinol and marijuana. *Ann Intern Med* 1997; 126: 791-98.
- 31 Check WA. Marijuana may lessen spasticity of MS. *JAMA.* 1979; 241: 2476.
- 32 Ungerleider JT, Andrysiak T. Therapeutic issues of marijuana and THC (tetrahydrocannabinol). *Int J Addict* 1985; 20: 691-99.
- 33 Hamann W, Di Vadi PP. Analgesic effect on the cannabinoid analogue nabilone is not mediated by opioid receptors. *Lancet* 1999; 353: 560. [Ref. SIETES](#)
- 34 Clifford DB. Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1983;13: 669-71.
- 35 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: 324-28.
- 36 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. [Ref. SIETES](#)
- 37 Petro DJ, Ellenberger Jr C. Treatment of human spasticity with delta 9tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 1981; 21(8-9 Suppl): 413S-416S.
- 38 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.
- 39 Martyn CN, Illis LS, Thom J. Nabilone in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet* 1995; 345: 579.
- 40 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; 58:1404-07.
- 41 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.

- 42 Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A. delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in single case double-blind trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1990; 240: 1-4.
- 43 Hanigan WC, Destree R, Truong XT. The effect of 9-THC on human spasticity. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39:198 (resum).
- 44 Fox P, Bain PG, Glickman S, Carroll C, Zajicek J. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62:1105-09.
- 45 Brandy CM, DasGupta R, 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.
- 46 Anònim. GW Pharma begins further phase III cannabis trials. *Scrip* 2002; 2739:23.
- 47 Montané E. Revisión del tratamiento farmacológico de la espasticidad por enfermedad neurológica no progresiva. (Tesina de Doctorat). Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona, 2002.
- 48 Shakespeare DT, Young CA, Boggild M. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000.
- 49 Taricco M, Adone R, Pagliacci C, Telaro E. Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000.
- 50 Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221-31. [Ref. SIETES](#)
- 51 Rudick RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, Kinkel RP, Ransohoff RM. Management of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1997; 337:1604-11. [Ref. SIETES](#)
- 52 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 (resum).
- 53 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: 21-29.

Tractament del dolor

Key

Description

- 1 IASP Pain terms: a current list with definitions and notes on usage. *Pain* 1986; 3: S215-21.
- 2 Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet* 1999; 353: 1607-09. [Ref. SIETES](#)
- 3 Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-85.
- 4 Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1124-32.
- 5 Costa D, Baños JE. Contribución del sistema nervioso central a la fisiología del dolor neuropático. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 591-95. [Ref. SIETES](#)
- 6 Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999; 353: 2051-58.
- 7 Ashburn MA, Staats PS. Management of chronic pain. *Lancet* 2001; 357: 1865. [Ref. SIETES](#)
- 8 Cerveró F, Laird JMA. Fisiología del dolor. En Aliaga L, Baños JE, Barutell C et al (eds). *Tratamiento del dolor: teoría y práctica*. Barcelona, MCR 1995: 9-25.
- 9 Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol* 2001; 63: 569-11.
- 10 Martin BR, Lichtman A. Cannabinoid transmission and pain perception. *Neurobiol Dis* 1998; 5: 447-61.
- 11 Rice ASC. Cannabinoids and pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2: 399-414.
- 12 Martin, W.J., Coffin, P.O., Attias, E., Balinsky, M., Tsou, K., Walker, J.M. Anatomical basis for cannabinoid-induced antinociception as revealed by intracerebral microinjections. *Brain Research* 1999; 822: 237-42.

- 13 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.
- 14 Wallace VC, Cottrell DF, Brophy PJ, Fleetwood-Walker SM. Local lysolecithininduced demyelination of peripheral afferents results in neuropathic pain behavior that is attenuated by cannabinoids. *J Neurosci* 2003; 23: 3221-33.
- 15 Zurier RB, Rosseti RG, Lane JH. Dimethylheptyl-THC-11oic acid. A nonpyschoactive antiinflammatory agent with a cannabinoid template structure. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 163-70.
- 16 Szolcsányi J. Anandamide and the question of its funcional role for activation of capsaicin receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 203-04.
- 17 Anònim. Drug treatment of neuropathic pain. *Drug Ther Bull* 2000; 38: 89-93.
- 18 Ramos Atance JA, Fernández Ruiz J. Sistema cannabinoide endògeno: ligandos y receptores acoplados a mecanismos de transducción de señales. *Adicciones* 2000; 12 (supl 2): 59-81.
- 19 Vaughan CW, Connor M, Bagley EE, Christie MJ. Actions of cannabinoids on membrane properties and synaptyc transmission in rat periaqueductal gray neurons in vitro. *Mol Pharmacol* 2000; 57: 288-95.
- 20 Vaughan CW, Mc Gregor IS, Christie MJ. Cannabinoid receptor activation inhibits GABAergic neurotransmission in rostral ventromedial medulla neurons in vitro. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 935-40.
- 21 Lichtman AH, Martin BR. Cannabinoid-induced nociception is mediated by a spinal alpha-2-noradrenergic mechanism. *Brain Reserch* 1991; 559: 309-14.
- 22 Puig SP, Ramos Atance JA. Cannabinoides: aspectos psiquiátricos y bioquímicos. En: Puig SP (ed). *Consideraciones terapéuticas*. Madrid, ediciones Rol S.A 2001: 141-42.
- 23 Manzanares J, Corchero J, Romero J, Fernández-Ruiz J, Ramos JA, Fuentes JA. Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 287-93.
- 24 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.
- 25 Welch SP, Stevens D. Antinociceptive activity of intrathecally administered cannabinoids alone and in combination with morfine in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 10-18.
- 26 Grinspoon L, Bakalar JB. *Marihuana: the forbidden medicine*. Yale Univ Press 1993, New Haven CT (1997, edició revisada i ampliada. Trad. *Marihuana: la medicina prohibida*, Barcelona, Páidos 1997.
- 27 Chatterjee A, Almahrezi A, Ware M, Fitzcharles MA. A dramatic response to inhaled cannabis in a woman with central thalamic pain and dystonia. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 4-6.
- 28 Dunn M, Davis R. The perceived effects of marijuana on spinal cord injured males. *Paraplegia* 1974; 12:175.
- 29 Lynch ME, Clark AJ. Cannabis reduces opioid dose in the treatment of chronic non cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 496-8.
- 30 García-Campayo J, Carrillo Sanz C, Ausejo Jiménez L, El-Khatib M. Efectividad del cannabis en el tratamiento del dolor somatomorfo. *Aten Primaria* 2002; 29; 140-41. [Ref. SIETES](#)
- 31 Ware MA, Doyle CR, Woods R, Lynch ME, Clark AJ. Cannabis use for choronic non-cancer pain: results of a prospective survey. *Pain* 2003;102: 211-16.
- 32 Oregon Medical Marihuana Program. [en línea] 2004 abril 1 [accedit el dia 20 de juny de 2004]; 1 (2). URL disponible a: <http://%20www.dhs.state.or.us/publichealth/mm/data.cfm>
- 33 Elsner F, Radbruch L, Sabatowski R. Tetrahydrocannabinol zur therapie chronischer schmerzen. *Schmerz* 2001; 15: 200-04.
- 34 Notcutt W, Prince M, Chapman G. Clinical experiance with nabilone for chronic pain. *Pharmaceut Sci* 1997; 3: 551-55.

----- Mensaje reenviado -----

From: "Guardado por Microsoft Internet Explorer 7"

To:

Date: Sat, 15 May 2010 18:29:51 +0200

Subject: ReaccionsCannabis < Cannabis < Web Fundació Institut Català de Farmacologia



Uso terapéutico del cannabis: Reacciones adversas

- [Introducción](#)
- [Los efectos sobre el SNC](#)
 - [Efectos agudos](#)
 - [Efectos en usuarios crónicos](#)
- [Efectos cardiovasculares](#)
- [Efectos sobre el aparato respiratorio](#)
- [Efectos sobre la inmunidad](#)
- [Uso durante la gestación](#)
- [Otros efectos indeseados](#)
- [Interacciones farmacológicas](#)
- [Conclusiones](#)
- [Bibliografía](#)

Introducción

Los efectos adversos del cannabis y los cannabinoides dependen de la vía de administración y la duración de la exposición. Los efectos adversos agudos afectan fundamentalmente al sistema nervioso central y cardiovascular. Los crónicos se manifiestan principalmente sobre el aparato respiratorio, sobre la inmunidad y la gestación.

Su **toxicidad aguda** es muy baja, dado el amplio margen terapéutico. En toxicología experimental, la diferencia entre la DE50 y la DL50 es de 40.000. [1] No afecta a funciones fisiológicas importantes. Se trata probablemente del único fármaco con el que no hay ningún caso conocido de muerte por intoxicación.

Los efectos sobre el SNC

Los efectos sobre el SNC son generalmente dosis-dependientes y producidos por el principal componente de la planta del cáñamo, el THC. Los efectos adversos más frecuentemente descritos han sido euforia, disforia, ataques de pánico, sedación, alteraciones de la percepción, alteraciones de la función motora (ataxia, disartría e incoordinación), alteraciones de la función cognitiva, de la memoria y psicosis. [2], [3], [4]

Estudios recientes han sugerido también una relación entre el uso crónico de marihuana y depresión, ansiedad, esquizofrenia y otras psicosis y alteraciones de la función cognitiva. [5], [6], [7], [8], [9], [10]

Efectos agudos

Los efectos euforizante, ansiolítico y a veces sedante del cáñamo pueden influir en el potencial terapéutico, ya que en algunas circunstancias pueden ser apercebidos como indeseados, y en otros como beneficiosos.

El **efecto euforizante** varía en función de la dosis, la vía de administración, las expectativas, el ambiente y la personalidad del consumidor. El efecto euforizante también se llama high (colocón) y se ha descrito como una sensación de intoxicación con disminución de la ansiedad, la tensión y alteraciones de la percepción. La intensidad del efecto euforizante depende de la dosis y se puede inducir con pequeñas cantidades de THC. [11], [12]

La **disforia** se puede manifestar en forma de ataques de pánico, sensaciones somáticas desagradables y sentimientos paranoicos. Cuando se utiliza como finalidad terapéutica, dado que produce taquicardia y a veces

altera la sensación de frío y calor, algunos pacientes pueden angustiarse y desarrollar una **reacción de pánico**. [4]

El cannabis produce efecto depresor del SNC, que se suele manifestar como **debilidad generalizada, somnolencia, sedación y disminución de la ansiedad**. [11] Este último efecto se ha relacionado con la cantidad de CBD de la planta del cáñamo. Las variedades de la planta modificadas genéticamente que contienen más cantidad de CBD producen un efecto más ansiolítico que las que contienen menos. En estudios en voluntarios sanos se ha observado que el CBD puede inhibir la ansiedad inducida por el THC, pero otros estudios no lo confirman y los resultados no son concluyentes. [13]

Las **alteraciones de la percepción** inducidas por el cannabis pueden afectar a todas las modalidades sensoriales. La percepción de los colores y del sonido puede parecer más intensa y la apreciación de la música puede estar aumentada. También se han descrito alteraciones de la percepción temporal y espacial. En estudios experimentales se ha observado que los consumidores de cannabis tienden a sobreestimar el paso del tiempo. [14]

En cuanto a las **alteraciones de la función motora**, inicialmente puede provocar un estado de excitación con aumento de la actividad motora. Posteriormente puede aparecer ataxia, disartria y alteraciones de la coordinación. [11]

Las **alteraciones de la función cognitiva** se manifiestan inicialmente como sensación de rapidez de pensamiento con fuga de ideas. [11] Altera la memoria a corto plazo. [15] La alteración de la memoria parece ser que es el resultado de un déficit de atención, de incapacidad de filtrar información y de intrusión de pensamientos extraños. [11]

En cuanto al uso terapéutico, los resultados de los ensayos clínicos publicados indican que entre un 20 y un 23% de los pacientes tratados se retiraron debido a efectos adversos como mareo, flotación, depresión, distorsión de la realidad y disforia.[11]

Es importante advertir a los pacientes de la posible aparición de efectos sobre el SNC, y explicar que suelen ser autolimitados, y la mayoría tolerables si el paciente se estira y se relaja.

Efectos en usuarios crónicos

Varios estudios observacionales han mostrado que las alteraciones de la función cognitiva producidos por la intoxicación aguda de cannabis pueden persistir durante horas o días. [7], [8], [9] No obstante, hasta el momento no se ha podido demostrar que estos cambios sean irreversibles. También hay dudas sobre si el déficit cognitivo aumenta con el tiempo de exposición. [10]

En un estudio transversal realizado entre 1997 y 2000 en 102 usuarios de cannabis y 33 controles no usuarios, se encontró que el uso crónico de marihuana durante 20 años producía alteraciones cognitivas (de la memoria, atención, aprendizaje y retención), que persistían durante las 17 horas posteriores al último cigarrillo de cannabis. [8] Éste es el único estudio que ha mostrado una tendencia a la irreversibilidad del déficit cognitivo en usuarios crónicos de marihuana. No obstante, este estudio ha sido ampliamente criticado por sus limitaciones metodológicas. Los usuarios crónicos de cannabis fueron seleccionados a partir de programas de deshabituación, ya de por sí preocupados por las posibles secuelas del uso de cannabis. Los controles fueron reclutados de la población general mediante anuncios. No obstante, no se controlaron posibles factores de confusión, como las diferencias demográficas y antecedentes de uso de fármacos neuropsiquiátricos que podrían haber afectado a los resultados de las pruebas utilizadas para medir los efectos del tratamiento sobre la cognición. [10], [16]

En otro estudio publicado recientemente, se compararon los efectos del cannabis fumado en tres grupos de individuos de entre 30 y 55 años: 63 eran consumidores de grandes cantidades de cannabis, 45 ex-consumidores y 72 consumidores por primera vez. Se encontró que el déficit cognitivo se mantenía hasta una semana después de haber suspendido el consumo de cannabis y desaparecía al 28º día. No encontraron diferencias significativas entre los tres grupos de individuos. Los autores concluyeron que los efectos del cannabis sobre la función cognitiva estaban relacionados con la exposición aguda y eran reversibles. [7]

Por otra parte, en un metanálisis reciente de estudios observacionales que evaluaba los posibles déficits cognitivos de consumidores crónicos de cannabis, no se encontraron cambios irreversibles en siete de las ocho pruebas neuropsicológicas evaluadas. No obstante, los consumidores crónicos de grandes cantidades de cannabis mostraban una tendencia no significativa a presentar más dificultad en asimilar nueva información. [9]

La relación entre el uso agudo de cannabis y la psicosis está bien establecida. La **psicosis** se puede manifestar en forma de delirio, confusión, alucinaciones visuales y auditivas, estados paranoicos agudos, manía e hipomanía. Estos efectos son, no obstante, poco frecuentes.[11] No obstante, no hay pruebas concluyentes de que pueda producir esquizofrenia en individuos no predispuestos. La teoría más aceptada es que podría precipitar un episodio en personas con antecedentes o exacerbar los síntomas en pacientes con esquizofrenia.[17], [18]

El estudio más conocido a favor de una relación de causalidad entre el uso de cannabis y la esquizofrenia es uno de cohortes en el que se evaluaba la incidencia de esquizofrenia en 50.000 suecos seguidos durante 15 años. En este estudio se encontró que el uso de cannabis durante la adolescencia aumentaba la incidencia de esquizofrenia de una forma dosis-dependiente.[19] No obstante, las limitaciones metodológicas del estudio, en el que no se tuvieron en cuenta factores de confusión, como el uso de drogas concomitantes o si los síntomas podrómicos de la esquizofrenia podrían haber inducido el uso de cannabis, pusieron en duda la validez de estos resultados.

Recientemente se ha publicado un seguimiento más largo de esta cohorte en la que se han controlado los factores de confusión mencionados y se han confirmado los resultados de un análisis previo.[20] No obstante, este estudio presenta aún limitaciones metodológicas que cuestionan los resultados. El estudio cruza información obtenida mediante encuesta no anónima autoadministrada sobre el uso de drogas y otras variables relacionadas con la psicosis (familia, antecedentes sociales, comportamiento durante la adolescencia) en jóvenes que ingresan en el servicio militar obligatorio en Suecia, con ingresos hospitalarios durante los 26 años siguientes por esquizofrenia y otras psicosis a partir de un registro de altas hospitalarias. Por otra parte, la pregunta sobre si el cannabis puede desencadenar la enfermedad sólo en personas vulnerables o por el contrario también en personas no predispuestas no está resuelta. Sobre todo porque es difícil establecer unos criterios que definan a las personas predispuestas a sufrir una enfermedad de la que aún no está clara su etiología. [21]

En otra cohorte neozelandesa con 1.037 adolescentes, no se encontró asociación entre el uso de cannabis a los 15 y a los 18 años y “trastorno esquizofreniforme” a los 26 años, aunque encuentran un aumento de “síntomas de esquizofrenia” (pero no de esquizofrenia), concepto que, dado que no definen, dificulta la interpretación de los resultados.[22]

La relación entre el uso de cannabis y depresión ha sido menos estudiada. No obstante, dos estudios recientes apoyan la hipótesis de que el uso de cannabis puede ser un factor de riesgo. [5], [6]

En una cohorte de 1.920 pacientes norteamericanos seguidos durante 16 años (1980-1996), el abuso de cannabis se asoció a un aumento de cuatro veces el riesgo de depresión (con ideas de suicidio y anedonía).[5] El riesgo de depresión asociado al abuso de cannabis se evaluó en 849 participantes que no tenían síntomas de depresión al inicio del estudio (1980) y presentaban síntomas de abuso de cannabis 15 años después durante un período de seguimiento de dos años (1994 y 1996). El abuso de cannabis se definió a partir de una lista de ocho problemas, de los que se especifican sólo dos en la publicación: intoxicación durante la actividad laboral y alteraciones en la motivación laboral.

Por otra parte, una muestra de 1.600 estudiantes australianos de entre 14 y 15 años seguidos durante 7 años pone de manifiesto un aumento de riesgo de depresión y ansiedad sólo en las mujeres.[6]

En el estudio de cohortes neozelandés no se encuentra asociación entre el uso de cannabis en la adolescencia y depresión a los 26 años. [22]

Un estudio australiano pone de manifiesto que los niños en edad escolar que fuman cannabis semanalmente tienen un riesgo superior de abandonar los estudios que los que no fuman. Esta asociación es superior por debajo de los 15 años y disminuye progresivamente con la edad. [23]

Son necesarios más estudios metodológicamente correctos que confirmen si el uso crónico de cannabis aumenta el riesgo de esquizofrenia, otras psicosis, depresión y ansiedad, y que aclaren si el cannabis actuaría como factor de confusión causal o como un factor precipitante de las mismas en individuos predispuestos.

Efectos cardiovasculares

El cannabis produce alteraciones hemodinámicas que varían en función de la dosis. A dosis bajas aparece taquicardia y a dosis altas bradicardia e hipotensión. También puede producir hipotensión postural. [24]

La taquicardia se acompaña de un aumento del volumen cardíaco de expulsión y de la demanda de oxígeno. Puede incrementar la frecuencia cardíaca en un 20 a un 100% durante 2 a 3 h y también puede aumentar el flujo sanguíneo hasta en un 30%. [25] El aumento de la demanda de oxígeno puede reducir el dintel de aparición de angina en pacientes con enfermedad coronaria de base y favorecer la ruptura de placas de ateroma en pacientes vulnerables. No obstante, no parece que pueda precipitar un infarto agudo de miocardio. [26]

Efectos sobre el aparato respiratorio

La principal preocupación relacionada con el uso de cannabis es el efecto del humo sobre los pulmones. El humo de la combustión de la marihuana contiene más alquitrán y más benzopiranos (partículas carcinogénicas) que el del tabaco. [1], [2] La exposición crónica al humo resultante de la combustión del tabaco y de marihuana se ha asociado a bronquitis crónica, enfisema y metaplasia escamosa. [27],[28] Se han descrito casos de cáncer del tracto digestivo y respiratorio (orofaringe, lengua, laringe, nariz y sinus paranasales) en adultos jóvenes fumadores importantes de cannabis y de tabaco. [29], [30], [31] Se ha sugerido que los riesgos asociados al cáñamo fumado serían similares a los del tabaco pero de aparición más precoz. [32] No obstante, los estudios epidemiológicos que han evaluado estos riesgos no son concluyentes. [33], [34]

Efectos sobre la inmunidad

Los efectos sobre la inmunidad no están bien establecidos. Estudios experimentales muestran que algunos cannabinoides tienen un efecto inmunomodulador, de forma que pueden incrementar o disminuir ciertas respuestas (proliferación de los linfocitos B, linfocitos T y liberación de citoquinas) en función del modelo experimental y del tipo de célula inmunitaria. Estos efectos se producen a unas dosis *in vitro* superiores a 5 mM *in vivo* superiores a 5 mg/kg (en la especie humana una dosis de 0,06 mg/kg ya produce efectos psicoactivos) y no se ha observado que tengan implicaciones en la práctica clínica. [35], [36] En dos estudios en pacientes con sida, el uso de cannabis no aceleró la progresión de la enfermedad. [37], [38]

Uso durante la gestación

El uso de cannabis fumado durante la gestación no parece asociarse a un riesgo de teratogenia; en algunos estudios observacionales se ha relacionado con bajo peso al nacer, pero la asociación desaparece si se ajusta por otros factores como el tabaco. [39] También se ha sugerido un aumento del riesgo de complicaciones durante el parto y un retraso en el desarrollo cognitivo del niño, pero la relevancia de estos hallazgos no ha quedado establecida. [40] En un estudio de casos y controles se encontró un aumento del riesgo de leucemia no linfoblástica en los hijos de madres que habían fumado marihuana durante el embarazo o justo antes, [41] pero este hallazgo no ha sido confirmado en otros estudios.

Otros efectos indeseados

En un estudio observacional, realizado en Francia (presentado en forma de comunicación oral a un congreso de hepatología en Berlín) se encontró que el uso diario de cannabis en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C se asocia de forma independiente a un riesgo superior de progresión a fibrosis hepática. No se encontró asociación con el uso moderado de cannabis. Otros factores de riesgo fueron el uso diario de más de 30 g de alcohol, el contagio a partir de los 25 años y la actividad física. De los 195 pacientes entrevistados, un 51% no consumían cannabis, un 17% eran consumidores ocasionales (7 cigarrillos al mes) y un 32% consumían cannabis diariamente (media de 107 cigarrillos al mes). [42] En estudios *in vitro* se ha observado que las células de hepatocitos de hígados cirróticos tienen un número aumentado de receptores CB1 que podrían explicar estos efectos. Son necesarios estudios con un número superior de pacientes que confirmen estos resultados.

Interacciones farmacológicas

Tanto el cannabis como el dronabinol han sido utilizados concomitantemente con otros medicamentos durante los ensayos clínicos realizados para evaluar su eficacia en varias indicaciones (véanse los apartados: [Oncología](#), [Dolor](#), [Neurología](#) y [Sida](#)). No obstante, en estos estudios no se han observado interacciones clínicamente relevantes entre los cannabinoides y otros fármacos. [43]

Por otra parte, se ha sugerido que el cannabis podría potenciar los efectos sedantes de diferentes fármacos depresores del sistema nervioso central (alcohol, opiáceos, benzodiacepinas, barbitúricos, antidepresivos

tricíclicos o ketamina), así como favorecer la aparición de taquicardia cuando se administra concomitantemente con fármacos simpaticomiméticos (anfetaminas y epinefrina) o anticolinérgicos (atropina).[44] No obstante, no se han realizado estudios experimentales *in vivo* que confirmen y evalúen el mecanismo responsable de cada una de estas interacciones.[45]

Varios estudios describen la existencia de interacciones bidireccionales entre los sistemas opioide y cannabinoide en la analgesia y en fenómenos de dependencia. En estudios en animales se ha observado que los cannabinoides y los opioides tienen una acción sinérgica en el control del dolor. Cuando se coadministran dosis bajas de cannabinoides con dosis subefectivas de morfina, se produce una importante potenciación de la acción antinociceptiva.[46] Este sinergismo está mediado por receptores y se puede bloquear tanto con antagonistas cannabinoides como con antagonistas opioides.[47] (Véanse los apartados [Dolor](#) y [Tolerancia y dependencia](#)).

A partir de estudios experimentales en ratas se ha sugerido que los agonistas D2 de la dopamina podrían aumentar el efecto analgésico del THC,[48] que la fisostigmina podría antagonizar sus efectos psicotrópicos y cardiovasculares y que el THC podría disminuir el efecto analgésico de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).[49]

Se han descrito casos aislados de otras interacciones. Por ejemplo, en pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette se ha observado que el THC podría antagonizar el efecto antipsicótico de los neurolépticos. [50] No obstante, se ha visto que los bloqueadores beta-adrenérgicos y los AINE, sobre todo la indometacina, pueden reducir la taquicardia asociada al THC. [25], [51] También se ha visto que la indometacina puede antagonizar los efectos subjetivos producidos por el THC.[51]

Conclusiones

Los efectos adversos del cannabis y los cannabinoides dependen de la vía de administración y de la duración de la exposición.

Los efectos adversos agudos más frecuentemente descritos han sido euforia, disforia, ataques de pánico, sedación, alteraciones de la percepción, alteraciones de la función motora (ataxia, disartría e incoordinación), alteraciones de la función cognitiva, de la memoria y psicosis. Estudios recientes han encontrado también una relación entre el uso crónico de marihuana y esquizofrenia, depresión y ansiedad.

Hasta el momento no se ha podido demostrar que las alteraciones de la función cognitiva en fumadores crónicos de cannabis sean irreversibles. También hay dudas sobre si el déficit cognitivo aumenta con el tiempo de exposición.

La relación entre el cannabis y la psicosis está bien establecida. No obstante, no hay pruebas concluyentes de que pueda producir esquizofrenia. La teoría más aceptada es que podría precipitar un episodio en personas con antecedentes o exacerbar los síntomas en pacientes con esquizofrenia.

El cannabis administrado a dosis bajas produce taquicardia y a dosis altas bradicardia e hipotensión. También puede producir hipertensión supina e hipotensión postural. Puede reducir el dintel de la aparición de angina en pacientes con enfermedad coronaria de base. No obstante, no parece que pueda precipitar un infarto agudo de miocardio.

La exposición crónica al humo resultante de la combustión del tabaco y de marihuana se ha asociado a bronquitis crónica, enfisema y metaplasia escamosa. Se han descrito casos de cáncer del tracto digestivo y respiratorio, pero no disponemos de estudios epidemiológicos que hayan confirmado estos riesgos.

Aunque estudios experimentales muestran que algunos cannabinoides tienen un efecto inmunomodulador, no se ha observado que esto tenga implicaciones en la práctica clínica. Los efectos sobre la inmunidad no están bien establecidos.

El uso de cannabis fumado durante la gestación no parece asociarse a un riesgo de teratogenia; en algunos estudios observacionales se ha relacionado con bajo peso al nacer, aumento del riesgo de complicaciones durante el parto y un retraso en el desarrollo cognitivo del niño, pero la relevancia de estos hallazgos no ha quedado establecida.

Estudios preliminares sugieren que podría potenciar los efectos sedantes de diferentes fármacos depresores del sistema nervioso central, así como favorecer la aparición de taquicardia cuando se administra

concomitantemente con fármacos simpaticomiméticos o anticolinérgicos. También se han descrito interacciones entre el THC y los AINE, fisostigmina, neurolépticos y agonistas dopaminérgicos. No obstante, debe determinarse si el THC puede participar en interacciones con otros fármacos.

Bibliografía

1. Grinspoon L, Bakalar JB. Marihuana as medicine. A plea for reconsideration. JAMA 1995; 273: 1875-76. [Ref. SIETES](#)
2. Institute of Medicine. Marijuana and medicine [en línea] 1999 [accedit el dia 14 novembre de 2002]; 196. URL disponible a: <http://bob.nap.edu/books/0309071550/html>
3. Wayne H, Solowij N. Adverse effects of cannabis. Lancet 1998; 352: 1611-16.
4. Ashton CH. Adverse effects of cannabis and cannabinoids. Br J Anaesth 1999; 83: 637-49.
5. Bovasso GB. Cannabis abuse as risk factor for depressive symptoms. Am J Psychiatry 2001; 158: 2033-37.
6. 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: 1195-98. [Ref. SIETES](#)
7. Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 909-15.
8. 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. [Ref. SIETES](#)
9. Grant I, Gonzalez R, Carey C, Natarajan L. Long-term neurocognitive consequences of marijuana: a meta-analytic study. A: National Institute on Drug Abuse Workshop on Clinical Consequences of Marijuana [en línea] Agost 13, 2001 [accedit el dia 8 de gener de 2003]; (1)11. URL disponible a: <http://www.nida.nih.gov/MeetSum/marijuanaabstracts.html>
10. Pope HG. Cannabis, cognition and residual confounding. JAMA 2002; 287: 117274. [Ref. SIETES](#)
11. Voth EA, Schwartz RH. Medicinal applications of delta-9-tetrahydrocannabinol and marijuana. Ann Intern Med 1997;126: 791-98. [Ref. SIETES](#)
12. Tramèr MR, Caroll D, Campbell FA, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. BMJ 2000; 323: 16-21. [Ref. SIETES](#)
13. 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.
14. Dougherty DM, Cherek DR, Roache JD. The effects of smoked marijuana on progressive-interval schedule performance in humans. J Exp Anal Behav 1994; 62: 73-87.
15. Dewey WL. Cannabinoid pharmacology. Pharmacol Rev 1986; 38: 151-78. [Ref. SIETES](#)
16. Gunderson EW, Vosburg SK, Hart CL, Watson LTM, Nyquist JR, et al. Does marijuana use cause long-term deficits. JAMA 2002; 287: 2652-54. [Ref. SIETES](#)
17. Mc Kay DR, Tennant CC. Is the grass greener? The link between cannabis and psychosis. Med J Aust 2000; 172: 284-86.
18. Hall W, Degenhardt L. Cannabis and psychosis. Aust N Z J Psychiatry 2000; 34: 26-34.
19. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. Lancet 1987; 2: 1433-36.
20. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. BMJ 2002; 325: 1199-201. [Ref. SIETES](#)
21. Rey JM, Tennant CC. Cannabis and mental health. BMJ 2002; 325: 1183-84.
22. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. BMJ 2002; 325: 1212-23. [Ref. SIETES](#)
23. Lynskey MT, Coffey C, Degenhardt L, Carlin JB, Patton G. A longitudinal study of the effects of adolescent cannabis use on high school completion. Addiction. 2003; 98: 685-92.
24. Ghuran A, van der Wieken LR, Nolan J. Cardiovascular complications of recreational drugs. BMJ 2001; 323: 464-65. [Ref. SIETES](#)
25. Hollister LE. Health aspects of cannabis. Pharmacol Rev 1986; 38: 1-20.
26. Mittelman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. Circulation 2001; 103: 2805-09.
27. Tashkin DR, Baldwin GC, Sarafian T, Dubinett S, Roth MD. Respiratory and immunologic consequences of marijuana smoking. J Clin Pharmacol 2002; 42(11 Suppl): 71S-81S.
28. Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA, Simmons M, Bourque LB, Duann S et al. Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and nonsmokers. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 209-16.
29. Sridhar KS, Raub WA, Weatherby NL, Metsch LR, Surrat HL, Inciardi JA, et al. Possible role of marijuana

- smoking as a carcinogen in the development of lung cancer at young age. *J Psychoactive Drugs* 1994; 26: 285-88.
30. Caplan GA, Brigham BA. Marijuana smoking and carcinoma of tongue. *Cancer* 1990; 66: 1005-90.
 31. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, Tashkin DP, Yu GP, Marshall JR, et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 1071-78.
 32. Henry JA, Oldfield WLG, Min Kon O. Comparing cannabis wuth tabaco. *BMJ* 2003; 326; 942-43. [Ref. SIETES](#)
 33. Zhang ZF, Morgensten H, Spitz MR, Tashin DP, Yu GP, Marsshall JR et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer epidemiol biomarkers Prev* 1999; 8: 1071-78.
 34. Sidney S, quesenberry CP, Friedman GD, Tekawa IS: Marijuana use and cancer incidence.(California, United States). *Cancer Causes Control* 1997; 8: 722-28.
 35. Klein TW, Newton C, Friedman H. Cannabinoid receptors and immunity. *Immunol Today* 1998; 19: 373-81.
 36. Parolaro D. Presence and functional regulation of cannabinoid receptors in immune cells. *Life Sci* 1999; 65: 637-44.
 37. Di Franco MJ, Shepard HW, Hunter DJ. The lack of association of marihuana an other recreational drugs with progression to AIDS in San Francisco Men's Health Study. *Ann Epidemiol* 1996; 6: 283-89.
 38. Whitfield RM, Bechtel LM, Starich GH. The impact of ethanol and Marinol/marijuana usage on HIV + AIDS patients undergoing azidothymidine, azidothymidine/dideoxycytine, or dideoxyinosine therapy. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 122-27.
 39. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H et al. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med* 1989; 320: 762-68. [Ref. SIETES](#)
 40. Fried PA. Prenatal exposure to tobacco and marijuana: effects during pregnancy, infancy, and early childhood. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 319-36.
 41. Robison LL, Buckley JD, Daigle AE, Wells R, Benjamin D, Arthur DC et al. Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring. *Cancer* 1989; 63: 1904-11.
 42. Hezode C, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for fibrosis progression in chronic hepatitis C. Abstract 68. 39th Annual European Association for the Study of the Liver Conference, 14-18 de April de 2004. Berlín, Alemania; Grenard P, et al. Reduced liver fibrosis in CB1 receptor knockout mice. (resum) *J Hepatology* 2004; 40(S1): 8.
 43. Hollister LE. Interactions of marihuana and 9-THC with other drugs. A: Nahas G, Sutin KM, Harvey DJ, Agurell S, eds. *Marihuana and medicine*. Totowa, NJ: Humana Press 1999; 273-77.
 44. Sutin KM, Nahas GG. Physiological and pharmacological interations of marihuana (9-THC) with drugs and anesthetics. A: Nahas G, Sutin KM, Harvey DJ, Agurell S. *Marihuana and medicine*. Totowa, NJ: Humana Press, 1999; . 253-71.
 45. Pryor GT, Husain S, Mitoma C. Acute and subacute interactions between delta-9tetrahydrocannabinol and other drugs in the rat. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 281:171-89.
 46. Manzanares J, Corchero J, Romero J, Fernández-Ruiz J, Ramos JA, Fuentes JA. Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 287-93.
 47. Welch SP, Stevens D. Antinociceptive activity of intrathecally administered cannabinoids alone and in combination with morfine in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 10-18.
 48. Carta G, Gessa GL, Nava F. Dopamine D(2) receptor antagonists prevent delta(9)-tetrahydrocannabinol-induced antinociception in rats. *Eur J Pharmacol* 1999; 384: 153-56.
 49. Anikwue R, Huffman JW, Martin ZL, Welch SP. Decrease in efficacy and potency of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by chronic 9-tetrahydrocannabinol administration. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 340-46.
 50. Moss DE, Manderscheid PZ, Montgomery SP, Norman AB, Sanberg PR. Nicotine and cannabinoids as adjuncts to neuroleptics in the treatment of Tourette syndrome and other motor disorders. *Life Sci* 1989; 44:1521-1525.
 51. Perez-Reyes M, Burstein SH, White WR, McDonald SA, Hicks RE. Antagonism of marihuana effects by indomethacin in humans. *Life Sci*1991; 48: 507-15.

Darrera revisió: 13 Jul 2007 - 08:55

Copyright © 1999-2005 Fundació Institut Català de Farmacologia [<http://www.icf.uab.es>]

----- Mensaje reenviado -----

From: "Guardado por Microsoft Internet Explorer 7"

To:

Date: Sat, 15 May 2010 18:30:24 +0200

Subject: ToleranciaCannabis < Cannabis < Web Fundació Institut Català de Farmacologia



Uso terapéutico del cannabis: Tolerancia y dependencia

[Introducción](#)

[Tolerancia](#)

[Estudios en animales de experimentación](#)

[Mecanismos implicados en la tolerancia a los cannabinoides](#)

[Tolerancia cannabinoide en el ser humano](#)

[Dependencia física](#)

[Estudios en animales de experimentación](#)

[Mecanismos implicados en la dependencia física de los cannabinoides](#)

[Dependencia física de los cannabinoides en el ser humano](#)

[Conclusiones](#)

[Bibliografía](#)

Introducción

El potencial adictivo del cannabis y sus derivados es una cuestión controvertida. Mientras algunos autores sugieren que no produce dependencia física en el ser humano, otros han descrito la aparición de un síndrome de abstinencia leve en consumidores de preparados de cannabis con un contenido elevado de THC. [1], [2] Por otra parte se ha descrito tolerancia a algunos de los efectos subjetivos y a los efectos cardiovasculares del cannabis. No obstante, el consumo crónico de cannabis produce efectos subjetivos en el individuo que conducen a buscar y consumir la droga. Sin embargo, en un estudio epidemiológico se encontró que la dependencia del cannabis sería inferior a la que puede producir el tabaco o el alcohol. Otros datos indirectos así lo sugieren.

Tolerancia

Estudios en animales de experimentación

Para evaluar los fenómenos de tolerancia a los cannabinoides se han realizado numerosos estudios en animales de experimentación. Estudios en diferentes especies animales (ratas, ratones, perros y monos) han mostrado que la administración crónica de diferentes agonistas cannabinoides induce tolerancia a la mayoría de las respuestas farmacológicas. Se ha descrito tolerancia al efecto analgésico, a la hipomotilidad, a la hipotermia, a las respuestas cognitivas, a los efectos sobre la motilidad gastrointestinal, sobre el peso corporal, sobre el sistema cardiovascular, al efecto anticonvulsivo y a las respuestas endocrinas. La tolerancia puede aparecer rápidamente después de las primeras administraciones de dosis altas de agonistas cannabinoides, así como durante la administración crónica de dosis menores. [3]

Otros estudios en modelos animales han mostrado que puede existir tolerancia cruzada entre los diferentes agonistas cannabinoides exógenos sobre los efectos analgésico, de hipolocomoción y de hipotermia. [4]

Mecanismos implicados en la tolerancia a los cannabinoides

Los mecanismos implicados en la producción de tolerancia por cannabinoides son sobre todo de carácter farmacocinético. Se han relacionado con el número de receptores CB1 y con la expresión y actividad funcional de las proteínas G acopladas a estos receptores.

Algunos estudios en animales sugieren que la administración crónica de agonistas cannabinoides induce una disminución del número total de receptores de determinadas áreas del sistema nervioso central, como son el núcleo estriado, el sistema límbico, la corteza cerebral y el cerebelo. No obstante, otros estudios sugieren que

el número de receptores no se modifica, o incluso que puede aumentar en el hipocampo y el cerebelo.[5] También se ha observado que puede disminuir su expresión, es decir, los niveles de ARNm que codifican este receptor. [6] Por otra parte, también se han implicado fenómenos de desensibilización de los receptores que se han relacionado con actividad funcional de las proteínas G acopladas al receptor cannabinoide. [7]

La duración de los cambios bioquímicos inducidos por la administración crónica de cannabinoides es muy corta. La mayor parte de los cambios inducidos en el ARNm que codifica el receptor CB1 se normalizan pocas horas de suspender su administración. Los cambios observados en los receptores CB1 también son reversibles, incluso después de períodos de administración largos (3 meses en ratas y 7 meses en monos). [7]

El sistema opioide endógeno se ha implicado en el desarrollo de tolerancia a los efectos analgésicos y sobre la motilidad de los cannabinoides. En estudios de experimentación animal, se ha observado que los péptidos opioides relacionados con la proencefalina participarían en el desarrollo de tolerancia a la actividad analgésica. [7]

Tolerancia cannabinoide en el ser humano

El consumo crónico de grandes cantidades de cannabis puede producir tolerancia a los efectos subjetivos (cambios del humor, alteración de la memoria), cardiovasculares y sobre la presión intraocular. La tolerancia a los efectos del cannabis en el ser humano está directamente relacionada con la cantidad de THC consumida. [8] Se ha sugerido que los mecanismos farmacodinámicos (modificaciones en los receptores CB1) observados en los estudios de tolerancia en animales podrían explicar los fenómenos de tolerancia a algunos de los efectos del cannabis en humanos. No obstante, las dosis de THC utilizadas en los modelos animales han sido muy superiores a las que consumen habitualmente los fumadores de cannabis o a las utilizadas con finalidad terapéutica. Aunque la cantidad de principios activos de la marihuana es variable, un cigarrillo suele contener aproximadamente entre 30 y 60 μ g/kg de THC por un individuo de 70 kg. Las dosis que producen tolerancia en ratas han sido entre 20 y 50 mg/kg al día. Estas dosis podrían ser equivalentes a un consumo diario de 300 a 1.500 cigarrillos de marihuana. Teniendo en cuenta la relación directa que existe entre la dosis de THC utilizada y la aparición de tolerancia, sería difícil obtener en el ser humano el grado de tolerancia obtenido en condiciones experimentales en animales.

Se desconoce el grado preciso de tolerancia a los diferentes efectos terapéuticos que se puede derivar del consumo continuado de cannabis y cannabinoides. Sobre la base de los resultados de los estudios en animales se podría esperar la aparición de tolerancia al efecto analgésico. No obstante, en los ensayos clínicos sobre esta cuestión sólo se han evaluado dosis únicas de cannabinoides. [9] La indicación en la que se ha evaluado durante períodos más largos de tiempo ha sido el síndrome de anorexia caquexia en pacientes con sida. En un estudio de extensión de un año de duración no se observó tolerancia al efecto orexígeno del dronabinol. [10] Tampoco se ha descrito tolerancia al efecto antiemético (aunque en estos estudios la duración del tratamiento ha sido de 48 horas) [11], ni al efecto antiespástico en pacientes con esclerosis múltiple. La duración de estos estudios ha sido variable, entre un día y cuatro semanas. [12], [13], [14], [15]

Se ha descrito tolerancia a los efectos antiglaucomatosos de la nabilona administrada tópicamente. De hecho, el laboratorio fabricante interrumpió su desarrollo en esta indicación por este motivo. [16]

Dependencia física

Estudios en animales de experimentación

Varios estudios han mostrado que la administración crónica de THC y otros agonistas cannabinoides no producen síndrome de abstinencia espontánea en animales. [17] No obstante, se puede inducir un síndrome de abstinencia en animales tratados con dosis altas de THC a los que se administran antagonistas cannabinoides (SR-141716A). [18] Las manifestaciones varían entre especies: en ratas son más frecuentes los movimientos bruscos de la cabeza y tronco, temblor, ataxia, posturas anormales, ptosis, piloerección y disminución de la actividad motora; en los perros aparecen también síntomas vegetativos y alteración del comportamiento social. [19] El síndrome de abstinencia inducido en animales se ha atribuido a los efectos del antagonista SR 141716A, ya que la administración de éste no produce ningún efecto en ratones knockout (sin receptores CB1). [20]

Mecanismos implicados en la dependencia física de los cannabinoides

Hay varios estudios que han descrito la existencia de interacciones bidireccionales en los fenómenos de dependencia entre los sistemas opioide y cannabinoide. Se ha observado que los antagonistas cannabinoides pueden producir algunos signos de abstinencia de opioides en ratas dependientes de la morfina. No obstante, la naloxona puede producir signos de abstinencia en animales tratados crónicamente con cannabinoides. No obstante, ésto no ha sido confirmado en otros estudios. [7] Estos resultados contradictorios se han atribuido a diferencias entre las especies animales objeto de estudios.

En ratones *knockout* CB1 se observa una disminución de la gravedad del síndrome de abstinencia a la morfina. Por otra parte, también se ha estudiado la participación del sistema opioide endógeno en la expresión de la abstinencia a cannabinoides. Se ha observado que la gravedad de este síndrome es menor en ratones *knockout* del precursor de las encefalinas endógenas. [3]

El factor de liberación de corticotropina (CRF) también se ha implicado en los mecanismos de dependencia física de los cannabinoides. Se ha observado que en animales abstinentes a cannabinoides y otras drogas aumenta la liberación de esta hormona en el sistema límbico. Estas alteraciones bioquímicas se han relacionado con la aparición de síntomas de estrés y disforia en el ser humano. [21]

Dependencia física de los cannabinoides en el ser humano

El riesgo de dependencia física del cannabis es limitado. Los resultados de estudios observacionales en grandes consumidores son contradictorios. Mientras algunos autores no han encontrado que la suspensión del uso crónico produzca un síndrome de abstinencia, [22], [23] otros han descrito la aparición de ligeros síntomas de abstinencia como irritabilidad, anorexia, ansiedad e insomnio. No obstante, la sintomatología no alteró la vida cotidiana de los individuos. La gravedad del síndrome de abstinencia dependió de la dosis, la frecuencia y la duración del consumo. [1], [2]

En otro estudio en voluntarios sanos que habían recibido dosis altas de THC de forma continuada durante 21 días por vía oral, se observó un síndrome de abstinencia leve de una semana de duración, de intensidad máxima entre el segundo y el cuarto día. Los síntomas y signos más frecuentes fueron inquietud motora, irritabilidad, ligera agitación, insomnio, alteración del trazado del EEG durante el sueño, náuseas y dolor abdominal. [8]

Hasta el momento no se han descrito signos de dependencia cuando la marihuana, el THC o alguno de los derivados cannabinoides se han utilizado con finalidad terapéutica.

Datos epidemiológicos publicados en 1994 sugieren que la capacidad del cannabis para producir dependencia sería inferior a la del tabaco o el alcohol. Un 46% de la población estudiada (norteamericana) consumía cannabis con diferentes frecuencias de uso, y de éstos, sólo un 9% desarrolló dependencia según los criterios de la DSM-III-R. En cuanto al tabaco y el alcohol, una tercera parte de los fumadores y un 15% de los consumidores de alcohol desarrollaron dependencia. [24]

Conclusiones

Varios estudios en animales de experimentación han mostrado tolerancia a algunos de los efectos de los cannabinoides. Estos efectos podrían estar mediados por modificadores de los receptores CB1. No obstante, las dosis evaluadas en animales han sido muy superiores a las que el ser humano utiliza en la práctica. En el ser humano el consumo crónico de grandes cantidades de cannabis puede producir tolerancia a los efectos subjetivos (cambios del humor, alteración de la memoria) y a la taquicardia.

Por otra parte, no se ha podido demostrar un síndrome de abstinencia espontánea en animales tratados con dosis elevadas de cannabinoides. No obstante, se ha observado que en animales que han recibido dosis altas durante un tiempo, la administración de antagonistas cannabinoides puede inducir este síndrome. Varios estudios han descrito interacciones bidireccionales entre los sistemas opioide y cannabinoide en los fenómenos de dependencia. El riesgo de que el consumo de cannabis produzca dependencia es muy limitado; no se han descrito signos de dependencia en pacientes que la utilizan con finalidad terapéutica. Se han descrito ligeros síntomas de abstinencia como inquietud motora, irritabilidad, ligera agitación, insomnio, alteración del trazado del EEG durante el sueño, náuseas y dolor abdominal en voluntarios que habían recibido dosis altas de forma continuada por vía oral. El riesgo de dependencia de marihuana es inferior al asociado a tabaco, heroína, cocaína, alcohol y tranquilizantes.

Bibliografia

1. Hollister LE. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 1986; 38: 1-17.
2. Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. Abstinence symptoms following oral THC administration to humans. *Psychopharmacology* 1999; 141: 385-94.
3. Maldonado R, Rodriguez de Fonseca F. Cannabinoid addiction: behavioral models and neural correlates. *J Neurosci* 2002; 22: 3326-31.
4. Pertwee R, Stevenson LA, Griffin G. Cross tolerance between delta-9tetrahydrocannabinol and the cannabimimetic agents, CP 55,940, WIN 55, 212-2 and anandamide. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 1483-90.
5. Romero J, Garcia L, Fernandez Riuz JJ, Cebeira M, Ramos JA. Changes in rat brain cannabinoid binding sites after acute or chronic exposure to their endogenous agonist, anandamide or to delta-9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 51: 731-37.
6. Rubino T, Patrinì G, Massi P, Fuzio D, Vigano D, Giogni G, Parolaro D. Cannabinoid precipitated withdrawal: a time course study of the behavioral aspect and its correlation with cannabinoid receptors and G protein expression. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285: 813-19.
7. Maldonado R. Study of cannabinoid dependence in animals. *Pharmacol Ther* 2002; 95: 153-64.
8. Jones RT, Benowitz NL, Herning RI. Clinical relevance of cannabis tolerance and dependence. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 143S-52S.
9. 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: 13-16. [Ref. SIETES](#)
10. Beal JE, Olson R, Lefkowitz L, Laubenstein L, Bellman P, Yangco B, i [col.is](#). Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 7-14.
11. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2000; 323: 16-21. [Ref. SIETES](#)
12. Martyn CN, Illis LS, Thom J. Nabilone in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet* 1995; 345: 579.
13. Petro DJ, Ellenberger Jr C. Treatment of human spasticity with delta 9tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 1981; 21(Suppl 8-9): 413S-16S.
14. Ungerleider JT, Andyrsiak 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.
15. Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M, Kalkers NF, Van Loenen AC, Staats PG, i [col.is](#). Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology* 2002; 58: 1404-07.
16. Newell FW, Stark P, Jay WM, Schazlin DJ. nabilone : a pressure reducing synthetic benzopyran in open angle glaucoma. *Ophthalmology* 1979; 86: 156-60.
17. Diana M, Melis M, Muntoni AL, Gessa GL. Mesolimbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10269-73.
18. Aceto MD, Scates SM, Lowe JA, Martin BP. Spontaneous and precipitated withdrawal with a synthetic cannabinoid, Win 55, 212-2. *Eur J Pharmacol* 2001; 416: 75-81.
19. Lichtman AH, Wiley JL, Lavecchia KL, Neviasser ST, Arthur DB, Wilson DM, i [col.is](#). Effects of SR 141716A after acute or chronic cannabinoid administration in dogs. *Eur J Pharmacol* 1998; 355: 139-48.
20. Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitet F, Aubert JF, Beslot , i [col.is](#). Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1998; 283: 15-19.
21. Rodriguez de Fonseca F, Carrera MR, Navarro M, Koob GF, Weiss F. Activation of corticotropin releasing factor in limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science* 1997; 276: 2050-54.
22. Abood ME, Martin BR. Neurobiology of marijuana abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 201-02.
23. Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology* 1999; 141; 395-404.
24. James CA, Lynn A, Kessler W, Kessler R. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: basic findings from the national comorbidity survey. *Exp Clin Psychopharm* 1994; 3: 244-68.

Darrera revisió: 12 Jul 2007 - 07:45

Copyright © 1999-2005 Fundació Institut Català de Farmacologia [<http://www.icf.uab.es>]

