

Bentham Open and the authors are not responsible for the translation of this content.

Bentham Open y los autores no son responsables por la traducción de este contenido.

## Marihuana Medicinal: Disipando el Humo

Igor Grant\*<sup>1</sup>, J. Hampton Atkinson<sup>1,2</sup>, Ben Gouaux<sup>1</sup> y Barth Wilsey<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Center for Medicinal Cannabis Research; University of California, San Diego; San Diego, California, EE. UU.

<sup>2</sup>Servicio de Psiquiatría; VA San Diego Healthcare System; San Diego, California, EE. UU.

<sup>3</sup>Departamento de Medicina Física y Rehabilitación; University of California, Davis; Sacramento, California, EE. UU.

**Resumen:** Avances recientes en la comprensión del mecanismo de acción del tetrahidrocannabinol e ingredientes cannabinoides relacionados de la marihuana, sumados a la acumulación de reportes anecdóticos sobre sus potenciales beneficios médicos, han impulsado un número cada vez mayor de investigaciones sobre los posibles usos medicinales del cannabis. Ensayos clínicos recientes con marihuana fumada y vaporizada, así como con otros extractos botánicos, indican la probabilidad de que los cannabinoides puedan resultar útiles en el manejo del dolor neuropático, la espasticidad por esclerosis múltiple y, posiblemente, otras indicaciones. Al igual que ocurre con todos los medicamentos, es necesario evaluar los beneficios y los riesgos al recomendar cannabis a pacientes. Presentamos un algoritmo que puede resultar útil para los médicos al determinar si el cannabis podría recomendarse como tratamiento en las jurisdicciones donde se permite dicho uso.

**Palabras claves:** Cannabis, dolor crónico, dolor.

### INTRODUCCIÓN

En este artículo, revisamos la evidencia de que el cannabis puede resultar útil como medicamento. Analizamos posibles indicaciones para su uso y proporcionamos un algoritmo para orientar las recomendaciones del cannabis medicinal.

Las razones para un renovado interés por el cannabis medicinal son múltiples, y si bien van más allá del alcance de este análisis, incluyen el incremento de los reportes anecdóticos y de estudios clínicos sobre sus potenciales beneficios, avances en la comprensión del sistema de señales de los endocannabinoides sobre los cuales actúa el cannabis, así como también una mayor aceptación, por parte del público, de que el cannabis debería estar disponible como medicamento cuando un médico lo recomienda.

### BREVE REVISIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS ANTERIORES SOBRE EL USO MEDICINAL DE LOS CANNABINOIDES

Hace sólo una década, la revisión de las publicaciones mundiales acerca de las condiciones de eficacia y seguridad de los cannabinoides para tratar el dolor y la espasticidad, revelaba que solamente se habían llevado a cabo nueve estudios aleatorizados de calidad aceptable [1]. Todos ellos eran estudios de dosis única que comparaban el THC sintético de administración oral (o análogos o congéneres de los cannabinoides) con codeína o placebo. Dos eran ensayos aleatorizados “N de 1” y dos correspondían a muestras muy pequeñas de casos de

---

\* Enviar la correspondencia dirigida a este autor a Department of Psychiatry, School of Medicine; University of California San Diego, 9500 Gilman Drive; La Jolla, CA, 92093-0680; Tel: (858) 534-3652; Fax: (858) 534-7723; E-mail: [igrant@ucsd.edu](mailto:igrant@ucsd.edu)

dolor posoperatorio agudo. El resto de los ensayos abordaba, fundamentalmente el dolor crónico relacionado con el cáncer. Si se analizaban como grupo, se observaba que los cannabinoides de administración oral (p. ej., THC de 10 mg) superaban al placebo y brindaban una analgesia equivalente a 60 mg de codeína; las dosis más elevadas (THC de 20 mg) eran comparables con 120 mg de codeína, pero tenían una incidencia mucho mayor de efectos adversos, particularmente, sedación [2]. Revisiones realizadas por autoridades en la materia concluyeron que no era probable que los cannabinoides resultaran efectivos para el manejo del dolor agudo, pero sugirieron que existía evidencia suficiente sobre su eficacia en el manejo de la espasticidad muscular y el dolor neuropático crónicos [1] que justificaban futuras investigaciones.

## **ESTUDIOS RECIENTES SOBRE EL USO MEDICINAL DEL CANNABIS**

En la última década, el alcance y la rigurosidad de las investigaciones aumentaron dramáticamente. En estas investigaciones, se han utilizado cannabis, extractos a base de cannabis y cannabinoides sintéticos administrados para ser fumados, mediante vaporización, por vía oral, sublingual o mucosa.

### **Estudios con cannabis fumado**

El cannabis fumado provee una distribución rápida y eficiente de THC al cerebro. El THC puede ser detectado en plasma inmediatamente después de la primera calada; las concentraciones máximas se alcanzan en el término de 10 minutos, luego descienden a aproximadamente un 60% de ese máximo en 15 minutos, y por último, a un 20% del máximo en 30 minutos. No obstante, las concentraciones alcanzadas pueden variar ampliamente en los distintos sujetos [3]. Estas características de efecto de inicio rápido y disminución predecible indican que es posible que el sujeto pueda ajustar su propia dosis.

### ***Dolor Crónico***

Una serie de ensayos clínicos aleatorizados del Center for Medicinal Cannabis Research (CMCR) de la Universidad de California investigó la eficacia a corto plazo del cannabis fumado para tratar el dolor neuropático. Patrocinado por la Ley de Investigación sobre el Uso Médico de la Marihuana del Estado de California (State of California Medical Marijuana Research Act) de 1999, y llevado a cabo con el apoyo del Departamento de Salud y Servicios Humanos, el Instituto Nacional sobre Abuso de Drogas (NIDA) y la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA), esta investigación separó a los participantes en dos grupos: uno fumaría cigarrillos de cannabis con entre 1% y 8% de THC según el peso (4 a 32 mg de THC) y el otro fumaría cigarrillos de cannabis placebo a los cuales se les había extraído el contenido de THC. La dosis total diaria de THC fue de entre 4 mg y 128 mg. En dos de los ensayos, los participantes eran pacientes con dolor por neuropatía periférica asociada a VIH [4, 5]; uno consistía en una mezcla de pacientes con dolor neuropático debido a una disfunción periférica o central del sistema nervioso (p. ej., síndrome de dolor regional complejo, neuropatía periférica, y lesión traumática focal nerviosa o de la médula espinal) [6]. A los pacientes se les permitió continuar con su régimen habitual de analgésicos. Los resultados indicaron de manera uniforme, que el cannabis redujo significativamente la intensidad del dolor. Los pacientes que usaron cannabis informaron una reducción del 34%-40%, mientras que los que usaron el placebo informaron una disminución del 17-20%. Además, un porcentaje significativamente mayor de sujetos informaron una reducción del dolor de, al menos, el 30% al utilizar cannabis (46%-52%) en comparación con los que utilizaron placebo (18%-24%) [4-6], lo cual resulta relevante, ya que una disminución del 30% en la intensidad del dolor generalmente se asocia con reportes de una mejoría en la calidad de vida [7]. La cantidad necesaria de sujetos a tratar para lograr una reducción de la intensidad del dolor del 30% fue de 3,5-4,5, que es el rango alcanzado por los analgésicos no opioides estándares (es decir, antidepresivos y anticonvulsivantes noradrenérgicos). Es interesante señalar que los cigarrillos de cannabis con dosis "media" (3,5% de THC) tuvieron la misma eficacia que los de dosis superior (7% de THC) [6]. En este mismo sentido, un cuarto ensayo que utilizó un modelo experimental de dolor neuropático (inyección intradérmica de capsaicina) en voluntarios sanos sugirió que podría haber una "ventana terapéutica" o dosis óptima para el cannabis fumado: los cigarrillos con dosis bajas (2% de THC) no tenían efecto analgésico, las dosis altas (8%) se asociaron con reportes de un aumento significativo del dolor, y los cigarrillos de cannabis con dosis media (4% de THC) proporcionaron una analgesia significativa [8]. Por otra parte, un reciente estudio cruzado controlado con placebo, sobre dolor neuropático por cirugía o lesión, en una muestra seleccionada por no responder al

tratamiento convencional analizó el efecto de dosis de 25 mg de cannabis fumado con distintas potencias (2,5%, 6%, y 9,4% de THC por peso), administradas tres veces por día durante 14 días [9]. Los resultados sugirieron que, aunque la dosis de menor potencia no resultó efectiva, el THC al 9,4% tuvo efectos analgésicos moderados, pero significativos en comparación con el placebo.

### **Estudios de Preparaciones Orales.**

Las preparaciones orales se encuentran disponibles como THC sintético (dronabinol, Marinol<sup>®</sup>) y un análogo sintético del THC (nabilona, Cesamet<sup>®</sup>). La absorción desde el tubo digestivo es más lenta y muestra una concentración plasmática máxima retardada en comparación con la administración por la vía fumada. La biodisponibilidad fue del orden del 5 al 20% de la dosis; las concentraciones máximas se producen entre 1 y 6 horas después de la toma, con una magnitud de aproximadamente el 10% de la que se logra por vía fumada [3].

### ***Dolor Crónico***

La mayoría de las investigaciones que utilizan preparaciones para administración por vía oral se enfocaron en el dolor neuropático y la espasticidad asociadas con la esclerosis múltiple (EM). Estos ensayos aleatorizados sugieren que el dronabinol (hasta 25 mg por día) reduce significativamente el dolor en comparación con el placebo (50% de “mejoría” con dronabinol en comparación con el 30% alcanzado con el placebo,  $p < 0,05$ ) [10]. La cantidad necesaria de sujetos a tratar para alcanzar una reducción del dolor del 50% es de 3,5, que es el rango de eficacia que se observa para los analgésicos no opioides estándares [11]. Los efectos sobre la espasticidad no son uniformes: es posible que no se observe un cambio en el tono muscular evaluado por el profesional que realiza el control clínico, pero los pacientes informan un alivio significativo [10].

Si bien se han realizado menos investigaciones con nabilona, un ensayo cruzado aleatorizado de tres semanas de duración reportó que la administración de 2 mg de nabilona en el dolor neuropático proporcionaba un efecto analgésico moderado, comparable al que se alcanza con la administración de 240 mg diarios de dihidrocodeína [12].

### ***Náuseas-vómitos y Estimulación del Apetito***

Si bien los antagonistas de los receptores de serotonina (5 HT<sub>3</sub>) (p. ej., ondansetrón, Zofran<sup>®</sup>) y los antagonistas de los receptores de sustancia P/neuroquinina-1 (NK-1) (p. ej., aprepitant, Emend<sup>®</sup>) son los pilares en los que se apoya el tratamiento, el dronabinol y la nabilona también están aprobados por la FDA para el control de las náuseas y vómitos agudos y diferidos ocasionados por la quimioterapia oncológica. Los meta-análisis señalan que estos cannabinoides son equivalentes o más eficaces que la metoclopramida y los neurolépticos, pero su perfil de efectos secundarios es menos favorable en cuanto a sedación, mareos, disforia, hipotensión y ansiedad [13, 14]. No hay estudios que comparen directamente los cannabinoides con antagonistas de los receptores de serotonina 5 HT<sub>3</sub> o de los receptores de sustancia P/NK-1.

En los estadios avanzados de cáncer y enfermedad por VIH son prevalentes la anorexia, saciedad temprana, adelgazamiento y caquexia, pero existen pocos tratamientos que resulten eficaces para contrarrestarlos. Los ensayos en pacientes con SIDA con adelgazamiento clínicamente significativo indicaron que la administración diaria de 5 mg de dronabinol tenía un efecto notablemente superior al placebo en cuanto al aumento del apetito a corto plazo (38% en comparación con 8% a las 6 semanas), y que estos efectos persistieron por hasta 12 meses [15, 16], pero no estuvieron acompañados por diferencias significativas en el aumento de peso, quizás a causa del síndrome consuntivo asociado con la enfermedad. Las principales limitaciones que se manifestaron en la práctica son los efectos secundarios psicoactivos y los problemas de la administración oral (p. ej., la demora en el inicio de los efectos, las variaciones de la absorción y la duración prolongada de los efectos).

### **Estudios de Extractos Basados en Cannabis**

Fuera de los EE. UU., los extractos de planta entera están autorizados con licencia y se encuentran disponibles en cápsulas (Cannador<sup>®</sup>). Los principales componentes son THC y el cannabinoide vegetal no psicoactivo, cannabidiol, en una relación de 2:1. También se usan supositorios rectales para administrar hemisuccinato de THC. Varios ensayos controlados, aleatorizados, con muestras pequeñas y medianas sobre esclerosis múltiple

sugirieron mejoría en el dolor y la espasticidad percibida con dosis diarias de THC que fueron desde 7,5 mg hasta 27,5 mg [10, 17, 18]. En algunos ensayos [19], pero no en otros [10, 20], la espasticidad evaluada por el observador también mejoró.

### **Estudios con otros Sistemas de Administración**

Los riesgos de fumar y las limitaciones farmacocinéticas de la ingestión de cannabinoides han llevado a buscar otros sistemas de administración. Una alternativa son los dispositivos que vaporizan las hojas de cannabis calentando el producto vegetal a una temperatura inferior a la de combustión (175-225 °C), lo cual permite la inhalación de los gases volatilizados sin los peligrosos pirroles que se producen al quemar el cannabis. Los trabajos preliminares realizados con materiales vegetales con distintos rangos de porcentajes de THC (p. ej., 1-7% de THC) sugieren que hay un inicio rápido, con concentraciones máximas y un área de seis horas por debajo de las curvas de concentración plasmática comparables con las que se logran al fumar [21]. La vaporización no es una solución perfecta porque se forma monóxido de carbono, pero los niveles son significativamente menores que los que se generan al fumar [21]. En la actualidad, en el CMCR, se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar la eficacia del cannabis vaporizado como analgésico en el dolor neuropático crónico.

Los sistemas de administración sublingual de extracto de planta entera de cannabis, que emplean dispositivos de vaporización con medidores para administrar dosis medidas de THC (2,7 mg) y cannabidiol (2,5 mg), están siendo sometidos a estudio en ensayos Fase IIb/III en los EE. UU. En todos los demás lugares, su uso está autorizado para tratar el dolor en pacientes oncológicos, y el dolor neuropático y la espasticidad asociada con la esclerosis múltiple (nabiximoles, Sativex<sup>®</sup>). Las ventajas aparentes de dichos sistemas son manejar concentraciones conocidas de cannabinoides, porcentajes de dosis predeterminados y sistemas con control de tiempo que pueden ayudar a prevenir el uso excesivo. Algunos ensayos controlados con placebo sugieren que existe un efecto analgésico significativo en el dolor neuropático debido a esclerosis múltiple [22] y neuropatía miscelánea (p. ej., neuropatías postherpéticas, traumáticas, vasculares) [23], pero otros no [20]. Otros ensayos controlados sugieren eficacia para el dolor relacionado con cáncer que no responde adecuadamente a los analgésicos opioides [24]. Los participantes incluidos en las fases de extensión a rótulo abierto de los ensayos controlados parecen mantener la analgesia en un seguimiento de un año [23].

Respecto de la espasticidad en la esclerosis múltiple, en un meta-análisis reciente que combinaba tres ensayos con nabiximoles en más de 600 pacientes se observó que la intensidad media de la espasticidad calificada por los pacientes se había reducido significativamente en comparación con el placebo [20, 25, 26], y que la proporción de sujetos que mostraban respuesta (reducción del 30%) también era significativamente mayor: alrededor del 37% de los sujetos que usaron el cannabinoide experimentaron un alivio de la espasticidad, y 26% de los que usaron el placebo informaron haber tenido una mejoría. Aparentemente, en los sujetos que informaron alivio de la espasticidad, esa mejoría se mantuvo a lo largo del período de seguimiento de un año [27]. Tal como ocurre con otros estudios señalados anteriormente, la espasticidad calificada por el observador a menudo no se reduce [20, 25, 28]; no obstante, en un estudio reciente del CMCR, se halló una reducción significativa de la espasticidad observada al comparar sujetos a los cuales se les administró marihuana activa para fumar con aquellos que recibieron un marihuana placebo [58].

### **PRESERVACIÓN DEL ENMASCARAMIENTO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS**

Debido a los efectos psicoactivos agudos del agente experimental, existe una preocupación atendible por la posibilidad de no poder mantener el ciego en ensayos clínicos con cannabinoides controlados con placebo, particularmente en ensayos con diseños cruzados. Pocos estudios evalúan el enmascaramiento, pero dos ensayos cruzados evaluaron el mantenimiento del ciego pidiéndoles a los participantes en diferentes momentos del estudio que “adivinaran” a qué grupo habían sido asignados. Los resultados sugieren que, durante la primera semana del ensayo, los participantes —sean usuarios de cannabis sin experiencia o experimentados— no tienen muchas más posibilidades que las que ofrece el azar de adivinar a qué grupo han sido asignados [5, 9]. A medida que continúa la exposición, las tasas de acierto superan el 75%, pero superan a las del azar solamente en el grupo de alta potencia (9%) [9]. En otro estudio, los aciertos al intentar determinar a qué grupo había sido asignado cada sujeto

estuvieron vinculados con dos factores: si el sujeto recibió primero placebo o cannabis; y en qué momento del estudio el participante adivinó a qué grupo había sido asignado [5]. Entre los sujetos aleatorizados para recibir primero placebo, la chance de adivinar cuál era el grupo de asignación no fue mayor que la determinación al azar al final de la primera semana de tratamiento, mientras que la mayoría de las personas aleatorizadas para recibir primero cannabis adivinaron correctamente a qué tratamiento habían sido asignadas en todos los momentos del estudio. Además, al concluir el estudio, cuando todos los sujetos habían tenido la oportunidad de comparar el cannabis placebo y el de tratamiento, incluso los sujetos aleatorizados para recibir primero placebo adivinaron correctamente a qué grupo habían sido asignados [5]. Esto planteó la posibilidad de que parte de la reducción del dolor haya sido generada por el efecto placebo. Los análisis secundarios para evaluar si adivinar correctamente qué tratamiento se estaba recibiendo influía sobre las respuestas a dicho tratamiento demostraron que, en el grupo de placebo, durante la primera semana de tratamiento —cuando adivinar era equiparable a confiar en el azar—, el cannabis igualmente brindaba un alivio del dolor superior al del placebo. Este hallazgo sugiere que, aunque los efectos del placebo estaban presentes, los efectos del tratamiento eran independientes [5].

## **RIESGOS Y MANEJO DEL USO MEDICINAL DE LOS CANNABINOIDES**

Tanto en agudo como a largo plazo, el cannabis puede tener efectos adversos no deseados sistémicos y psicoactivos, que se deben tomar en consideración en las poblaciones afectadas por dolor crónico, que tienen altas tasas de comorbilidad física (p. ej., patologías cardiovasculares), y psiquiátrica, así como por trastornos por uso de sustancias. En general, estos efectos están relacionados con la dosis, son de intensidad leve a moderada, parecen reducirse con el transcurso del tiempo y son reportados con menor frecuencia por usuarios experimentados que por usuarios recientes. La revisión sugiere que los efectos secundarios más frecuentes son mareos (30%-60%), sequedad de boca (10%-25%), fatiga (5%-40%), debilidad muscular (10%-25%), mialgia (25%) y palpitaciones (20%) [17]. En ensayos con cannabis fumado, se reportan tos e irritación de la garganta [9]. La taquicardia y la hipotensión postural son infrecuentes, pero es conveniente tomar precauciones al administrarlo a pacientes con patologías cardiovasculares, y posiblemente en adultos jóvenes que tengan la intención de realizar actividad física muy intensa. A dosis más altas, es frecuente que se produzcan sedación y ataxia con pérdida del equilibrio. Los participantes de algunos estudios, pero no de todos, manifiestan haber experimentado euforia: la ausencia relativa del efecto psicoactivo se ha atribuido a la observación de que las concentraciones en plasma recogidas en los ensayos clínicos suelen ser <25% de las que obtienen en usuarios “recreativos” de cannabis (p. ej., 25 ng/ml en comparación con >100 ng/ml) [9]. Después de dosis reiteradas de marihuana fumada o administrada por vía oral, rápidamente se desarrolla tolerancia (en un plazo de entre 2 y 12 días) a muchos de sus efectos adversos; p. ej., cardiovasculares, del sistema nervioso autónomo, y a muchos efectos subjetivos y de la cognición [29]. Una vez que se interrumpe la exposición, la tolerancia desaparece en un período similar.

Existen pocos datos sistemáticos sobre la línea de tiempo a lo largo de la cual se desarrolla tolerancia a los efectos adversos o terapéuticos como la analgesia. Desde hace tiempo, se ha expresado la preocupación de que la tolerancia rápida a los efectos adversos pueda indicar, de manera anticipada, la tolerancia a los efectos beneficiosos [29]. Datos de estudios en los que se utilizaron cannabinoides o dronabinol en aerosoles orales para esclerosis múltiple indican que los sujetos pueden reducir la incidencia y la intensidad de los efectos adversos reduciendo su propia dosis sin perder el efecto analgésico [17]. Otros estudios sobre esta población indican que, en general, la incidencia y la intensidad de los efectos adversos se reduce con el tiempo y no hay evidencia de tolerancia a los efectos analgésicos [20, 22]. Aun así, en general los ensayos clínicos con cannabinoides no extienden su período de seguimiento más allá de las 12 semanas, lo cual deja sin respuesta interrogantes sobre el mantenimiento de los beneficios o la necesidad de aumentar las dosis [10, 26]. Un estudio con un período de seguimiento de 12 meses concluye que puede haber analgesia sostenida para el dolor asociado con la esclerosis múltiple, en función de que aproximadamente un 30% de los participantes tratados con cannabis reportan que la “mejoría” continúa a los 12 meses, en comparación con aproximadamente el 15% alcanzado con el placebo [30] a dosis que, de manera conservadora, se limitaron a un máximo de 25 mg de THC por día. Esto sugiere que se puede mantener el alivio del dolor sin aumentar las dosis. No obstante, el diseño del estudio no tenía por objeto

determinar la proporción de pacientes que experimentaron una disminución del efecto, o si el aumento de la dosis, incluso dentro del límite establecido, era necesario para mantener la eficacia.

Existen riesgos que se deben tener en cuenta al evaluar el potencial de los tratamientos con cannabinoides. El cannabis, al igual que otros analgésicos, se puede asociar con dependencia y síndrome de abstinencia dosis-dependientes [29]. En condiciones controladas, en usuarios de marihuana experimentados y sanos, a una dosis diaria “baja” (es decir, 10 mg de THC oral cada 3 o 4 horas durante 5 a 21 días) la abstinencia comienza dentro de las 12 horas, se reduce en un plazo máximo de 24 horas, y finaliza en un período de 48 a 72 horas [29]. Otros experimentos a corto plazo con THC oral (20 a 30 mg, cuatro veces por día) y con cannabis fumado (cigarrillos de THC al 1% y al 3%, cuatro veces por día) evidencian un síndrome de abstinencia que se caracteriza por ansiedad, irritabilidad, agitación, insomnio, dolor de estómago y reducción del apetito [31, 32]. Los efectos en el estado de ánimo son más marcados con las dosis más altas. En las investigaciones específicamente diseñadas para establecer la línea de tiempo de la abstinencia entre personas que hacen un uso periódico intenso del cannabis (4 cigarrillos por día), los síntomas alcanzan su pico máximo a los 2 a 3 días, y persisten durante un máximo de 2 semanas, aunque los trastornos del sueño pueden continuar hasta un máximo de 6 semanas [33]. Teniendo en cuenta los efectos de la abstinencia, la práctica estándar en los ensayos clínicos en los cuales se administra un máximo de 25 mg de THC por día, es utilizar un esquema de disminución progresiva para finalizar el tratamiento, con una reducción de la dosis de un 20% por día [30]. En pacientes que están en proceso de interrumpir el uso de dosis superiores de cannabinoides para lograr analgesia, podría justificarse un régimen de disminución progresiva más prolongado, pero esta posibilidad no ha sido estudiada.

No se han informado sobredosis fatales por el uso exclusivo de cannabis. En relación con las interacciones farmacológicas agudas, se debe prever la acumulación de los efectos del cannabis, los anticolinérgicos y los depresores del SNC (p. ej., aumento de la sedación, mareos, sequedad de la boca, confusión). Los cannabinoides son metabolizados por varios sistemas enzimáticos, que incluyen el citocromo P450 (CYP 2C9, CYP 3A4) y pueden inducir o inhibir CYP 3A4, pero existe escasa evidencia de interacciones farmacológicas importantes basadas en los sistemas de CYP 450. El hecho de fumar, por sí solo, (p. ej., cannabis o tabaco) induce la enzima CYP 1A2, y puede aumentar el clearance de algunos fármacos antipsicóticos (p. ej., olanzapina, clozapina) y antidepresivos (p. ej., algunos tricíclicos, mirtazepina) [34, 35]. Entonces, en general, los riesgos médicos agudos que plantea el THC según se utiliza en los ensayos clínicos son relativamente bajos.

Se pueden producir efectos secundarios adversos psiquiátricos. La sensación de embriaguez y euforia que causa el THC puede resultar perturbadora, particularmente para los pacientes de edad avanzada. Se producen estados de ansiedad y ataques de pánico, así como también reacciones psicóticas francas (principalmente paranoia), además de los denominados efectos “paradójicos” de disforia, abatimiento y sentimientos de depresión [36, 37]. Pese a que no es probable que sea un factor que incida en el uso de cannabinoides para el alivio del dolor, existe la preocupación de que el uso temprano del cannabis en adolescentes pueda aumentar los riesgos de desarrollo ulterior de psicosis [36, 38], y hay evidencias de que la variación genética (polimorfismos mononucleótidos) aumenta la vulnerabilidad [39].

La intoxicación aguda con cannabinoides es dosis-dependiente y tiene un efecto adverso sobre la velocidad de procesamiento, la atención, el aprendizaje y la memoria, la percepción del tiempo y la velocidad, el tiempo de reacción y las habilidades psicomotrices [40]. Las pruebas neuropsicológicas formales de los ensayos clínicos revelan una leve disminución de las facultades con las dosis analgésicas habituales [6, 23]. Si bien el cannabis puede causar una limitación aguda de las habilidades requeridas para conducir vehículos a motor, vinculada con la dosis, los datos epidemiológicos no son concluyentes respecto de la asociación entre los accidentes de tránsito y el uso de cannabis [41]. Existe la especulación de que el uso de cannabis se asocia con una mayor conciencia de la disminución de las facultades (p. ej., alteraciones en la percepción del tiempo y la velocidad), lo cual tiene como resultado estrategias conductuales de compensación. Lo que se observa con mayor claridad, a partir de datos experimentales y epidemiológicos, es que conducir bajo la influencia del alcohol y el cannabis combinados genera un riesgo de accidentes mayor que el que plantea cada droga en forma individual [41].

Los riesgos para la salud a largo plazo que conlleva el uso de cannabis no están claros, y la evidencia se basa en el uso no médico [42]. El uso a largo plazo de cannabis inhalado puede asociarse con dependencia y aumento de

los síntomas respiratorios. Sin embargo, según se plantea en algunos estudios epidemiológicos, al incorporar al análisis los efectos del tabaco, no se ha hallado mayor prevalencia de enfermedad pulmonar en sujetos que usan cannabis a largo plazo [43]. El uso a largo plazo del cannabis inhalado no se ha asociado con mayor riesgo de cánceres de pulmón o gastrointestinales [44], pese a que, en un meta-análisis, se hallaron evidencias de cambios precancerosos en el tracto respiratorio [45]. Existen algunas evidencias de que, entre sujetos con cardiopatías preexistentes, los usuarios de cannabis tienen un mayor riesgo de infarto de miocardio en la hora posterior a haber fumado cannabis en comparación con quienes no usan la droga [46]. Un meta-análisis reciente señaló que no se observan efectos residuales significativos a largo plazo en el funcionamiento neuro-cognitivo en sujetos que usan cannabis en forma diaria [47]. El THC cruza rápidamente la placenta y se acumula en la leche materna de las madres lactantes [3], pero no existe evidencia sistemática de teratogenicidad directa ni conductual.

Al analizar los posibles efectos adversos agudos y a largo plazo de los cannabinoides como agentes terapéuticos, se debe además tener en cuenta que otros agentes que se utilizan para el tratamiento del dolor o de la espasticidad también tienen efectos adversos. Los opioides producen sedación, náuseas, constipación y dependencia, e interrumpir la administración causa un síndrome de abstinencia grave con efectos mucho más intensos –p. ej., efectos autonómicos, gastrointestinales y psiquiátricos graves– que los efectos relativamente leves que se observan en el proceso de deshabitación del cannabis. Los antidepresivos tricíclicos y los fármacos antiepilépticos comúnmente recetados para el dolor crónico tienen efectos psicotrópicos (p. ej., sedación), anticolinérgicos (p. ej., constipación, mareos, palpitaciones, alteraciones de la vista, retención de la orina) y neuromusculares. Los fármacos administrados para la espasticidad producen sedación (p. ej., baclofeno), hipotensión (p. ej., tizanidina) e interacciones graves con antibióticos (p. ej., tizanidina y ciprofloxacina). Las benzodiacepinas que, en algunos casos, se recetan para tratar la espasticidad, pueden producir sedación, falta de coordinación psicomotora, lapsos de memoria y reacciones paradójicas, así como también síndromes de dependencia y de abstinencia. Los opioides y los hipnóticos-sedantes también son drogas de abuso, y su capacidad para inducir la dependencia psicológica y estados de abstinencia graves superan a los del cannabis. Por lo tanto, las opiniones acerca de los beneficios y riesgos relativos de los cannabinoides como medicamentos deben analizarse dentro del contexto más amplio de riesgo-beneficio de otros agentes también [48].

## **SELECCIÓN DE PACIENTES PARA EL TRATAMIENTO CON CANNABINOIDES**

El THC de administración oral (p. ej., dronabinol) está aprobado por la FDA como un agente de segunda línea para las náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia, y para la estimulación del apetito. Existen algunas evidencias sobre la eficacia del dronabinol (y la nabilona) para tratar el dolor neuropático crónico; en Europa, se ha aprobado el uso de extractos de planta entera de cannabis administrados en cápsulas o en aerosoles sobre la mucosa bucal para lograr analgesia en el dolor neuropático y control de la espasticidad muscular dolorosa. La selección de pacientes para estos agentes parecería estar bastante dirigida y enfocada en la respuesta terapéutica a los tratamientos convencionales, la consideración de posibles efectos psicotrópicos (p. ej., efectos de sedación si se los combina con alcohol) y efectos cardiovasculares, el riesgo de dependencia y de síndrome de abstinencia, y el reconocimiento de que existe una base empírica limitada para determinar la eficacia en comparación con los tratamientos estándares. Se debe brindar información a los pacientes acerca de los efectos adversos que se pueden esperar. La farmacocinética de los cannabinoides de administración oral parecería reducir la posibilidad de desviación o abuso.

Por otro lado, en algunas jurisdicciones de los EE. UU., es legal prescribir cannabis para inhalación con fines médicos, y los neurólogos consultantes a quienes posiblemente se les pregunte sobre la conveniencia de recetar o recomendar “marihuana medicinal”, pueden tener dudas justificadas sobre cómo proceder. No se han publicado declaraciones consensuadas ni existen enfoques sistemáticos que permitan identificar candidatos para la administración de “marihuana medicinal” o para orientar el tratamiento, si bien algunos organismos reglamentarios, como la Junta Médica y la Oficina del Procurador General de California proponen una serie de pautas (Tabla 1).

**Tabla 1. Junta Médica/Pautas para Uso Médico de Marihuana de la Procuración General de California**

**Los Médicos que Recomienden Marihuana para Fines Médicos Deben:**

1. Confeccionar una historia clínica y llevar a cabo un examen del paciente basado en la buena fe;
2. Desarrollar un plan de tratamiento con objetivos;
3. Proporcionar un consentimiento informado, incluyendo la discusión de los efectos secundarios;
4. Reevaluar periódicamente la eficacia del tratamiento;
5. Realizar consultas, según sea necesario; y
6. Mantener registros adecuados que justifiquen la decisión de recomendar marihuana de uso medicinal

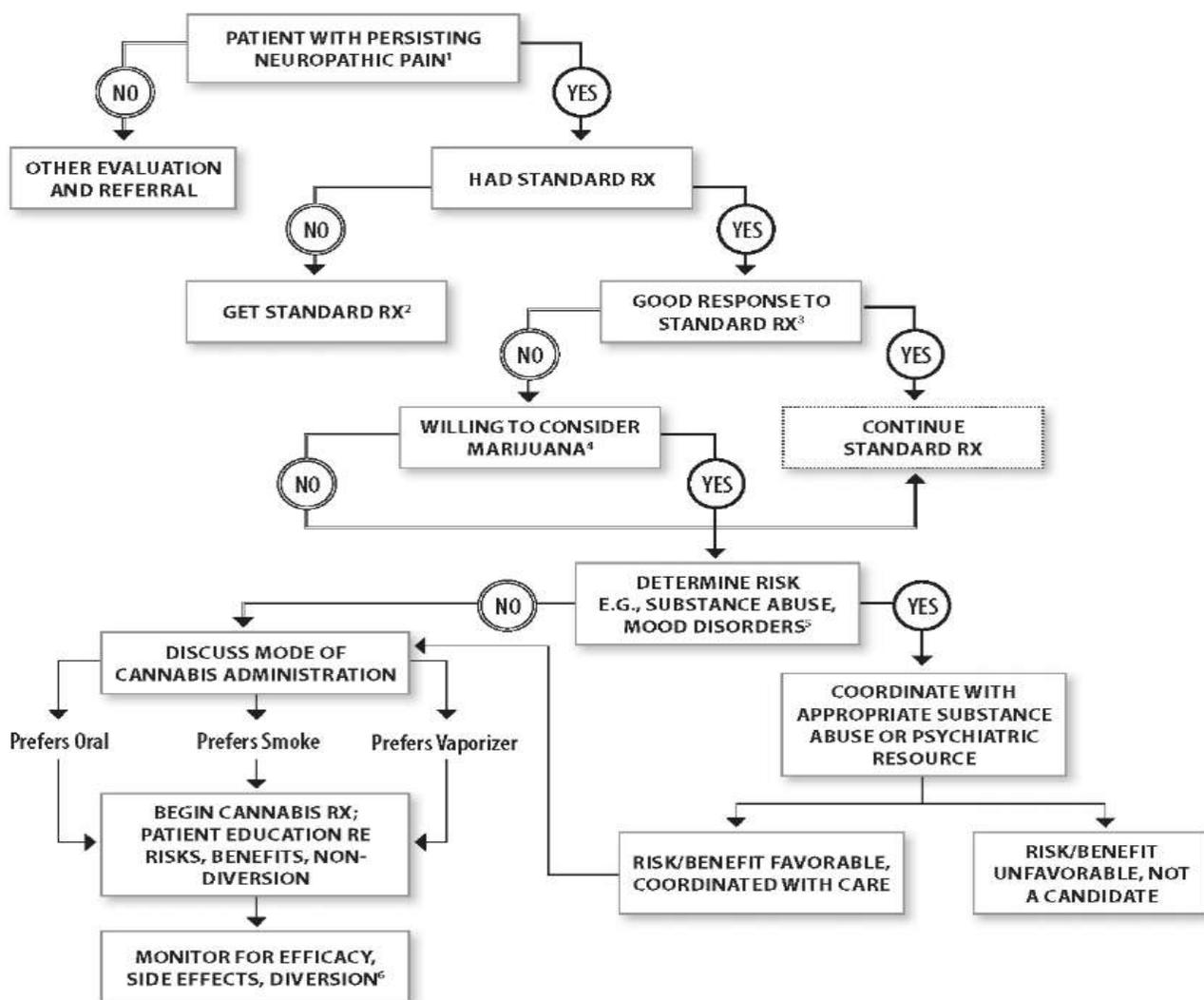
[http://www.mbc.ca.gov/board/media/releases\\_2004\\_05-13\\_marijuana.html](http://www.mbc.ca.gov/board/media/releases_2004_05-13_marijuana.html)

[http://ag.ca.gov/cms\\_attachments/press/pdfs/n1601\\_medicalmarijuanaguidelines.pdf](http://ag.ca.gov/cms_attachments/press/pdfs/n1601_medicalmarijuanaguidelines.pdf)

Se debe señalar que las evidencias de eficacia se basan principalmente en una cantidad bastante limitada de estudios a corto plazo con tamaños muestrales pequeños de afecciones seleccionadas, la mayoría de ellas, con dolor neuropático (es decir, ensayos de Fase II/III). El “cannabis medicinal”, que actualmente se encuentra disponible en dispensarios en algunas jurisdicciones, no se encuentra sujeto a la estandarización gubernamental y, por lo tanto, no se conocen sus componentes ni su potencia. Asimismo, la potencia media de la marihuana secuestrada por las autoridades federales y estatales aumentó a más del doble en los últimos 15 años a aproximadamente el 6% de THC; un porcentaje bastante superior al 20% de las plantas confiscadas tiene una potencia de más del 9%, y algunos especímenes superan el 25% de THC [49]. Así, el cannabis obtenido de dispensarios u otras fuentes puede tener una potencia que supere notablemente la utilizada en los ensayos clínicos que se describen en esta revisión. Además, el cannabis genera inquietudes, entre autoridades reguladoras, profesionales clínicos y pacientes, respecto de los problemas del uso indebido, el abuso y otras responsabilidades. Teniendo en cuenta esta información, las pautas publicadas por las sociedades profesionales dedicadas a investigar el dolor acerca de la indicación del tratamiento con opioides a largo plazo para el dolor crónico no vinculado con cáncer, brindan un marco potencialmente útil para evaluar la conveniencia de usar marihuana para fines médicos [50, 51]. Las pautas están organizadas en función de varias preguntas. Una pregunta se refiere no solamente a la legalidad del cannabis, sino al estándar de la práctica clínica en la comunidad del profesional, dado que tanto la prescripción como la recomendación del uso de cannabis está fuera de la “práctica convencional”. Al igual que ocurre con la indicación de opioides, pueden surgir problemas vinculados con la responsabilidad legal [52]. Una segunda pregunta plantea si otros tratamientos ofrecen una relación riesgo-beneficio más favorable. La respuesta depende de un diagnóstico diferencial cuidadoso, la identificación de un síndrome doloroso con potencial de respuesta (p. ej., la evidencia más clara es la referida al dolor neuropático), la consideración de otros abordajes (p. ej., tratamiento modificador del curso de la enfermedad, cirugía ablativa, otros analgésicos como anticonvulsivantes, antidepresivos noradrenérgicos, opioides, o analgésicos no esteroideos, y terapia cognitivo-conductual o de rehabilitación, así como tratamientos complementarios). Una tercera pregunta es si existen riesgos médicos y psiquiátricos. En general, los riesgos médicos del cannabis a corto plazo son relativamente bajos. Se deben evaluar los riesgos de hipotensión y taquicardia en pacientes con enfermedades cardiovasculares, ya que éstos se pueden asociar con riesgo elevado de infarto de miocardio vinculado con el cannabis. Los pacientes de edad avanzada con problemas neurocognitivos pueden tener predisposición a los efectos adversos del cannabis sobre la memoria y la concentración, mientras que personas mayores aún sin daño, pueden ser susceptibles a la sedación excesiva y a sufrir caídas por ataxia. Los efectos de intoxicación del cannabis pueden resultar molestos. Se debe detectar la existencia de antecedentes de episodios de ansiedad grave o paranoia en exposiciones previas al cannabis, dado que estos antecedentes serían una contraindicación. Dado que los pacientes con enfermedades mentales graves (trastorno

bipolar o esquizofrenia) pueden ser particularmente vulnerables a estos efectos adversos, probablemente no puedan ser considerados como candidatos.

Además, se debe evaluar el potencial de uso indebido, abuso o adicción. Esto requiere un detenido análisis de los antecedentes de trastornos por uso de sustancias y de enfermedades psiquiátricas, quizás complementado por una consulta psiquiátrica formal. Los cuestionarios de evaluación, como el Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R) [53], han sido validados en poblaciones clínicas con dolor crónico para clasificar a los pacientes en los grupos de “menor” o “mayor” riesgo de futuras conductas anómalas relacionadas con opioides. Si se realizan las modificaciones adecuadas, estos cuestionarios pueden aplicarse a la evaluación de riesgos de uso indebido de cannabis. La mayoría de los expertos en dolor considera a la capacidad de mantener la sobriedad un fundamento de tratamiento del dolor exitoso. El uso de cannabis es prevalente en los pacientes con dolor crónico a los cuales se les han recetado opioides y se puede asociar con el uso indebido de opioides, actual o futuro [54]. Habitualmente, no se consideraría que los pacientes asignados al grupo “de riesgo” de uso inadecuado de opioides, o con antecedentes de trastornos por uso de cannabis u otras sustancias, reúnan los requisitos para usar cannabis con fines medicinales. Podría haber excepciones. Por ejemplo, existen algunas evidencias que indican que los pacientes con antecedentes de dependencia al alcohol que han mantenido una abstinencia sostenida (es decir, han estado sobrios durante más de 5 años) no presentan un mayor riesgo de desarrollar un problema de abuso de sustancias que quienes no han tenido problemas para controlar el consumo de alcohol, de manera que esta población no necesariamente quedaría excluida en forma automática [55]. Asimismo, un ensayo aleatorizado reciente sugiere que los abordajes altamente estructurados pueden tener resultados exitosos de analgesia y restablecimiento de la función sin que exista un uso inapropiado de opioides en pacientes de “alto riesgo” a quienes se les prescribieron opioides para el dolor crónico [56]. Tales métodos, que implican un régimen de pruebas toxicológicas en orina sistemáticas, el uso de listas de verificación de cumplimiento para evaluar las “señales de advertencia” de falta de adherencia al programa (p. ej., aumentos no autorizados de la dosis, uso de drogas ilícitas), e inclusión en un plan de orientación sobre uso indebido de sustancias [56], podrían adaptarse para su uso en candidatos de alto riesgo respecto del uso de marihuana con fines medicinales. Antes de comenzar a participar en un ensayo sobre uso médico de marihuana en pacientes con antecedentes de trastornos por uso de sustancias, sería prudente establecer una rutina similar de pruebas de toxicología en la orina, listas de verificación de cumplimiento, y la inscripción conjunta en un centro formal de tratamiento para el abuso de sustancias, tal como se recomienda para un ensayo sobre analgésicos opioides [52]. Por último, el dolor crónico puede estar asociado con un trastorno depresivo mayor, lo cual complica el tratamiento, y debe diagnosticarse y tratarse inmediatamente para que el manejo del dolor sea efectivo. Habiendo considerado todos estos factores, si se toma la decisión de proceder, el clínico debe formular y documentar un plan de tratamiento, y dejar constancia de que el paciente acepta cumplir todas las pautas que se establezcan. El “ensayo” clínico implicaría establecer una “dosis” terapéutica, con un control adecuado de los efectos adversos y del uso indebido, y evaluar los resultados en términos de dolor, estado de ánimo y función. De acuerdo con las publicaciones sobre eficacia para el dolor neuropático, se necesita un plazo mínimo de dos semanas para poder encontrar evidencias sobre algún efecto. No obstante, se ha observado un aumento en las tasas de respuesta al cabo de dos a cuatro semanas en ensayos previos de registro de dolor neuropático para gabapentina y duloxetina [57]; en casos de difícil tratamiento, se podría seleccionar una duración más prolongada. Considerando todos estos factores, se decidiría, junto con el paciente, si se justifica continuar con el tratamiento. En el Gráfico (1), se presenta un posible algoritmo para orientar la toma de decisiones del médico.



**Gráfico (1).** Abordaje de árbol de decisiones para los médicos que puedan estar evaluando la posibilidad de recomendar el cannabis medicinal a un paciente. Este árbol de decisiones sugiere algunos puntos claves que un médico posiblemente deba considerar para determinar su decisión. En este caso, se asume que un paciente presenta dolor neuropático persistente. Inicialmente, se debe determinar si los signos y síntomas del paciente son en efecto consistentes con este diagnóstico. Suponiendo que un paciente no responda favorablemente a tratamientos más convencionales (p. ej., antidepresivos, anticonvulsivos, etc.), o no los pueda tolerar, y el paciente esté dispuesto a considerar el cannabis de uso medicinal, el médico debe determinar la relación riesgo/beneficio. Una de esas consideraciones es si existen antecedentes de abuso de sustancias o trastorno psiquiátrico grave que puedan ser exacerbados por el uso de cannabis medicinal. Aún si existen tales riesgos, esto no necesariamente descarta el uso del cannabis medicinal, sino que se vuelve necesaria la coordinación con adecuados recursos psiquiátricos y sobre abuso de sustancias. En función de dicha consulta, se puede establecer una relación riesgo-beneficio. En pacientes en los cuales la relación parece ser favorable, el médico debe analizar distintos modos de administración del cannabis, que pueden incluir sistemas para la vía oral, fumada o vaporizada. Una vez que los riesgos y beneficios han sido evaluados y analizados con el paciente, se puede iniciar el tratamiento con cannabis como con otros medicamentos psicotrópicos, prestando atención a los efectos secundarios y a la eficacia. Además, se debe estar atento al posible uso indebido y el desvío, que pueden dar lugar a la decisión de interrumpir el tratamiento.

Referencias

1. Dolor diario o casi diario con características neuropáticas típicas durante al menos 3 meses; afecta la calidad de vida.
2. Medicamento estándar = p. ej., antidepresivos, anticonvulsivantes, opioides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos.
3. Por ejemplo, una reducción de, al menos, el 30% en la intensidad del dolor.
4. Considerar la experiencia anterior, los posibles antecedentes de efectos secundarios; la disposición para fumar.
5. Determinar los antecedentes de abuso de sustancias. Si la respuesta es sí, o el sujeto presenta un “alto riesgo” de adoptar conductas anómalas por el uso de drogas; se debe avanzar con una supervisión estricta y posiblemente coordinar con un programa de tratamiento para abuso de sustancias.
6. Eficacia = reducción de, al menos, el 30% en la intensidad del dolor.

## CONCLUSIÓN

Existen evidencias, cada vez mayores, de que los cannabinoides pueden ser medicamentos útiles para determinadas indicaciones. El THC oral (cápsulas de dronabinol) ya está autorizado para controlar las náuseas y los vómitos, y para promover el aumento de peso en casos de inanición crónica. Investigaciones recientes indican que el cannabis también puede ser efectivo en el tratamiento de la neuropatía periférica dolorosa y la espasticidad muscular causadas por afecciones tales como la esclerosis múltiple [58]. Se han propuesto otras indicaciones, pero no se han llevado a cabo ensayos clínicos adecuados en tal sentido. Cuando se confirmen estas posibilidades terapéuticas, sería útil que se pudiera prescribir, dispensar y regular la marihuana y sus componentes de un modo similar a otros medicamentos que tienen efectos psicotrópicos y algún potencial de abuso. Dado que no sabemos con precisión qué cannabinoides ofrecen los mejores resultados ni en qué combinaciones lo hacen, se justifica realizar ensayos clínicos más amplios y más representativos del producto vegetal. En función de que los cannabinoides se absorben de manera variable y, a veces, incompleta desde el tubo digestivo, y de que la biodisponibilidad se reduce por el significativo metabolismo de primer paso, tales ensayos deberían incluir sistemas de administración que incluyan el cannabis para fumar, para vaporización o para uso en aerosoles sobre la mucosa bucal a fin de lograr niveles predecibles de concentración en la sangre y un ajuste adecuado de la dosis. Los avances en la comprensión de las indicaciones y limitaciones médicas del cannabis en sus diversas formas deberían facilitar los procesos regulatorios y legislativos.

La clasificación de la marihuana como una droga de la Lista I, así como la controversia que sigue vigente respecto de si el cannabis tiene valor médico o no [59] son obstáculos que afectan los avances médicos en esta área. En función de la evidencia que se encuentra disponible en la actualidad, la clasificación como droga de la Lista I no es sostenible; no es exacto que el cannabis no tenga valor médico ni que falte información sobre su seguridad. Es verdad que el cannabis tiene cierto potencial de abuso, pero su perfil se asemeja más al de los medicamentos de la Lista III (en el cual están incluidos la codeína y el dronabinol). Esperamos que el conflicto constante entre la evidencia científica y la ideología política se concilien de un modo sensato [60, 61]. Mientras tanto, la decisión de recomendar este tratamiento en jurisdicciones donde el uso médico de la marihuana ya está permitido debe estar basada en una evaluación cuidadosa que incluya el diagnóstico adecuado de una afección para la cual existen evidencias de que el cannabis puede resultar efectivo, junto con la consideración respecto de la respuesta a tratamientos más convencionales. Los antecedentes de abuso de sustancias, la comorbilidad psiquiátrica y otros factores deben ponderarse en un análisis que compare los riesgos con los beneficios. Parte de este análisis debería considerar que no se conocen los potenciales daños a largo plazo que podrían ocasionar los cannabinoides: éstos incluyen el abuso y el síndrome de dependencia, efectos psiquiátricos y médicos adversos en poblaciones vulnerables y el riesgo documentado para la seguridad del tránsito cuando los cannabinoides se combinan con alcohol, y quizás por sí solos [62]. A largo plazo, a medida que nuevos estudios demuestren si el

cannabis es efectivo para diversas indicaciones, se debería llegar al desarrollo de nuevos moduladores del sistema endocannabinoide que se puedan prescribir y utilizar como los medicamentos más tradicionales.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Este trabajo se llevó a cabo con el apoyo del Center for Medicinal Cannabis Research de la University of California. I. Grant se desempeñó como consultor de Abbott Pharmaceuticals. J. H. Atkinson se desempeñó como consultor de Eli Lilly and Company. B.L. Wilsey se desempeñó como consultor de Ortho-McNeil Janssen Pharmaceuticals, Inc.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó con el apoyo del Center for Medicinal Cannabis Research de la University of California, San Diego.

## REFERENCIAS

- [1] Campbell FA, Tramer MR, Carroll D, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001; 323(7303):13-6.
- [2] Noyes R, Brunk SF, Avery DA, Canter AC. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18(1): 84-9.
- [3] Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Handb Exp Pharmacol* 2005; (168): 657-90.
- [4] Abrams DI, Jay CA, Shade SB, *et al.* Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007; 68(7): 515-21.
- [5] Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, *et al.* Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacol* 2009; 34(3): 672-80.
- [6] Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, *et al.* A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain* 2008; 9(6): 506-21.
- [7] Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94(2):14958.
- [8] Wallace M, Schulteis G, Atkinson JH, *et al.* Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2007;107(5):785-96.
- [9] Ware MA, Wang T, Shapiro S, *et al.* Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2010;182(14): E694-701.
- [10] Zajicek J, Fox P, Sanders H, *et al.* Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9395): 1517-26.
- [11] Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2004; 329(7460):253.
- [12] Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JN, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ* 2008; 336(7637):199-201.
- [13] 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(7303):16-21.
- [14] Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol* 2006; 105(1-2):1-25.
- [15] Beal JE, Olson R, Laubenstein L, *et al.* Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manag* 1995;10(2): 89-97.

- [16] Beal JE, Olson R, Lefkowitz L, *et al.* Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *J Pain Symptom Manag* 1997; 14(1):7-14.
- [17] Pertwee RG. Cannabinoids and multiple sclerosis. *Mol Neurobiol* 2007; 36(1): 45-59.
- [18] 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(1): 21-9.
- [19] Vaney C, Heinzel-Gutenbrunner M, Jobin P, *et al.* Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult Scler* 2004; 10(4): 417-24.
- [20] Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler* 2004; 10(4): 434-41.
- [21] Abrams DI, Vizoso HP, Shade SB, Jay C, Kelly ME, Benowitz NL. Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82(5): 572-8.
- [22] Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65(6):812-9.
- [23] Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2007; 133(1-3): 210-20.
- [24] Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manag* 2010; 39(2): 167-79.
- [25] Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14(3): 290-6.
- [26] Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16(6): 707-14.
- [27] Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12(5): 639-45.
- [28] Farrar JT, Troxel AB, Stott C, Duncombe P, Jensen MP. Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2008; 30(5): 974-85.
- [29] Jones RT, Benowitz NL, Hering RI. Clinical relevance of cannabis tolerance and dependence. *J Clin Pharmacol* 1981; 21(8-9 Suppl):143S-52S.
- [30] Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, *et al.* Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(12):1664-9.
- [31] Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. Abstinence symptoms following oral THC administration to humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;141(4): 385-94.
- [32] Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;141(4): 395-404.
- [33] Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Vandrey R. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry* 2004; 161(11): 1967-77.
- [34] Williamson EM. Drug interactions between herbal and prescription medicines. *Drug Safety* 2003; 26: 1075-92.
- [35] Wills S. *Drugs of Abuse*. 2nd ed. London: Pharmaceutical Press 2005.
- [36] Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, *et al.* Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370(9584): 319-28.
- [37] D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259(7): 413-31.

- [38] McGrath J, Welham J, Scott J, *et al.* Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(5): 440-7.
- [39] van Winkel R. Family-based analysis of genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis: sibling analysis and proband follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(2): 148-57.
- [40] Miller LL, McFarland D, Cornett TL, Brightwell D. Marijuana and memory impairment: effect on free recall and recognition memory. *Pharmacol Biochem Behav* 1977; 7(2): 99-103.
- [41] Sewell RA, Poling J, Sofuoglu M. The effect of cannabis compared with alcohol on driving. *Am J Addict* 2009; 18(3):185-93.
- [42] Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 2009;374(9698):1383-91.
- [43] Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167(3): 221-8.
- [44] Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, *et al.* Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2006;15(10):1829-34.
- [45] Mehra R, Moore BA, Crothers K, Tetrault J, Fiellin DA. The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006 ;166(13):1359-67.
- [46] Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001; 103(23): 2805-9.
- [47] Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9(5):679-89.
- [48] Brunton L, Chabner B, Knollman B, eds. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill 2010.
- [49] Mehmedic Z, Chandra S, Slade D, *et al.* Potency trends of Delta9-THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008. *J Forensic Sci* 2010; 55(5): 1209-17.
- [50] Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, *et al.* Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009; 10(2): 113-30.
- [51] Fine PG, Portenoy RK. *A Clinical Guide to Opioid Analgesia*. 2nd ed. New York: Vendome Group 2007.
- [52] Jamison RN, Clark JD. Opioid medication management: clinician beware! *Anesthesiology* 2010; 112(4):777-8.
- [53] Butler SF, Fernandez K, Benoit C, Budman SH, Jamison RN. Validation of the revised screener and opioid assessment for Patients with Pain (SOAPP-R). *J Pain* 2008; 9(4): 360-72.
- [54] Reisfield GM, Wasan AD, Jamison RN. The prevalence and significance of cannabis use in patients prescribed chronic opioid therapy: a review of the extant literature. *Pain Med* 2009; 10(8): 1434-41.
- [55] Schuckit MA. *Drug and alcohol abuse: a clinical guide to diagnosis and treatment*. 6th ed. New York: Springer 2006.
- [56] Jamison RN, Ross EL, Michna E, Chen LQ, Holcomb C, Wasan AD. Substance misuse treatment for high-risk chronic pain patients on opioid therapy: a randomized trial. *Pain* 2010;150(3):390-400.
- [57] Ho TW, Backonja M, Ma J, Leibensperger H, Froman S, Polydefkis M. Efficient assessment of neuropathic pain drugs in patients with small fiber sensory neuropathies. *Pain* 2009;141(12):19-24.
- [58] Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A, Jin S, Marcotte TD, Bentley H, Gouaux B. A randomized, placebo-controlled trial of smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis. *CMAJ* (In press).
- [59] Drug Enforcement Agency. The DEA Position on Marijuana. January 2011; Disponible en: [http://www.justice.gov/dea/mari-juana\\_position.pdf](http://www.justice.gov/dea/mari-juana_position.pdf). [citado 26 de marzo de 2012].
- [60] Cohen PJ. Medical marijuana: the conflict between scientific evidence and political ideology. Part two of two. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2009; 23(2): 120-40.
- [61] Cohen PJ. Medical marijuana: the conflict between scientific evidence and political ideology. Part one of two. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2009; 23(1): 4-25.

[62] Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344:e536

Recibido: 09 de enero de 2012

Revisado: 21 de febrero de 2012

Aceptado: 2 de marzo de 2012

© Igor Grant; Licenciario *Bentham Open*.

Este es un artículo de libre consulta autorizado bajo licencia conforme a las condiciones de Otorgamiento de Licencias de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) que permiten el uso, la distribución y la reproducción en forma irrestricta y en cualquier medio, siempre que se cite al autor y la fuente originales.