



USO TERAPÉUTICO DE LOS CANNABINOIDES: ESTUDIOS SEQUIVEX Y SEQUIVEX-EMESIS

Manel Rabanal Tornero

Neus Rams Pla

Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.
Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya

Resumen

En el año 2006, el Departamento de Salud puso en funcionamiento un programa piloto de utilización terapéutica de cannabis. En este marco, la opción terapéutica disponible es un extracto estandarizado, comercializado en el Canadá con el nombre de Sativex[®], para ser utilizado como coadyuvante del tratamiento del dolor neuropático en pacientes con esclerosis múltiple. Sin embargo, las informaciones disponibles sobre el uso de los cannabinoides hacían pensar en su posible utilidad terapéutica en el dolor neuropático de otra etiología, en la espasticidad en la esclerosis múltiple, en el síndrome de caquexia-anorexia en pacientes con cáncer o sida y, especialmente, en el tratamiento de las náuseas y los vómitos en pacientes sometidos a quimioterapia. En este número, se exponen los resultados derivados de los dos estudios principales del programa: los estudios Sequivex y Sequivex-Emesis.

Palabras clave: Cannabis, cannabinoides, dolor, espasticidad, caquexia-anorexia, náuseas, vómitos, Sativex[®]

Introducción

El uso terapéutico del cannabis es una realidad que surge de la necesidad de tratar síntomas derivados de patologías muy graves en los que ha habido un fracaso previo de los tratamientos convencionales. Esta realidad nos situaba ante un grupo de pacientes estigmatizados por el uso de un producto prohibido en nuestro país, obtenido a través de canales poco recomendables y sin control médico ni farmacéutico que permitiera una correcta dosificación.^{1,2}

A partir de la iniciativa de concienciación social llevada a cabo desde el Grupo Ágata, Asociación catalana de mujeres afectadas de cáncer de mama, el Parlamento de Catalunya aprobó en el año 2001 una proposición no de ley en la que se instaba al Consejo Ejecutivo a hacer las gestiones necesarias ante las diferentes administraciones para que se autorizara el uso terapéutico del cannabis.³ Posteriormente, en el año 2003, sobre el uso terapéutico de derivados del

cannabis.³⁻⁴ Después de evaluar la factibilidad de utilización de las opciones terapéuticas disponibles, el Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya puso en funcionamiento el programa piloto de utilización terapéutica de cannabis, con el objetivo de responder a la demanda de pacientes que lo utilizaban para paliar los síntomas derivados de patologías graves en las que los cannabinoides habían mostrado alguna eficacia en caso de fracaso previo con los tratamientos convencionales.⁵ De esta forma, se iniciaron dos estudios observacionales de seguimiento de pacientes que recibían un extracto estandarizado de cannabis (estudios Sequivex y Sequivex-Emesis). El presente artículo muestra los principales resultados obtenidos en los estudios.

El medicamento

El único extracto de cannabis estandarizado desarrollado como medicamento recibe el nombre comercial de Sativex[®]. La comercialización de este medicamento se autorizó en el año 2005 en Canadá para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con esclerosis múltiple.⁴ Se administra por vía sublingual o en la mucosa oral en forma de nebulizador. Cada nebulización es de 100 µl y contiene 2,7 mg de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), 2,5 mg de cannabidiol (CBD) y un 5% de otros cannabinoides.⁶ Se ha evaluado como analgésico y en el tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple.⁷⁻¹⁰ No hay ensayos clínicos publicados sobre su eficacia en el tratamiento de los vómitos y las náuseas secundarias a la quimioterapia ni en el síndrome de caquexia-anorexia.¹¹

La pauta de tratamiento se tiene que individualizar para cada paciente. Se debe realizar una escalada de dosis en la que se incrementen el número de nebulizaciones de manera gradual, sin sobrepasar el 50% de la dosis total administrada el día anterior, a lo largo de una o dos semanas, hasta llegar a la dosis de mantenimiento individualizada para cada paciente. A este punto se llega cuando se consiguen controlar los síntomas con efectos indeseables tolerables.

Desde un punto de vista administrativo, al tratarse de un medicamento autorizado en otro país, se puede obtener por dos vías:

- Como medicamento extranjero: para ser utilizado en la misma indicación aprobada en el país de origen (dolor neuropático en pacientes con esclerosis múltiple).

- Como uso compasivo: espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple, síndrome de caquexia-anorexia en pacientes oncológicos o con sida y dolor neuropático de diversa etiología.

Estudio Seguivex

Objetivos

El objetivo principal del estudio era describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que recibían el extracto estandarizado de cannabis en las indicaciones de dolor neuropático en esclerosis múltiple, de espasticidad en esclerosis múltiple, dolor neuropático crónico de diversa etiología y en el síndrome de caquexia-anorexia en pacientes oncológicos o con sida.

Como objetivos secundarios, se pretendía:

- describir el efecto percibido por los pacientes respecto a determinados parámetros generales, como la calidad de vida, o más específicos de la indicación terapéutica, como la discapacidad, la mejoría del dolor neuropático o la eficacia orexígena.
- describir la dosis de mantenimiento utilizada más frecuentemente.
- evaluar la toxicidad del medicamento.

Pacientes y métodos

Se ha diseñado un estudio observacional, prospectivo, abierto y de seguimiento. Se han seleccionado todos los

pacientes susceptibles de ser tratados con el extracto estandarizado de cannabis en seis hospitales de la área de Barcelona (Hospital Vall d'Hebron, Hospital del Mar, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital Clínic, Hospital de Bellvitge i Hospital Germans Trias i Pujol). Los criterios de selección se exponen en las tablas 1 y 2.

La pauta de tratamiento se ha individualizado para cada paciente. Se ha iniciado el tratamiento con una nebulización (100 µl) cada 4 horas sin sobrepasar la dosis máxima total de cuatro nebulizaciones el primer día (10,8 mg de THC + 10 mg de CBD). Se ha hecho una escalada de dosis en la que se ha aumentado el número de nebulizaciones diariamente, de manera que la dosis total no sobrepase el 50% de la dosis total administrada el día anterior, hasta llegar a la dosis de mantenimiento individualizada.

La selección y el seguimiento de los pacientes han sido realizados por un equipo sanitario multidisciplinario. El médico especialista seleccionaba los pacientes según los criterios de inclusión y exclusión y hacía el seguimiento clínico con la misma periodicidad que ya se hacían las visitas habituales de control. El servicio de farmacia hospitalaria dispensaba la medicación y derivaba el paciente a la oficina de farmacia que este escogía de entre la lista de las incluidas en el estudio o a enfermería para hacer el seguimiento farmacoterapéutico. En pacientes concretos también se hizo el seguimiento farmacológico desde la farmacia del hospital. La oficina de farmacia hacía el seguimiento farmacoterapéutico instruyendo al paciente sobre el tratamiento, siguiendo la escalada de dosis y la adecuación de la administración del tratamiento y asesorándole en la recogida de síntomas y de efectos indeseables. El personal de en-

Tabla 1. Criterios de inclusión de pacientes en el estudio Seguivex

Pacientes mayores de 18 años,
dolor crónico neuropático central o periférico, de un mínimo de seis meses de evolución, y mala respuesta o mala tolerabilidad a los tratamientos analgésicos disponibles según el criterio del médico prescriptor y/o,
diagnóstico de esclerosis múltiple que, según el criterio del facultativo, presente espasticidad clínicamente relevante (escala de Ashworth ≥ 2 en dos o más grupos musculares en las extremidades inferiores), siempre que haya transcurrido al menos un mes desde el último brote, y que haya presentado mala respuesta a los tratamientos antiespásticos disponibles a las dosis máximas toleradas, y/o
diagnóstico de esclerosis múltiple con dolor de tipo neuropático, que no se haya controlado en los últimos tres meses con los tratamientos habituales, y/o diagnóstico clínico de síndrome de caquexia-anorexia asociada al VIH o neoplasia maligna con una esperanza de vida ≥ 3 meses que, según
el criterio del prescriptor, presenten mala respuesta o mala tolerabilidad a los tratamientos disponibles o hayan dejado el tratamiento orexígeno por falta de eficacia o contraindicaciones, y/o
diagnóstico de anorexia secundaria al tratamiento antirretroviral en pacientes con sida.

Tabla 2. Criterios de exclusión de pacientes en el estudio Seguivex

Historia de hipersensibilidad a los cannabinoides.
Infección sistémica activa o cualquier otra enfermedad sistémica grave no controlada que, según el criterio del médico prescriptor, suponga un riesgo injustificado para el paciente.
Pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.
Antecedentes de epilepsia.
Antecedentes cardiovasculares (cardiopatía isquémica, arritmias, hipertensión arterial mal controlada o insuficiencia cardíaca),
Antecedentes de abuso de drogas o alcohol, excepto si el investigador considera que el paciente colaborará en el desarrollo del estudio y no utilizará indebidamente el producto en estudio.
Pacientes con deterioro cognitivo o imposibilidad de entender el protocolo o de llenar el cuaderno de recogida de datos.
Antecedentes de enfermedad psiquiátrica (esquizofrenia o cualquier otro trastorno psicótico, depresión mayor, etc.).
Mujeres gestantes o en período de lactancia.

fermería hacía el seguimiento farmacológico a domicilio de los pacientes con limitaciones para desplazarse al hospital o a la oficina de farmacia.

En la visita inicial, el médico especialista recogía los datos clínicos y epidemiológicos de los pacientes: edad, sexo, hábitos tóxicos, antecedentes de uso de cannabis, el motivo (lúdico o terapéutico) y la indicación de uso, el diagnóstico de base, el síntoma principal que ha motivado la prescripción de Sativex® y los medicamentos concomitantes.

Del tratamiento farmacológico, se anotaba la dosis, la pauta de administración, la duración del tratamiento, los efectos subjetivos según un cuestionario de 27 ítems de escalas analógicas visuales y los efectos indeseables. Del curso clínico de los pacientes, el médico recogía la evolución de los síntomas (hambre, dolor, espasticidad, calidad del sueño y estado de ánimo) según una escala categórica de 5 ítems, cuestionarios específicos de dolor neuropático (NPSY) y de discapacidad en la esclerosis múltiple (EDSS), y variables de calidad de vida según el cuestionario EQ-5D.¹²⁻¹⁴

Resultados

Se incluyeron en el estudio 174 pacientes con las indicaciones siguientes:

- 54 (31%) para el tratamiento de la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple
- 47 (27%) para el tratamiento del dolor neuropático crónico de diversa etiología
- 41 (23,6%) con síndrome de caquexia- anorexia en pacientes oncológicos o con sida
- 32 (18,4%) para el tratamiento del dolor en pacientes con esclerosis múltiple

Nueve pacientes no iniciaron el tratamiento por muerte o por empeoramiento de la enfermedad.

En la tabla 3 se muestran las características epidemiológicas, según la indicación terapéutica de los 165 pacientes que iniciaron el estudio.

Hay que remarcar que los pacientes incluidos en el estudio eran pacientes graves, con patologías crónicas de larga evolución y mala respuesta a los tratamientos habi-

tuales. Las dosis utilizadas fueron muy variables (entre 1 y 32 nebulizaciones/día), con una media de 7 nebulizaciones diarias (ver tabla 4). El grupo que utilizó las dosis más altas fue el grupo de caquexia-anorexia.

Un 33,9% (n=59) de los pacientes incluidos se retiró por efectos indeseables. Los más frecuentes han sido la somnolencia, la sequedad de boca y el mareo. A continuación se incluye una breve descripción de los principales efectos observados, según la indicación.

Los pacientes con esclerosis múltiple percibieron una mejora de su dolor y/o de su espasticidad. La proporción de pacientes con dolor intenso o intolerable pasó del 65,9% en la visita basal al 35% en la última visita. Un 46% mejoró una o más categorías en una escala ordinal de cinco ítems (intolerable, intenso, moderado, leve y ausencia de dolor).

Asimismo, la proporción de pacientes que presentaban espasticidad muy frecuentemente o continuamente pasó del 67,9% al 51,9% en la última visita. Un 45% mejoró una o más categorías en una escala ordinal de cinco categorías, que incluye los ítem siguientes: continuamente, muy frecuentemente, frecuentemente, a veces y ausencia de espasticidad. Todos estos pacientes también manifestaron alguna mejoría subjetiva en el hambre, la calidad del sueño y la calidad de vida.

Dolor neuropático

Los pacientes con dolor neuropático también manifestaron una cierta mejoría en su sintomatología. La proporción de pacientes con dolor intenso o intolerable pasó del 84% al 72% en la última visita. Un 40% presentó mejoría en una o más categorías en una escala ordinal de cinco ítem (intolerable, intenso, moderado, leve y no dolor).

Así mismo, manifestaron alguna mejoría en el estado de ánimo. Sin embargo, en este subgrupo de pacientes se observa un empeoramiento del hambre y de la calidad de vida.

Síndrome de caquexia-anorexia

En la mayoría de pacientes con síndrome de caquexia-anorexia les mejoró el hambre. La proporción de pacientes

Tabla 3. Características epidemiológicas de los pacientes

	Dolor EM (n=30)	Espasticidad EM (n=52)	Dolor neuropático (n=47)	Caquexia- anorexia (n=36)	Total n=165
Edad, mediana (mín.-máx.)	51 (30-67)	49 (33-64)	52 (25-75)	45 (39-79)	49 (25-79)
Hombres/mujeres (n)	8/22	21/31	25/22	30/6	84/81
Uso previo cannabis (%)	48,0	30,2	41,3	80,6	48,7
Fumadores (%)	20,7	29,4	36,2	77,8	40,5
Alcohol^a (%)	14,3	27,5	20,9	26,5	23,1
Tratamientos concomitantes^b					
0	5	7	4	33	49
1-2	14	30	14	3	61
3-4	8	13	17	-	38
≥5	3	2	12	-	17

^a consumo de una unidad de bebida estándar (según definición de la OMS) al día o más.

^b tratamientos para la misma indicación principal.

Tabla 4. Dosis de Sativex® según la indicación

	Mediana (nebulizaciones/día)	Mín.-máx
Esclerosis múltiple (EM)	6	1-28
Dolor en EM	7	1-28
Espasticidad en EM	6	1-25
Dolor neuropático	9	1-20
Caquexia-anorexia (C-A)	12	2-32
C-A en pacientes oncológicos	15	4-17
C-A en pacientes con sida	12	2-32
Total	7	1-32

con poca hambre o nada pasó del 83% al 25% en la última visita. El 71% mejoró una o más categorías en una escala de cinco ítems (nada, poca, regular, muchísima). Paralelamente, manifestaron una mejoría del estado de ánimo.

Conclusiones

Los resultados de este estudio aportan los primeros datos en nuestro país sobre la toxicidad y las características de uso del único extracto de cannabis comercializado en la actualidad.

Así mismo, es el primer estudio que evalúa el uso del Sativex® en el síndrome de caquexia-anorexia. Los resultados han sido favorables y se abre, de esta forma, una posible alternativa terapéutica para esta indicación.

Hay que llevar a cabo más ensayos clínicos para poder definir con precisión el papel de los cannabinoides en terapéutica, especialmente en poblaciones menos evolucionadas.

Por otro lado, el estudio ha permitido valorar muy positivamente la colaboración multidisciplinaria entre diferentes niveles sanitarios asistenciales (médicos, far-

macéuticos de hospital, farmacéuticos de oficina de farmacia y personal de enfermería).

Estudio Seguivex-emésis

Objetivo

El objetivo principal fue describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que recibían el extracto estandarizado de cannabis para el tratamiento de las náuseas y los vómitos tardíos inducidos por la quimioterapia antineoplásica.

Como objetivos secundarios, se pretendía describir el efecto percibido por los pacientes, la tolerabilidad del fármaco y la dosis de mantenimiento utilizada con más frecuencia.

Pacientes y métodos

Se diseñó un estudio observacional, prospectivo, abierto y de seguimiento. Se incluyeron 33 pacientes provenientes de cinco hospitales del área de Barcelona (Hospital Vall d'Hebron, Hospital del Mar, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital Clínic y Hospital Germans Trias i Pujol).

Tabla 5. Criterios de inclusión en pacientes con náuseas y vómitos

Pacientes mayores de 18 años
Pacientes oncológicos con náuseas y/o vómitos tardíos inducidos por la quimioterapia que, según criterios del investigador, no responden a los tratamientos antieméticos disponibles.
Pacientes que hayan dado su consentimiento informado por escrito antes de que se administre el tratamiento o se haga cualquier procedimiento o valoración específica del estudio.

Tabla 6. Criterios de exclusión en pacientes con náuseas y vómitos

Historia de hipersensibilidad a los cannabinoides.
Infeción sistémica activa o cualquier otra enfermedad sistémica grave no controlada que, según el criterio del médico prescriptor, suponga un riesgo injustificado para el paciente.
Pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.
Antecedentes de epilepsia.
Antecedentes cardiovasculares (cardiopatía isquémica, arritmias, hipertensión arterial mal controlada o insuficiencia cardíaca),
Antecedentes de abuso de drogas o alcohol, excepto si el investigador considera que el paciente colaborará en el desarrollo del estudio y no utilizará indebidamente el producto en estudio.
Pacientes con deterioro cognitivo o imposibilidad de entender el protocolo o de llenar el cuaderno de recogida de datos.
Antecedentes de enfermedad psiquiátrica (esquizofrenia o cualquier otro trastorno psicótico, depresión mayor, etc.).
Mujeres gestantes o en período de lactancia.

Los criterios de selección de estos pacientes se exponen en las tablas 5 y 6.

La pauta de tratamiento se llevó a cabo de la siguiente manera: se hacía una primera nebulización durante la administración del ciclo de quimioterapia (tiempo 0). Posteriormente, si se observaba una buena tolerabilidad al tratamiento, se administraba una segunda nebulización a los 30 minutos (tiempo 1) y una tercera a los 120 minutos (tiempo 2). El paciente estaba en observación durante dos horas después de la tercera nebulización. Posteriormente, y cada 4 horas, el paciente continuaba el tratamiento sin sobrepasar la dosis máxima de 4 nebulizaciones posteriores a las del hospital (10,8 mg de THC + 10 mg de CBD). Durante los 4 días siguientes, el paciente continuaba el tratamiento según la respuesta clínica y los efectos indeseados cada 4 horas, sin sobrepasar durante el día el 50% de la dosis total administrada el día anterior, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento individualizada para cada paciente.

El médico especialista recogía las variables clínicas y epidemiológicas. Las variables farmacológicas las recogía el personal de enfermería encargada de hacer el seguimiento del enfermo, además de informar al paciente de la correcta administración del fármaco.

Se recogía la edad de los pacientes, el sexo, los hábitos tóxicos, los antecedentes de uso de cannabis por motivos lúdicos o terapéuticos y la indicación de uso, el diagnóstico de base, el síntoma principal (náuseas y vómitos) que ha motivado la prescripción de Sativex® y los medicamentos antieméticos y citostáticos concomitantes.

Del tratamiento farmacológico, se anotaba la dosificación, la pauta de administración, la duración del tratamiento, los efectos subjetivos antes y después de las tres primeras nebulizaciones, según un cuestionario de 27 ítems de escalas analógicas visuales, y los efectos indeseables. Del curso clínico de los pacientes, se recogió la evolución de los síntomas (hambre, dolor, calidad del sueño y estado de ánimo), según una escala categórica de cinco ítems, cuestionarios específicos de náuseas y vómitos (cuestionario MANE) y variables de calidad de vida según el cuestionario EQ-5D en las visitas de seguimiento del paciente.¹⁵

Resultados

En la tabla 7 se muestran las características epidemiológicas de los 33 pacientes que iniciaron el tratamiento con el extracto estandarizado de cannabis. Hay que

destacar que el 60,6% habían recibido quimioterapia moderadamente emetógena y el 39,4% quimioterapia altamente emetógena.

La indicación principal en todos estos pacientes fue la de náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia. El 93,9% referían haber tenido náuseas en el ciclo de quimioterapia previo y el 69,7% haber tenido vómitos. El 63,6% presentaban los dos síntomas. Los diagnósticos de los pacientes incluidos fueron neoplasia maligna de mama (8), de pulmón (7), de ovario (7), sarcoma (5), neoplasia de cérvix (1), de colon (1), de recto (1), de uretra (1), orofaríngea (1) y meduloblastoma (1).

En relación a la valoración de las náuseas, según el cuestionario MANE, la duración media era de 20 horas (1-24) y una intensidad media de 63 puntos (5-100) en la visita basal. Paralelamente, la duración media de los vómitos era de 6 horas (1-24) y la puntuación de la intensidad era de 60 (10-100). En las dos situaciones, el peor momento era durante las 24 horas posteriores al tratamiento quimioterápico.

Todos los pacientes tomaban tratamientos antieméticos concomitantes y los más frecuentes eran los antagonistas serotoninérgicos 5-HT3, los corticoides y la metoclopramida. La dosis media utilizada ha sido de cuatro nebulizaciones al día, que variaban entre 2 y 6.

Después del tratamiento con Sativex®, el 32,3% de los pacientes con náuseas en el ciclo quimioterápico previo no tuvieron en los ciclos sucesivos. No se observaron diferencias en la proporción de pacientes en función del tipo de quimioterapia administrada. La duración media de las náuseas pasó de 20 horas a 12 horas en la visita final, y la puntuación de la intensidad pasó de 63 a 54 en la visita final.

El 21,7% de los pacientes con vómitos en el ciclo previo no tuvieron en los ciclos sucesivos de tratamiento con Sativex®. La proporción de pacientes sin vómitos fue superior entre los que recibieron quimioterapia altamente emetógena (23,1%) respecto a los moderadamente emetógenos (10,5%). La duración media pasó de 6 horas a 1 hora en la visita final. La puntuación de la intensidad disminuyó de 60 a 53 en la visita final. El 57,6% del personal médico y de enfermería y el 60,6% de los pacientes manifestaban que están satisfechos con el tratamiento.

Conclusiones

Este es el primer estudio, junto con un ensayo clínico en curso en los EUA, que intenta documentar, median-

Tabla 7. Características epidemiológicas de los pacientes, según el tipo de quimioterapia administrada

	Moderadamente emetógena n=20	Altamente emetógena n=13	Total n=33
Edad, media (mín.-máx.)	49,5 (31-74)	48,0 (30-80)	48,0 (30-80)
Hombres/mujeres (n)	3/17	6/7	9/24
Uso previo de cannabis (%)	45,0	38,5	42,4
Fumadores (%)	15,0	15,4	15,2
Alcohol ^a (%)	25,0	15,4	21,2

^a Consumo de una unidad de bebida estándar (según definición de la OMS) al día o más.

te cuestionarios validados, los efectos sobre las náuseas y los vómitos de un extracto estandarizado de cannabis administrado por vía sublingual o vía mucosa oral en pacientes oncológicos.

Al tratarse de un estudio observacional de seguimiento de pacientes, no permite llegar a conclusiones definitivas sobre eficacia de este medicamento. De todas formas, los resultados sugieren mejoras en algunos de los síntomas subjetivos como las náuseas y los vómitos.

Reflexiones finales

Hay que remarcar que estos han sido estudios independientes promovidos por la Administración que ponen de manifiesto la necesidad y la factibilidad de estudios de estas características.

Esta iniciativa surge de una demanda social para el uso terapéutico del cannabis. De esta forma, se ha alcanzado el objetivo principal del Programa, ya que se ha puesto al alcance de los pacientes una alternativa terapéutica basada en un extracto de cannabis que permitiera una dosificación controlada.

Los pacientes incluidos en el estudio Seguivex son pacientes graves con patologías crónicas de larga evolución y con mala respuesta a los tratamientos habituales.

Las limitaciones metodológicas de estos estudios no permiten llegar a conclusiones sobre la eficacia del extracto de cannabis y, por tanto, se debería llevar a cabo ensayos clínicos para poder definir con precisión el papel de los cannabinoides en terapéutica, especialmente en poblaciones menos evolucionadas. A pesar de esto, estos resultados tendrían que permitir continuar con el uso compasivo como alternativa terapéutica para los pacientes que no responden a los tratamientos de referencia.

Finalmente, la experiencia del trabajo colaborativo entre diferentes profesionales de medicina, enfermería y farma-

cia, y entre diferentes niveles asistenciales, ha sido muy enriquecedor y sería bueno extenderlo a otros posibles estudios. En este sentido, desde estas páginas queremos agradecer la participación desinteresada de todos los investigadores, el nombre de los cuales no es posible reflejar aquí por la extensión de la lista. Sin embargo, en la web del Departament de Salut, se puede encontrar la relación completa de todos ellos, incluida en los protocolos de los estudios, junto con toda la información disponible sobre el Programa.¹⁶

Bibliografía

- 1 Rabanal M, Rams N, Serra J, Manzanera R. Uso terapéutico del cannabis. Situación actual. *Atención Farmacéutica* 2006; 8: 195-7.
- 2 Durán M, Laporte JR, Capellà D. Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del cannabis y el sistema cannabinoide. *Med Clin* 2004; 122: 390-8.
- 3 Uso terapéutico del cannabis (marihuana) y sus derivados. *Boletín de Información Terapéutica* 2001; 13: 9-12.
- 4 Durán M, Capellà D. Novedades sobre el uso terapéutico de los cannabinoides. *Boletín de Información Terapéutica* 2003; 15: 39-42.
- 5 Durán M, Pérez E, Ballarín E, Vidal X, Laporte JR, Capellà D. Therapeutic use of cannabis: review and synthesis of the evidence, information, and institutional collaborative research in Catalonia. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2006; 99: S1: 24.
- 6 GW Pharma begins further phase III cannabis trials. *Scrip* 2002; 2739: 23.
- 7 Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, Sansom C. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 N of 1 studies. *Anaesthesia* 2004; 59: 440-52.
- 8 Rog D, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 812-9.
- 9 Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil* 2003; 17: 21-9.
- 10 Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *Journal of Ethnopharmacology* 2006; 105: 1-25.
- 11 Engels FK, Jong FA, Mathijssen RHJ, Erkens JA, Hering RM, Verweij J. Medicinal cannabis in oncology. *European Journal of Cancer* 2007; 43: 2638-44.
- 12 Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, Rostaing S, Lanteri-Minet M, Collin E, Grisart J, Bourau F. Development and validation of Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004; 108: 248-57.
- 13 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
- 14 Badía X, Fernández E, Segura A. Influence of sociodemographic and health status variables on valuation of health states in a Spanish population. *Eur J Public Health* 1995; 5: 87-93.
- 15 Carnrike CLM, Brantley PJ, Bruce B, Faruqi S, Gresham FM, Buss RR, Cooke TB. Test-retest reliability and concurrent validity of the Morrow assessment of nausea and emesis (MANE) for the assessment of cancer chemotherapy-related nausea and vomiting. *J Psychopathol. Behavior. Assess* 1988; 10: 105-16.
- 16 <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/doc12327.html>

Fecha de redacción: **Julio 2008**

En el próximo número: **El síndrome de las piernas inquietas**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: M^a Assumpció Benito Vives. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begonia Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^a Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emilia Sánchez, Joan Serra, Francesc Vila.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>