



Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 13, núm. 3, març 2001 ISSN - en tràmit

Ús terapèutic del cannabis (marihuana) i els seus derivats

El 21 de febrer de 2001, representants de GSOC-CPC, CiU, PP, ERC i IC-V van presentar a la Mesa del Parlament de Catalunya una proposició no de llei en la qual s'instava el Consell Executiu a fer les gestions necessàries davant les diferents administracions perquè s'autoritzi l'ús terapèutic del cannabis. A d'altres països es fabriquen i es comercialitzen derivats cannabinoides per a ús terapèutic (dronabinol a Estats Units, nabilona al Regne Unit), i recentment s'ha aprovat al Canadà i a Holanda el cultiu i el consum per a l'ús terapèutic del cannabis. En aquest número es revisen la farmacologia i les principals dades de recerca clínica sobre la marihuana i els seus derivats.

Composició i derivats

El *Cannabis sativa var indica* (marihuana) és una varietat del cànem cultivat des de fa molts anys per les seves propietats mèdiques i psicoactives. També s'anomena marihuana la barreja de les parts de la planta dessecada, el contingut en cannabinoides de la qual és variable i depèn del lloc i de les condicions de cultiu, de recol·lecció i dessecació. A d'altres països, i segons la part de la planta d'on s'extreu el producte, rep altres noms com *kif*, *bhong*, *ganja*, *charas*, *dagga*, o *haixix* (resina dels brots florals femenins). Tot i que el seu consum està penalitzat a molts països occidentals, és una droga amb alta prevalença d'ús (*Adicciones*, 12, 31-40, 2000).

La planta del cànem conté més de 400 substàncies, de les quals 61 tenen estructura de cannabinoides, similar a la del seu principi actiu més important, el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) (*Drugs*, 60, 1303-1314, 2000). Hi ha dos derivats comercialitzats a diversos països per a ús terapèutic; el **dronabinol** és THC sintètic dissolt en oli de sèsam; la **nabilona** és un derivat sintètic anàleg del THC.

Farmacologia bàsica

El **receptor cannabinoide** CB1 es troba al sistema nerviós, sobretot en els ganglis basals, el cerebel, l'hipocamp i l'escorça. La distribució dels receptors i les dades de recerca bàsica suggereixen que el sistema cannabinoide participaria en la coordinació i el control del moviment, en funcions cognitives superiors (relacionades amb l'aprenentatge, la memòria i la creativitat), i en la resposta a l'estrès. També intervé en la regulació de la temperatura i la gana, les respostes emocionals i el son, la resposta al dolor i les sensacions visceral (com les nàusees). El receptor CB2 es troba sobretot a les cèl·lules immunitàries, però se'n desconeixen els efectes. L'**anandamida** és una molècula endògena que s'uneix als receptors cannabinoides, però amb menys afinitat que el THC (*Informe IOM*, 1999).

Els efectes descrits de la **marihuana** sobre el sistema nerviós són lleugera eufòria, relaxació, augment de la sociabilitat i potenciació de les percepcions sensorials. Altres efectes habituals, menys desitjables, són afectació de la memòria, alteració de la percepció del pas del temps i menor rendiment en algunes activitats de coordinació motora. Pot produir episodis d'ansietat, sobretot a dosis altes (*Lancet*, 352, 1611-1616, 1998). El THC produeix taquicàrdia i té efecte broncodilatador després de la seva administració per via oral o en aerosol (*Drugs*, 60, 1303-1314, 2000). També té efecte antinauseós i antiemètic, estimulador de la gana i analgèsic, i, a més, millora l'espasticitat i el tremolor, i disminueix la pressió intraocular. No hi ha dades que indiquin que el **dronabinol** tingui efectes diferents dels del THC. A dosis d'1 mg, la **nabilona** produeix efecte relaxant i sedant; i, a dosis superiors (2,5-5 mg), hipotensió postural, sequedat de boca i eufòria.

Farmacocinètica

La quantitat de THC absorbida depèn de la via d'administració. Per **inhalació de fum**, l'absorció és ràpida i els efectes s'inicien en pocs minuts, i són complets abans de mitja hora. Per **via oral**, la biodisponibilitat del THC és d'un 25-30%, degut a què és destruït parcialment pel suc gàstric i a què és sotmès a metabolització hepàtica de primer pas; els efectes s'inicien entre $t^{1/2}$ i 2 h després de la seva ingestió i duren de 2 a 6 h. L'administració en **aerosol** asseguraria una absorció ràpida i completa, i evitaria els efectes perjudicials del fum. També s'ha administrat per **via rectal**.

El THC es distribueix ràpidament per l'organisme, primer als teixits més irrigats (cervell, pulmons, fetge). Després s'acumula al teixit adipós i es va alliberant a la sang. La semivida d'eliminació plasmàtica ($t^{1/2}$) del THC és de 56 h en consumidors ocasionals i de 28 h en consumidors crònics. S'han identificat vint metabòlits del THC i dels seus derivats, alguns d'ells actius. El principal és l'11-OH- Δ^9 -THC, amb una $t^{1/2}$ de 15 a 18 h. Els metabòlits inactius són eliminats per l'orina i la femta. El THC i alguns metabòlits actius són sotmesos a circulació enterohepàtica, i això contribueix a allargar la durada del seu efecte (*Drugs*, 60, 1303-1314, 2000; *Br J Anaesth*, 83, 637-649, 1999).

El **dronabinol** i la **nabilona** s'absorbeixen bé per via oral. La nabilona és metabolitzada a diversos metabòlits, alguns actius, i s'elimina sobretot per la femta (65%). La seva $t^{1/2}$ és de 2 h, i la dels seus metabòlits de 35 h.

Eficàcia

L'eficàcia del cannabis i els seus derivats ha estat recentment revisada per diversos organismes, entre els quals destaquen el Comitè Científic de la Cambra dels Lords britànica i l'*Institute of Medicine* (IOM) nord-americà (<http://www.norml.org>).

La indicació més ben avaluada és la **profilaxi i el tractament de les nàusees i vòmits secundaris a la quimioteràpia antineoplàstica**. Amb **THC**, s'han realitzat com a mínim 11 assaigs clínics en un total de 544 pacients; el THC s'hi ha mostrat igual o superior a placebo i a altres antiemètics, com proclorperazina o metoclopramida (*Ann Intern Med*, 126, 791-798, 1997). Pel que fa a la **nabilona** i el **dronabinol**, una metaanàlisi de 30 assaigs clínics, en un total de 1.366 pacients, ha mostrat que tenen una eficàcia superior a la de placebo i a la d'altres antiemètics, com la proclorperazina o la metoclopramida, en pacients que han rebut quimioteràpia moderadament emetògena (*BMJ*, 323, 16-21, 2001). No s'han publicat assaigs clínics comparatius amb antagonistes de la serotonina (ondansetron i similars), antiemètics considerats actualment d'elecció en aquesta indicació. Els resultats

dels assaigs clínics suggereixen que els antagonistes de la serotonina serien eficaços sobretot per prevenir els vòmits i menys per a les nàusees (*J Pain Symptom Management*, 20, 113-121, 2000). A més, un 10-30% dels pacients segueixen presentant símptomes malgrat el tractament amb antagonistes de la serotonina. Alguns autors han suggerit que els cannabinoides podrien ser eficaços en aquest grup de pacients (*West J Med*, 168, 540-543, 1999).

Tot i que les dades comparatives entre els diferents preparats disponibles són escasses, en un assaig clínic comparatiu entre marihuana fumada i THC per via oral en 20 pacients que rebien quimioteràpia antineoplàstica, no s'hi van apreciar diferències substancials (*Ann Intern Med*, 126, 791-798, 1997).

En algun estudi de curta durada sobre el tractament de la **síndrome d'anorèxia-caquèxia** en pacients amb sida o amb certs càncers en fase terminal, el **dronabinol** augmenta la gana i ajuda a mantenir el pes (*Informe IOM*, 1999). En un assaig clínic en 139 pacients amb sida, el dronabinol (5 mg al dia durant sis setmanes) va ser més eficaç que el placebo per augmentar la gana i mantenir el pes (*J Pain Management*, 10, 89-97, 1995). En dos assaigs clínics, un en pacients amb sida i l'altre en pacients amb càncer, el megesterol (un progestagen sintètic) va ser lleugerament més eficaç que el dronabinol per estimular la gana i augmentar el pes (*AIDS Res Hum Retroviruses*, 13, 305-315, 1997; *J Clin Oncol*, 20, 567-573, 2002). La combinació d'ambdós no va tenir efecte additiu en pacients amb sida, però sí en l'assaig en pacients amb càncer. En un altre assaig clínic l'administració de marihuana fumada (3,95% de THC) o dronabinol oral (2,5 mg) tres vegades al dia durant 21 dies en pacients amb sida tractats amb inhibidors de la proteasa no altera la càrrega viral, en comparació de placebo; en aquests pacients també s'hi va observar un augment del pes i de la ingesta calòrica (*AIDS*, 16, 543-550, 2002).

Una revisió de cinc assaigs clínics en el tractament del **dolor oncològic**, en un total de 128 pacients, suggereix que l'administració de THC (10-20 mg per via oral) té una eficàcia analgèsica superior a placebo i similar a la codeïna (60-120 mg), però el THC a dosis altes (20 mg) s'acompanya d'efectes tòxics (*BMJ*, 323, 13-16, 2001). No obstant, les conclusions d'aquesta revisió han estat criticades per les limitacions metodològiques dels estudis inclosos. Caldrà esperar els resultats dels estudis en curs en aquesta indicació (*Scrip*, 2679, 21, 2001).

L'eficàcia del cànem en el tractament de l'**espasticitat muscular** en pacients amb esclerosi múltiple i en lesionats medul·lars es basa en els resultats de tres assaigs clínics controlats amb placebo en un nombre limitat de pacients, i en observacions anecdòtiques de millores subjectives. En el primer dels assaigs, amb cànem fumat, en pacients amb esclerosi múltiple, aquests van manifestar una sensació de millora, bé que l'equilibri muscular i la postura avaluats pels

investigadors van empitjorar (*Drugs*, 60, 1303-1314, 2000). En els altres dos assaigs, sobre un total de 20 pacients, el THC per via oral (en dosi única de 5-10 mg en un estudi, i de 2,5 a 15 mg una o dues vegades al dia durant 5 dies en l'altre) va produir una millora de l'espasticitat avaluada per pacients i per examinadors, en comparació de placebo (*Informe IOM*, 1999). Els resultats preliminars d'un estudi en curs al Regne Unit han mostrat que un extret del cannabis per via oral té efectes beneficiosos en el tractament de l'espasticitat en malalts amb esclerosi múltiple (*Scrip*, 2677, 4, 2001).

Sobre l'ús de cannabinoides en el tractament de les **alteracions del moviment**, la majoria de les publicacions descriuen petites sèries de pacients. En un estudi encreuat en 15 pacients amb **corea de Huntington**, el cannabidiol no va millorar ni empitjorar els símptomes (*Drugs*, 60, 1303-1314, 2000). En un estudi en 12 pacients amb **síndrome de Gilles de la Tourette** l'administració de THC per via oral durant sis setmanes va millorar els símptomes, segons una escala d'avaluació dels tics (*Pharmacopsychiatry*, 34, 19-24, 2001). S'han descrit cinc pacients amb **malaltia de Parkinson** que van presentar una millora subjectiva del tremolor després de fumar marihuana, però aquesta millora no va ser objectivada pels avaluadors. En un estudi en set pacients amb Parkinson, la nabilona va millorar les discinèsies induïdes per levodopa (*Neurology*, 57, 2108-2111, 2001). En tres estudis en 30 pacients amb **epilèpsia** tractats amb 200-300 mg de cannabimol en combinació amb fàrmacs antiepilèptics, les convulsions van desaparèixer només en 4 pacients i en 4 més s'hi va enregistrar una millora parcial, durant un període d'observació de 4,5 mesos (*Informe IOM*, 1999). Les dades actuals no suggereixen que el cannabis pugui ser eficaç en aquesta indicació.

El THC disminueix la pressió intraocular, de manera proporcional a la dosi (*Arch Ophthalmol*, 116, 1433-1437, 1998). No obstant, aquest efecte dura poc, perquè el THC desapareix ràpidament de l'humor vítri, i persisteix només mentre el fàrmac hi està present. Recentment, un cannabinoide sintètic per via tòpica s'ha mostrat eficaç per reduir la pressió intraocular en pacients amb **glaucoma** que no responen a d'altres tractaments (*Eur J Neurosci*, 13, 409-412, 2001). La nabilona té un efecte **broncodilatador** en voluntaris sans, el qual no s'ha reproduït en pacients asmàtics. També s'ha avaluat com a **ansiolític**, amb resultats discrepants (*J Clin Pharmacol Ther*, 23, 54, 1978).

Efectes adversos

Els efectes adversos del cànem depenen sobretot de la via d'administració. La seva **toxicitat aguda** és molt baixa, atès l'ampli marge terapèutic (*JAMA*, 273, 1875-1876, 1995). Els efectes euforitzant, ansiolític i de vegades sedant del cànem poden influir en el potencial terapèutic, ja que en algunes circumstàncies poden ser percebuts com a indesitjats, i en altres com a beneficiosos. No obstant, com que produeix taqui-

càrdia i de vegades alteració de la sensació de fred i calor, alguns pacients poden angoixar-se o fins i tot patir una reacció de pànic. Els resultats dels assaigs clínics publicats indiquen que un 23% dels pacients tractats es van retirar a causa d'efectes adversos com mareig, flotació, depressió, distorsió de la realitat i disfòria (*Ann Intern Med*, 126, 791-798, 1997).

El **consum crònic** de grans quantitats de cannabis pot produir tolerància als efectes subjectius (canvis de l'humor, alteració de la memòria) i a la taquicàrdia (*Adv Alcohol Subst Abuse*, 9, 128-147, 1990). El risc de produir dependència és molt limitat; no s'han descrit signes de dependència en pacients que l'usen amb finalitat terapèutica. S'han descrit lleugers símptomes d'abstinència, com inquietud motora, irritabilitat, insomni, nàusea i dolor abdominal en voluntaris que n'havien rebut dosis altes de manera continuada per via oral. El risc de dependència a marihuana és inferior a l'associat a tabac, heroïna, cocaïna, alcohol i tranquil·litzants (*Clin Exp Psychopharmacol*, 2, 244-268, 1994).

S'ha suggerit que la **nabilona** té menys risc de produir dependència que el THC, però manquen dades que ho demostrin. S'han descrit casos de precipitació d'episodis d'esquizofrènia després de consumir quantitats importants de cannabis, en persones amb la malaltia o amb antecedents familiars. Un estudi epidemiològic amb 12 anys de seguiment no va mostrar que els fumadors crònics de marihuana tinguessin una disminució més profunda o ràpida de la funció cognitiva, comparats amb els no fumadors (*Am J Epidemiol*, 149, 794-800, 1999). Un estudi recent suggereix que els efectes del cànem sobre la funció cognitiva estan relacionats amb l'exposició aguda i són reversibles (*Arch Gen Psychiatry*, 58, 909-915, 2001). En un altre estudi els efectes es relacionen amb la durada de l'exposició i es mantenen a les 17 h després de suspendre'n el consum (*JAMA*, 287, 1123-1131, 2002). Tampoc no hi ha proves que l'ús crònic de cànem produeixi una síndrome amotivacional (*Informe IOM*, 1999).

La principal preocupació relacionada amb l'ús de cannabis és l'efecte del fum **sobre els pulmons**. El fum de la marihuana conté més quitrà i més partícules que el del tabac (*JAMA*, 273, 1875-1876, 1995). L'exposició crònica al fum resultant de la combustió de tabac i de marihuana s'ha associat a bronquitis crònica, emfisema i metaplàsia escamosa (*Br J Anaesth*, 83, 637-649, 1999). Els efectes **sobre la immunitat** no estan ben establerts. Estudis experimentals mostren que alguns cannabinoides tenen un efecte immunomodulador. En dos estudis en pacients amb sida l'ús del cannabis no va accelerar la progressió de la malaltia (*Am J Epidemiol*, 132, 717-722, 1990; *JAMA*, 261, 3424-3429, 1989). L'ús de cannabis fumat durant la **gestació** no sembla associar-se a un risc de teratogènia; en alguns estudis observacionals s'ha relacionat amb baix pes en néixer, però l'associació desapareix si s'ajusta per altres factors com el tabac (*N Engl J Med*, 320, 762-768, 1989).

Especialitats farmacèutiques

La **nabilona** (Nabilone®) està comercialitzada a alguns països i disponible a Espanya, en càpsules d'1 mg, com a medicació estrangera a través dels serveis de farmàcia dels hospitals. Està autoritzada per a la prevenció de les nàusees i vòmits secundaris a quimioteràpia que no han respost als tractaments antiemètics de referència (cal justificar-ho a la sol·licitud). Se'n recomanen dosis de 2-4 mg al dia, però se'n poden donar fins a 6 mg al dia, repartits en tres preses.

El **dronabinol** està comercialitzat a diversos països per a la prevenció de nàusees i vòmits secundaris a quimioteràpia que no responen als antiemètics habituals, i per al tractament de l'anorèxia en pacients amb sida. La dosi recomanada com a antiemètic és de 5 mg/m² al dia inicialment (en 4-5 preses), amb increments de 2,5 mg, fins a un màxim de 15 mg/m² al dia. Per al tractament de l'anorèxia en la sida, es recomana començar amb 5 mg al dia (en 2 preses) que es poden augmentar fins a un màxim de 20 mg al dia.

Conclusió

El cannabis, el seu principal principi actiu (el THC) i

alguns dels seus derivats han estat objecte d'una àmplia recerca bàsica, que ha permès caracteritzar el sistema endocannabinoide, amb diverses funcions fisiològiques bàsiques. Amb finalitat terapèutica, s'han usat l'herba sencera (fumada, ingerida o per altres vies), THC natural i algun derivat sintètic com el dronabinol i la nabilona. La seva eficàcia està avaluada sobretot en la profilaxi i tractament de les nàusees i vòmits per quimioteràpia antineoplàstica (nabilona, dronabinol) i en el tractament de la síndrome d'anorèxia-caquèxia de la fase terminal de la sida i d'alguns càncers (dronabinol). La nabilona està disponible a Espanya com a medicació estrangera i autoritzada per a la prevenció de les nàusees i vòmits secundaris a quimioteràpia que no han respost als antiemètics de referència. Algunes dades suggereixen que també poden ser eficaços en el tractament de l'espasticitat associada a l'esclerosi múltiple. En el tractament del dolor oncològic les dades són escasses; caldrà esperar els estudis en curs.

Els efectes psíquics aguts del cannabis i els seus derivats són freqüents. No s'han descrit casos de dependència quan s'han usat amb finalitat terapèutica. S'han descrit lleugers símptomes d'abstinència quan són usats de manera crònica i a dosis altes. Cal aclarir si el THC pot participar en interaccions amb altres fàrmacs.

Data de redacció: **juliol de 2001**

Data de revisió: **abril de 2002**

En el proper número: **Nous fàrmacs per al tractament de l'artritis reumatoide.**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Eugeni Sedano i Monasterio. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora** Neus Rams i Pla.

Redacció Fundació Institut Català de Farmacologia. **Redactor en cap** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Montserrat Bosch, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Joan-Ramon Laporte, Carles Llor, Rosa Madridejos, M^a Antònia Mangués, Rosa Monteserín, Neus Rams, Pau Salvà, Emília Sánchez, Joan Serra.

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

Amb la col·laboració de: Marta Duran i Mònica Sabaté

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

ISSN En tràmit

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.es/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)