

Farmacología clínica del cannabis

S. ABANADES^{1,2,4}, A. CABRERO-CASTEL^{1,3}, J. FIZ^{1,2} Y M. FARRE^{1,2}

RESUMEN

El cannabis procede de la planta del cáñamo o *Cannabis sativa*. Lleva siendo utilizado más de 4.000 años por la humanidad tanto por sus efectos psicoactivos, como por su potencial terapéutico y sus usos industriales. La *Cannabis sativa* contiene más de 400 compuestos, 60 de los cuales son los llamados cannabinoides. Durante los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de las bases moleculares de las acciones del cannabis en el organismo y se ha descrito la existencia de un sistema cannabinoide endógeno. Paralelamente se han realizado múltiples estudios, principalmente sobre sus efectos farmacológicos, adversos y terapéuticos. A pesar de la gran cantidad de información existente, son escasos los trabajos donde se describan exclusivamente los efectos del cannabis en el ser humano. El objetivo de este artículo es revisar la farmacología clínica del cannabis. Para ello se describe la epidemiología, mecanismo de acción, farmacocinética, efectos farmacológicos, efectos adversos, sistema cannabinoide endógeno, aplicaciones terapéuticas y se discute sobre el futuro del cannabis y sus derivados.

Palabras clave: Cannabis. Sistema endocannabinoide. Delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC). Farmacología clínica.

ABSTRACT

Cannabis derives from the hemp plant or *Cannabis sativa*. It has been used for more than 4000 years because of its psychoactive and therapeutic effects and its industrial uses. *Cannabis sativa* contains more than 400 compounds, 60 of which are known as cannabinoids. In the recent years an increasing knowledge of the molecular basis of cannabis's actions has been achieved, leading to the discovery of an endocannabinoid system. At the same time, several studies have been published regarding cannabis's pharmacological effects, adverse effects and therapeutic potential. Despite the high amount of information available, only few studies deal exclusively with the effects of cannabis in humans. The main purpose of this paper is to review the clinical pharmacology of cannabis. Epidemiological issues, pharmacokinetics, mechanism of action, pharmacological effects, adverse effects, endocannabinoid system, therapeutic uses and the future of cannabis and cannabinoids, are thoroughly discussed in this revision.

Key words: Cannabis. Endocannabinoid system. Delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC). Clinical pharmacology.

¹Unidad de Farmacología
Institut Municipal d'Investigació Mèdica
Barcelona

²Departamento de Farmacología, de Terapéutica
y de Toxicología
Universidad Autónoma
Barcelona

³Universitat Pompeu Fabra
Barcelona

⁴Programa «Ayudas para contratar profesionales sanitarios
que hayan finalizado el período de Formación Sanitaria
Especializada»
Instituto de Salud Carlos III
Madrid

Dirección para correspondencia:

Sergio Abanades
Unidad de Farmacología
Institut Municipal d'Investigació Mèdica
Universidad Autónoma de Barcelona
Dr. Aiguader, 80
08003 Barcelona
E-mail: sabanades@imim.es

INTRODUCCIÓN

El cannabis procede de la planta del cáñamo o *Cannabis sativa*. Lleva siendo utilizado más de 4.000 años por la humanidad tanto por sus efectos psicoactivos como por sus potenciales usos terapéuticos y sus usos industriales¹. El término «cannabis» engloba tanto a la marihuana como al hachís o a su aceite, que son las presentaciones para el consumo más frecuentes. La marihuana es el producto de las sumidades floridas de la planta y se presenta como una mezcla de hojas y flores secas preparadas para su consumo. El hachís es el exudado resinoso extraído de la planta, habitualmente mezclado con diferentes impurezas, que se consume desecho al calor y normalmente mezclado con tabaco rubio. La *Cannabis sativa* contiene más de 420 compuestos, 60 de los cuales son los llamados cannabinoides²⁻⁵. Estos compuestos son exclusivos de esta especie vegetal. Los cannabinoides más importantes que se encuentran en los diferentes extractos de cannabis son el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), principal responsable de los efectos, el cannabidiol (CBD), que además es precursor del THC y se encuentra habitualmente en mayor proporción en el hachís, y el cannabinol (CBN), que se forma espontáneamente desde el THC. Además, se han identificado diversos cannabinoides diferentes; entre ellos, el delta-8-tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabicitrol (CBL), cannabielsoina, cannabinodiol (CBDL) o cannabitriol (CBTL)¹.

El contenido de cannabinoides depende de varios factores, como la parte de la planta, el tipo (existen distintos fenotipos o variedades), y el momento en que es recolectada. La mayor concentración de cannabinoides se encuentra en los cogollos florecientes de la planta femenina y en las hojas, mientras que en tallo, raíces y semillas las concentraciones son bajas^{1,4}. La planta contiene además compuestos no cannabinoides; entre ellos, los terpenoides y los flavonoides, que también poseen actividad farmacológica. La mayoría de estos compuestos son volátiles y pueden interactuar farmacológicamente con el THC. De los terpenoides depende el olor característico del cannabis⁷.

Se dice que la potencia del cannabis que se puede adquirir de forma ilícita ha ido aumentando progresivamente en los últimos años. En este sentido, habrían contribuido las técnicas de autocultivo (de interior e hidropónico) y de selección genética de las

variantes más psicoactivas, que han hecho que se puedan encontrar disponibles variedades hasta con un 20% de THC. Sin embargo, actualmente la potencia media del cannabis en Europa se encuentra entre el 1 y el 15% de THC⁶. El predominio en el mercado de hachís de importación con unos niveles de 6-7% de THC hace que la potencia media del cannabis disponible en el mercado europeo permanezca más o menos estable. Asumiendo que un cigarro de marihuana (porro, canuto, peta) pesa 0,8 g, el contenido de THC estaría comprendido entre los 8 y 120 mg^{2,6}.

El cannabis es una de las sustancias sobre la que existe una mayor cantidad de información en la literatura médica. Sin embargo, son escasos los trabajos donde se detallen exclusivamente los efectos en el ser humano.

A continuación se describe la farmacología clínica del cannabis y sus derivados.

EPIDEMIOLOGÍA

El cannabis es con mucho la sustancia ilícita más consumida en todo el mundo. La prevalencia anual, o porcentaje de personas que la han consumido al menos una vez en el período de 12 meses, es de un 4% de la población mundial comprendida entre los 15 y los 64 años. Así, se estima que alrededor de 161 millones de personas consumieron cannabis en el año 2003 en todo el mundo⁸. En los países desarrollados las edades de consumo se concentran entre los 20 y los 30 años. En Europa, en la franja de edades entre 15 y 24 años, el porcentaje de población que ha consumido cannabis alguna vez en la vida varía de un país a otro. Los dos países que presentan mayores prevalencias son Dinamarca (45%) y España (44%). Con respecto al consumo en el último mes, España también se sitúa a la cabeza con un 11%⁹. En el rango de edades entre los 15 y los 64 años, los países con mayores prevalencias de consumo alguna vez en la vida son Dinamarca, España, Francia y Reino Unido, con porcentajes que oscilan entre el 24 y el 31%. Las tasas de consumo son superiores en hombres. Estas diferencias de género en el consumo dependen del país y tienden a ser menos pronunciadas en el norte de Europa¹⁰. La edad de inicio en el consumo de cannabis se encuentra alrededor de los 15 años. Las encuestas sugieren que el consumo suele ser ocasional o es abandonado tras cierto tiempo. El porcentaje de consumo más elevado se concentra alrededor de los

20 años y declina hacia los 30, conforme aumentan las responsabilidades sociales (formación de la familia o adquisición de un empleo)⁶.

Según la última Encuesta Escolar del Plan Nacional Sobre Drogas (PNSD) realizada en el 2004 con estudiantes de edades comprendidas entre los 14 y los 18 años, un 42,7% lo había consumido alguna vez en la vida, un 36,6% en los últimos 12 meses y un 25,1% durante los últimos 30 días¹¹.

El cannabis se consume junto a otras drogas como alcohol (89%), nicotina (85,8%), cocaína (15,3%), alucinógenos (5%), o metileno-dioximetanfetamina (MDMA o éxtasis) (4,8%). Sin embargo, todavía existen usuarios que utilizan exclusivamente el cannabis y sus derivados como única droga recreacional, en contraposición al elevado y creciente número de policonsumidores de otras sustancias.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los cannabinoides se unen a unos receptores específicos denominados cannabinoides, de los que se han descrito al menos dos subtipos (CB-1 y CB-2). Ambos comparten la estructura característica de todos los receptores acoplados a proteínas G y comprenden siete dominios transmembrana. Están acoplados a proteínas inhibitorias (Gi/o) que producen una inhibición de la formación de AMPc y una concomitante activación de la vía MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*). Además, los receptores CB-1 también están acoplados a canales iónicos a través de distintas subunidades de la proteína, disminuyendo la conductancia de Ca^{2+} y aumentando la de $\text{K}^{+13,14}$.

Los ligandos endógenos de los receptores cannabinoides, llamados endocannabinoides, son derivados del ácido araquidónico como la anandamida y el 2-araquidonil-gliceril (2-AG)¹³⁻¹⁵. Además de los cannabinoides contenidos en la planta, se han sintetizado multitud de agonistas y antagonistas de los receptores cannabinoides.

Los receptores CB-1 se encuentran fundamentalmente en el sistema nervioso central (SNC) y son los responsables de los efectos psicoactivos. La distribución de los receptores CB-1 es elevadamente heterogénea; las mayores densidades se encuentran en interneuronas gabaérgicas y glutamatérgicas del hipocampo (CA1, CA4 y giro dentado), en células granulares glutamatérgicas del córtex cerebelar, córtex entorrinal y complejo amigdalario. En el lóbulo

frontal, temporal y área límbica, en el tálamo, en los ganglios basales, en médula y en cerebelo. También se hallan, pero en densidades menores, en la región secundaria motora y sensorial¹⁸. Los receptores CB-2 se encuentran en la neuroglía y en tejidos periféricos, principalmente en el sistema inmune (células *natural killer* [NK], células B, linfocitos T y monocitos) y en órganos relacionados como el bazo, las amígdalas y en las células hematopoyéticas. Este receptor parece ser el responsable de las acciones inmunomoduladoras de los cannabinoides^{1,13}.

Existen evidencias neuroanatómicas y electrofisiológicas que sugieren que el receptor CB-1 se encuentra a nivel presináptico, por lo que ejercería funciones moduladoras de la liberación de otros neurotransmisores y de la actividad neuronal. El efecto modulador estaría mediado por el acoplamiento de los cannabinoides a sus receptores inhibiendo los canales presinápticos de Ca^{2+} y/o activando los canales presinápticos de $\text{K}^{+14,15}$. Los efectos desencadenados serían, dependiendo del neurotransmisor, tanto de tipo inhibitorio como estimulante, sobre la liberación de L-glutamato, GABA, noradrenalina (NA), dopamina (DA), serotonina (5-HT) y acetilcolina (ACh). Estos efectos pueden ser bloqueados por el antagonista selectivo CB₁ rimonabant (SR141716A)¹⁶.

Los endocannabinoides se liberarían desde la neurona postsináptica para ejercer sus acciones en la presináptica (señalización retrógrada). Los endocannabinoides son recaptados de la sinapsis por un transportador de membrana específico. Una vez en el citoplasma, son degradados por la enzima amido-hidrolasa de ácidos grasos (*fatty acid hydrolase* o FAAH) a ácido araquidónico y etanolamina.

Los cannabinoides presentan dos centros quirales en la configuración trans. El enantiómero (-)-trans del Δ^9 -THC es más potente que el (+)-trans (la potencia depende del test *in vitro* empleado)^{1,13,17}.

Algunos de los efectos de los cannabinoides es posible que estén mediados por otros subtipos de receptores cannabinoides no identificados y por la activación de receptores vaniloideos^{13,16}. Se postula que la anandamida (ligando endógeno del receptor cannabinoide) podría actuar sobre el receptor vaniloide de la capsaicina (VR1). Su acción sobre los receptores VR1 se ha relacionado con los mecanismos de analgesia y con los efectos cardiovasculares de los cannabinoides. No está claro si otros cannabinoides diferentes de la anandamida, como el THC, también pueden activar estos receptores.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La vía de administración más utilizada es la vía fumada (intrapulmonar), ya que, como en el caso de otras drogas de abuso, es la más eficiente^{2,13-15}. Durante la combustión se producen más de 200 compuestos adicionales por pirólisis, mientras un 30% del THC se destruye^{3-5,12,16,17}. La biodisponibilidad del THC por esta vía se encuentra entre el 10 y el 35%, ya que alrededor de un 50% del THC se pierde en el aire o en el espacio muerto respiratorio^{2,5,13,16,17,19}. El grado de exposición de la sustancia está condicionado por el número de caladas, la duración, el intervalo entre una y otra, el tiempo que se sostiene el humo, el volumen y profundidad de la inhalación, la potencia, la cantidad de THC no destruida por pirólisis y el ritmo respiratorio^{3-5,12,17,19,20}. Los consumidores habituales son capaces de regular el proceso de inhalación y aparentemente son más eficientes (mayor biodisponibilidad)^{5,16,21}. Los efectos se inician entre segundos y minutos tras haber consumido la sustancia y persisten entre dos y tres horas^{2,4,12,16,21,22}. La $t_{\text{máx}}$ se alcanza entre los 20 y 30 minutos tras haber fumado¹⁶.

El THC se detecta en plasma inmediatamente después de la primera calada (1-2 min)¹⁷. Los picos plasmáticos del THC se alcanzan entre los tres y diez minutos tras el inicio del consumo^{16,19}. Tras la administración de cigarrillos conteniendo un 1,75% (15,8 mg) y un 3,55% (33,8 mg) de THC se obtiene una $C_{\text{máx}}$ en un rango de 50-129 y 76-267 ng/ml, respectivamente. Muchos sujetos prefieren esta vía, no sólo por la rápida liberación de la droga sino por la dosificación que permite¹⁷.

Cuando la administración es por vía oral, la absorción es lenta y errática^{17,23}. El inicio de los efectos se da entre media hora y dos horas postadministración. La $t_{\text{máx}}$ se sitúa entre las dos y cuatro horas, pudiendo persistir los efectos durante cinco-seis horas^{4,12,16,22,23}. Los picos plasmáticos se alcanzan entre una y cuatro horas postingestión¹⁶ y son menores que por la vía fumada^{4,21}. Hay una elevada variabilidad interindividual en el porcentaje de THC que es liberado al torrente circulatorio. Factores como el contenido gástrico influyen en la cantidad de THC absorbido²⁰. Algunos sujetos pueden presentar dos picos plasmáticos^{19,21}. Estos picos se deben posiblemente a la circulación enterohepática¹⁷.

La biodisponibilidad es menor que por la vía fumada debido al importante fenómeno de primer paso he-

pático. Gran parte del THC se degrada inicialmente en el hígado antes de llegar a la circulación general. Además, existe también un componente de degradación de la sustancia en el estómago. La $C_{\text{máx}}$ (ng/ml) para una dosis de 20 mg en hombres y 15 mg en mujeres es de $14,5 \pm 9,7$ y $9,4 \pm 4,5$, respectivamente²⁴.

Distribución

El THC es una molécula muy lipofílica que, por tanto, atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica (BHE). Las concentraciones plasmáticas de THC disminuyen en poco tiempo, al ser éste rápidamente distribuido hacia los tejidos más vascularizados como los riñones, hígado, pulmones, corazón, glándulas salivares, bazo, gónadas, músculo, hipófisis o glándula tiroides^{4,5,16,17,19,24}. El metabolismo del THC también contribuye a su disminución en sangre¹⁷. Por otra parte, parece que su principal metabolito, el 11-OH-THC, de similar potencia psicoactiva, penetra más fácilmente en el sistema nervioso central. La gran cantidad que se produce tras el fenómeno de primer paso hepático hace que este metabolito contribuya a los efectos globales de la sustancia tras su administración oral, al menos con igual importancia que el THC¹⁶.

El volumen de distribución, que corresponde a una sustancia altamente lipofílica, oscila entre 500 y 800 l. El 90-95% está unido a proteínas (preferentemente más a lipoproteínas que a albúmina), aunque también circula unido a los eritrocitos^{5,16,17,25}. El valor del aclaramiento plasmático se acerca al flujo sanguíneo hepático, en un rango de valores de 605-980 ml/min, lo que indica que las tasas metabólicas están controladas por el flujo hepático. Estos elevados valores concuerdan con el elevado grado de metabolismo hepático. El aclaramiento sanguíneo es de entre 1,0-1,6 ml/min. Se ha calculado un «steady-state» de 3,4 l/kg^{16,25}.

La acumulación de cannabinoides debido a su lipofilia y su elevada unión a los tejidos, particularmente a la grasa corporal, es responsable de la prolongación de sus efectos y de su acumulación en el organismo^{16,19,21}.

El cannabis atraviesa la barrera placentaria y llega de forma efectiva a la circulación fetal. El THC atraviesa la placenta de forma más rápida y eficiente que los metabolitos 11-OH-THC y THC-COOH, por lo que la administración oral materna de cannabis tendría menor efecto en el feto que la vía intrapulmonar. Por otra parte, la administración de cannabinoides durante la lactancia produce una acumulación de THC en la le-

che materna que puede alcanzar concentraciones ocho veces superiores en la leche que en el plasma¹⁶.

Metabolismo

El Δ -9-THC se convierte rápidamente en 11-hidroxil-THC (11-OH-THC) en el hígado a través de hidroxilación microsomal, principalmente por las isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6^{3,16}. El metabolismo se divide en dos fases: la primera, de oxidación y de hidroxilación (interviene el citocromo P450). En esta fase se obtiene el 11-nor-9-carboxi-THC (THC-COOH, metabolito inactivo). En la segunda fase tiene lugar la conjugación con el ácido glucurónico, formándose el conjugado THC-COOH^{4,16,17,26}. El CBD se metaboliza por monohidroxilación a 7-OH-CBD, siendo además inhibidor de los citocromos CYP3A4 y CYP2C9 y, por tanto, del metabolismo del THC²⁷.

Se han identificado alrededor de 100 metabolitos del THC. Además del hígado, existen otros órganos capaces de metabolizar los cannabinoides, como los pulmones, el corazón y el intestino, aunque en mucha menor medida^{16,17}.

Eliminación

La vida media de eliminación del plasma es mayor para los metabolitos que para el propio THC. La semivida de eliminación plasmática ($t_{1/2\beta}$) es de 25-36 horas para el THC, 12-36 horas para el 11-OH-THC, y 25-55 horas para el THCCOOH^{16,23}. Un 80% se elimina a través de las heces. Se encuentran principalmente metabolitos no conjugados, ácidos y neutros del THC. Un 20% se elimina a través de la orina como THCCOOH y metabolitos en forma conjugada y polares^{4,16}. Este metabolito es el marcador biológico que se utiliza para detectar consumo previo de cannabinoides. Una única dosis de THC puede ser detectable en orina a través de sus metabolitos hasta 12 días. La vida media de excreción urinaria del THCCOOH se sitúa alrededor de las 30 horas. La vida media del THC es aproximadamente de una semana, pudiendo llegar a requerirse en casos extremos un mes para su completa eliminación. En los fumadores crónicos, las pruebas habituales de detección de drogas en orina pueden resultar positivas a metabolitos del THC durante varias semanas¹⁶.

La lenta eliminación del THC se explicaría por la elevada lipofilia, la circulación enterohepática, la elevada unión a proteínas y, sobre todo, por la lenta redifusión del THC desde los tejidos al plasma^{16,26}.

EFECTOS FARMACOLÓGICOS

Efectos agudos

Efectos psicológicos

Los preparados del cannabis en sus formas de hachís y marihuana se han utilizado extensamente por sus propiedades psicoactivas. El Δ 9-THC es el principal responsable de su actividad farmacológica y su administración aislada produce efectos similares al cannabis en voluntarios sanos y pacientes²⁸. El resto de cannabinoides parece tener efectos aditivos, sinérgicos o antagonistas de los delta-THC (efectos sumativos, potenciadores o supresores).

Los efectos psicológicos tras la administración aguda de cannabis presentan una amplia variabilidad inter e intraindividual. Dependen de la dosis, del contenido de THC, de la proporción THC/CBD, de la forma de administración y, por otro lado, de la personalidad, expectativas y experiencia del sujeto, así como del contexto en el cual se lleva a cabo el consumo²⁹.

El cannabis generalmente produce un efecto bifásico, con un período inicial de estimulación (euforia, bienestar, aumento de la percepción, ansiedad), seguido de un período de sedación (relajación, somnolencia, ensoñaciones). Se produce una agudización de las percepciones visuales, auditivas y táctiles, así como una ligera distorsión del espacio y tiempo². Paralelamente, se altera la memoria reciente y existe dificultad en la concentración, disminución de la atención e incoordinación motora³⁰.

La dosis usual de Δ 9-THC para obtener efectos clínicos ligeros es de 5 mg por vía fumada o inhalada, o de 10 mg por vía oral. Dosis superiores a 20 mg por inhalación o 70 mg por vía oral pueden propiciar efectos muy intensos³¹.

Los efectos farmacológicos por vía intrapulmonar son de aparición casi inmediata, intensos y de relativa corta duración. Sin embargo, por la vía oral, pueden tardar hasta dos horas en iniciarse, con un pico de efectos más gradual y una duración de cuatro a seis horas^{31,32}.

En algunos sujetos, particularmente inexpertos en el consumo, o tras la administración de dosis elevadas, puede aparecer ansiedad, disforia, paranoia y/o pánico. Estos efectos usualmente desaparecen en algunas horas y en la mayoría de los casos no necesitan tratamiento.

La intoxicación aguda por cannabis puede producir un episodio psicótico agudo caracterizado por con-

fusión, amnesia, ideas delirantes, alucinaciones, ansiedad y agitación. El cuadro es raro, se asocia a dosis altas y/o sujetos sin experiencia en el consumo y remite al disminuir las concentraciones plasmáticas de $\Delta 9$ -THC^{30,33}.

A pesar de sus efectos adversos, el cannabis es extremadamente seguro y no se conocen casos de muerte por intoxicación exclusiva por la sustancia. La ausencia de receptores cannabinoides en el tronco cerebral, particularmente en los núcleos responsables del control de la respiración y de la función cardiovascular, contribuye en gran medida a su excepcional perfil de seguridad³⁴.

Efectos sistémicos

EFFECTOS SOBRE EL APARATO CARDIOVASCULAR

Los efectos sobre el aparato cardiovascular dependen de la dosis, frecuencia de uso, e incluso de la posición corporal. Consisten básicamente en una vasodilatación periférica, incremento del gasto cardíaco y de la demanda de oxígeno por parte del miocardio y disminución de la tolerancia al ejercicio⁴. Se produce un aumento de la frecuencia cardíaca del 20 al 50% inmediatamente después de fumar³⁵. El aumento máximo tiene lugar durante los primeros 25 minutos y puede continuar hasta 1 hora después³⁶. Por vía oral se produce también un aumento de la frecuencia cardíaca con la administración aguda, mientras que con la administración crónica por vía oral la frecuencia cardíaca disminuye^{34,37}.

La presión arterial puede aumentar cuando el sujeto se encuentra en decúbito, mientras que disminuye de forma brusca al incorporarse, provocando una hipotensión ortostática, principalmente cuando se utilizan dosis elevadas³⁴.

EFFECTOS SOBRE EL APARATO OCULAR

El cannabis produce hiperemia conjuntival como consecuencia de la vasodilatación periférica, reducción de la producción de lágrimas, ptosis palpebral, dificultad en la acomodación y disminución del reflejo pupilar a la luz. Por administración local o sistémica provoca una disminución marcada de la presión intraocular^{12,38}.

EFFECTOS SOBRE EL APARATO RESPIRATORIO

El $\Delta 9$ -THC produce disminución en la resistencia y aumento en la conductancia de las vías aéreas, oca-

sionando de este modo broncodilatación en personas sanas¹².

EFFECTOS GASTROINTESTINALES

El cannabis produce hiposalivación, sequedad de boca, reducción del peristaltismo intestinal y enlentecimiento del vaciado gástrico³⁸.

EFFECTOS SOBRE LA MUSCULATURA ESTRIADA

El cannabis produce relajación muscular y posee propiedades anticonvulsivantes³⁸.

EFFECTOS SOBRE EL SUEÑO

El $\Delta 9$ -THC induce sueño, probablemente debido al notable aumento de melatonina que se produce de veinte minutos a dos horas después de fumar³⁹. Al igual que otros hipnóticos, disminuye la fase REM y puede aumentar la fase IV del sueño⁴⁰. Tras la administración continua de dosis elevadas se observa un cierto grado de resaca durante la mañana siguiente en algunos sujetos y un efecto rebote en la cantidad de sueño REM tras la interrupción brusca⁴¹. Mientras que, a dosis bajas, el efecto rebote no parece ser evidente¹².

EFFECTOS SOBRE EL APETITO

Existe un gran conocimiento anecdótico acerca de la capacidad del cannabis para aumentar el apetito, especialmente de alimentos dulces. Además, la administración de THC a voluntarios sanos tanto a dosis única como a dosis múltiple aumenta de forma significativa el apetito entre una-tres horas tras la administración⁴¹. Tanto el $\Delta 9$ -THC por vía oral como el cannabis por vía inhalada aumentan el número de ingestiones por día y la cantidad de comida ingerida aproximadamente en un 45%⁴². Por otra parte, se ha demostrado que la administración oral de THC aumenta el apetito y el peso de enfermos con anorexia y caquexia en enfermedades crónicas como el SIDA.

ANALGESIA

La eficacia analgésica de los cannabinoides ha sido demostrada en modelos animales de dolor agudo y crónico⁴³. Mediante la activación de los receptores CB1 disminuye la percepción central del dolor y el descenso de la actividad espontánea y evocada. Adi-

cionalmente, los receptores CB2 periféricos parecerían modular la liberación de mediadores inflamatorios y proinflamatorios, y se ha sugerido asimismo que la anandamida actuaría como agonista sobre los receptores vaniloides^{43,44}.

Efectos crónicos

Tolerancia

Se ha observado desarrollo de tolerancia en humanos tras la administración continua de dosis moderadas a altas de cannabis. La tolerancia se produce principalmente para los efectos cardiovasculares, subjetivos y para la disminución de la presión intraocular^{30,45}.

Abuso y dependencia

Tras el consumo de cannabis, un sujeto puede cumplir criterios de abuso y dependencia según el DSM IV. Según un reciente estudio, aproximadamente un 4% de los consumidores de cannabis tiene riesgo de desarrollar dependencia en los primeros 24 meses después del primer consumo⁴⁶. Otros datos disponibles indican que el riesgo podría ser hasta del 9% durante los años de consumo más intensivo. Este riesgo es menor que para tabaco (32%), opioides (23%), cocaína (16%) y alcohol (15%)³⁴. Los factores que pueden contribuir al desarrollo de dependencia son, por una parte, el aumento en la frecuencia de uso y en la cantidad consumida, así como el abuso previo de cannabis que casi siempre está presente. Adicionalmente, existen factores genéticos, medioambientales, socioeconómicos y, de notable importancia, la edad prematura de inicio en el consumo^{23,34,35,47}.

Síndrome de abstinencia

Tras el cese del consumo crónico de altas dosis de cannabis puede presentarse un cuadro de abstinencia ligero que incluye disforia, inquietud, anorexia, insomnio, ansiedad, irritabilidad, dolor abdominal y temblor^{45,48,49}. El cuadro comienza entre uno y tres días tras la interrupción del consumo, tiene su máximo entre el segundo y sexto día y puede durar de cuatro a catorce días⁴⁸. La prolongada semi-vida de eliminación del cannabis y su complejo metabolismo hacen que el síndrome de abstinencia sea menos intenso que el de otras sustancias como los opioides³⁵.

Alteraciones psiquiátricas

La asociación entre cannabis y esquizofrenia está bien documentada, aunque no se haya podido establecer el sentido de la relación causa-efecto. El cannabis puede exacerbar la sintomatología y empeorar el curso de la enfermedad en pacientes esquizofrénicos, agravando principalmente las ideas delirantes y alucinaciones y contrarrestando el efecto de la medicación antipsicótica^{23,50}. Asimismo, es posible que el consumo de cannabis precipite un cuadro esquizofrénico en sujetos vulnerables con antecedentes personales o familiares de esquizofrenia^{47,50}. Por otra parte, los avances recientes en la neurobiología de los cannabinoides sugieren la probable implicación del sistema endocannabinoide en la fisiopatología de la esquizofrenia^{51,52}.

El consumo abusivo o la dependencia del cannabis se asocia con otras alteraciones psiquiátricas, como son los trastornos de ansiedad y depresión. La sintomatología ansiosa suele presentarse como una reacción aguda y en muchos casos se desencadena acompañada de ideas paranoides. Entre los trastornos depresivos, el trastorno adaptativo con humor depresivo es el más frecuente (16%), seguido por la depresión mayor (14%) y la distimia (10,5%). Son alteraciones que dependen del grado de exposición y que se presentan con mayor frecuencia en mujeres^{33,47,53}.

Alteraciones psicosociales

El uso regular de dosis elevadas de cannabis durante la adolescencia se ha asociado a un desarrollo psicosocial deficiente. A partir de estudios longitudinales de larga duración se ha asociado el inicio más temprano (antes de 17 años) de consumo con mayor uso posterior de otras drogas de abuso, abandono prematuro de los estudios, delincuencia juvenil, problemas de salud mental y desempleo^{35,54,55}.

No existe evidencia consistente acerca del llamado «síndrome amotivacional», descrito como un deterioro en la personalidad del sujeto, pérdida de energía y abulia con importante limitación de las actividades habituales, tras el consumo prolongado de dosis altas de cannabinoides. La falta de interés y limitación de las actividades habituales se explica más probablemente por los efectos de la intoxicación crónica en usuarios dependientes de cannabis^{34,35}.

Alteraciones neurocognitivas

Existe evidencia de que el uso diario y prolongado de cannabis puede producir sutiles deficiencias en

la memoria, en la atención, capacidad psicomotora y velocidad de procesamiento de la información^{23,53,56-59}. Diversos estudios de neuroimagen han demostrado alteraciones funcionales, del flujo sanguíneo y metabólicas en regiones prefrontales y cerebelares de usuarios crónicos de cannabis⁵⁹. En un estudio con PET y una versión modificada de la prueba de Stroop (funcionalidad ejecutiva) no se han observado déficits persistentes después de 25 días de abstinencia⁶⁰. Con respecto a la reversibilidad a largo plazo de otras alteraciones, se han observado déficits residuales hasta varios días después del cese de un consumo crónico y de altas dosis de cannabis en tests neurocognitivos de memoria y atención, juicio temporal y funcionalidad ejecutiva^{61,62}. Sin embargo, no se ha demostrado afectación persistente después de 28 días de abstinencia, a excepción de aquellos sujetos cuyo inicio en el consumo fue antes de los 17 años de edad⁶³.

Sistema respiratorio

Fumar cannabis a dosis elevadas y de forma prolongada aumenta el riesgo de desarrollar bronquitis crónica y enfisema y de producir cambios histopatológicos probablemente precursores de enfermedades malignas respiratorias^{30,47}. El consumo concomitante con tabaco podría potenciar los efectos perjudiciales sobre la función respiratoria⁶⁴.

Sistema inmune

No existen evidencias claras que el consumo de cannabis produzca alteraciones inmunológicas clínicamente significativas en humanos. Los datos sugieren que el $\Delta 9$ -THC puede ejercer efectos inmunomoduladores con acciones inhibitorias o estimulantes, dependiendo del sistema celular implicado y de la dosis utilizada⁶⁵. En usuarios recreacionales de cannabis se ha observado una disminución de los niveles plasmáticos de IL-2, y aumento de IL-10 y TGF $_{\beta 1}$, asociado a una disminución de la funcionalidad de los linfocitos y del número de células *natural killer* (NK). Adicionalmente, estas alteraciones se correlacionaban con la historia de consumo de los sujetos⁶⁶. Sin embargo, la evidencia epidemiológica disponible parece indicar que no hay mayores índices de morbilidad secundaria a una posible inmunomodulación en consumidores crónicos de cannabis. Por otra parte, en los estudios de sujetos HIV+ se ha observado que el consumo de cannabis no se relaciona con un incremento en el riesgo de progresión a SIDA⁶⁷.

Sistema endocrino

La administración de dosis elevadas de $\Delta 9$ -THC en animales produce disminución de la secreción de testosterona y alteraciones del esperma en machos e interfiere en el ciclo ovulatorio en hembras. En los estudios realizados en humanos no se han observado alteraciones endocrinas clínicamente significativas tras la administración aguda o crónica de cannabinoides. En relación a las mujeres embarazadas, los datos sugieren que su consumo se relaciona con recién nacidos de menor peso y altura y, probablemente, algún efecto sobre el desarrollo y el comportamiento en los primeros meses de vida^{34,35,40,67}.

INTERACCIONES

Las interacciones del cannabis con otras sustancias pueden existir a diferentes niveles y son fundamentalmente de tipo farmacodinámico y farmacocinético.

Farmacocinéticas

Dado el elevado grado de unión a proteínas plasmáticas del THC, se podrían esperar interacciones en cuanto a la distribución de otros fármacos. Por esta razón, se debería monitorizar estrechamente la introducción de cannabinoides en pacientes en tratamiento con fármacos de elevada unión a proteínas plasmáticas^{16,27}. No obstante, este tipo de interacciones rara vez son clínicamente significativas. En cuanto al metabolismo, pueden aparecer interacciones fundamentalmente mediadas por preparados con un alto contenido de cannabidiol (CBD), al ser un inhibidor importante del CYP2C19 y, en menor medida, del CYP3A4. En este sentido, por el momento no se han comunicado interacciones clínicamente relevantes. En cuanto a interacciones entre cannabinoides, el CBD es un inhibidor del metabolismo del THC y puede aumentar sus concentraciones plasmáticas²⁷.

Farmacodinámicas

Este tipo de interacciones son de especial interés y pueden ser clínicamente relevantes. El THC interactúa principalmente con sustancias depresoras del SNC, de forma aditiva y/o sinérgica, aumentando los efectos depresores. Estas interacciones han sido demostradas experimental y clínicamente con los opiáceos, barbitúricos, algunos anestésicos y el alcohol. Además, también pueden producirse inte-

Tabla 1. Interacciones del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC)

Fármaco concomitante	Resultado de la interacción
Atropina, escopolamina, antihistamínicos y otros fármacos anticolinérgicos	Aumento de la taquicardia y la sedación
Anfetaminas, cocaína y otros fármacos simpaticomiméticos	Aumento de la presión arterial y de la taquicardia. Posible cardiotoxicidad
Amitriptilina, amoxapina, desimipramina y otros antidepresivos tricíclicos	Aumento de la taquicardia y la sedación. Hipertensión arterial
Benzodiacepinas, barbitúricos, etanol, litio, opiáceos, buspirona, antihistamínicos, relajantes musculares. Otros depresores del SNC	Aumento de la sedación y de la depresión del SNC
Teofilina	Aumento del metabolismo de la teofilina (administración cannabis vía fumada. Efecto similar al que sucede con el tabaco)

racciones en cuanto a los efectos subjetivos y los trastornos psicomotores. La combinación de anfetamina y marihuana produce una ligera potenciación de los efectos cardiovasculares y de los síntomas subjetivos, aunque no interfiere con los efectos psicomotores⁶⁸. Además, existen interacciones entre los propios cannabinoides. De particular interés, las que se pueden dar entre THC y CBD. En voluntarios sanos, en un estudio de interacción de ambos compuestos (THC 0,25 mg/kg, CBD 1,0 mg/kg por vía oral), el CBD disminuyó tanto la ansiedad como los efectos subjetivos mediados por el THC. Sin embargo, no fue capaz de reducir la taquicardia inducida por el THC, indicando posiblemente la existencia de mecanismos de acción antagonistas a nivel del SNC⁶⁹.

Además, existe una serie de interacciones del cannabis que podría ser clínicamente de tipo beneficioso. Por ejemplo, los posibles efectos aditivos sobre el efecto de los relajantes musculares, broncodilatadores o la medicación antiglaucoma, la analgesia de los opiáceos o el efecto antiemético de las fenotiacinas o los «setrones»^{16,70}.

Por otra parte, está demostrado que algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) antagonizan los efectos mediados por el THC. Así, la indometacina es capaz de reducir de forma significativa la sensación de «colocón» y la taquicardia mediada por el THC. Esta interacción avala que una parte de los efectos del cannabis sean mediados por las prostaglandinas⁷¹.

Un resumen de las interacciones potencialmente relevantes del THC puede verse en la tabla 1.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Además de los usos recreacionales, el cannabis se ha utilizado de forma empírica desde la antigüedad por sus supuestas propiedades terapéuticas. Durante los últimos años se ha avivado la polémica en torno al uso terapéutico del cannabis. Por un lado, se ha constatado una creciente automedicación para diversas indicaciones por parte de muchos pacientes en todo el mundo. Paralelamente, se ha argumentado que faltan evidencias sólidas que avalen su uso en terapéutica. El potencial terapéutico del cannabis ha sido revisado ampliamente en numerosas publicaciones científicas^{16,41,69,72-74}, y por organismos como el Comité Científico de la Cámara de los Lores Británica⁶⁷ o el *Institute of Medicine* norteamericano³⁴.

La indicación donde existen más evidencias es en la prevención y tratamiento de la náuseas y vómitos secundarios al tratamiento con antineoplásicos. También hay evidencias basadas en los resultados de ensayos clínicos aleatorizados y controlados en el tratamiento de la pérdida de apetito del síndrome de anorexia y caquexia (SIDA y cáncer terminal), en la esclerosis múltiple, tratamiento del dolor neuropático, control de la espasticidad muscular, y otros síntomas, o en el tratamiento del dolor neuropático de otras etiologías. En la tabla 2 se presentan las únicas indicaciones aprobadas para el cannabis o sus derivados (naturales o sintéticos) en este momento. En la tabla 3 se recogen algunas de las numerosas potenciales indicaciones del cannabis y sus derivados en función de las evidencias disponibles actualmente. Como se puede apreciar, existe una gran disparidad

Tabla 2. Cannabis y derivados: indicaciones aprobadas actualmente

Indicación	Fármaco	Vía	País
Náuseas y vómitos secundarios al tratamiento con antineoplásicos que no responden a los tratamientos habituales	Dronabinol* Nabilona†	Oral	EE.UU. Reino Unido, Canadá, Irlanda
Pérdida de apetito en el síndrome de anorexia y caquexia (SIDA)	Dronabinol*	Oral	EE.UU.
Esclerosis múltiple: dolor de tipo neuropático que no responde a otros tratamientos	Sativex®‡	Sublingual/ mucosa oral	Canadá

*Dronabinol (Marinol®), comprimidos de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) sintético.

†Nabilona (Cesamet®), cápsulas del análogo sintético del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC).

‡Sativex®, spray para uso en mucosa oral. delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) 27 mg/ml y cannabidiol (CBD) 25 mg/ml. Procedente de extracto de *Cannabis sativa* L.

de evidencias disponibles. Sin embargo, debido entre otras cosas al estatus legal de la sustancia y a ciertos obstáculos para la investigación, la historia del conocimiento científico del potencial terapéutico del cannabis es relativamente corta. Consecuentemente, el nivel de evidencia para una indicación particular no refleja necesariamente su potencial terapéutico. Además, es importante destacar que si bien las posibles indicaciones actuales del cannabis están relacionadas fundamentalmente con el control sintomático, el conocimiento de la biología del sistema cannabinoide amplía enormemente su potencial terapéutico. El cannabis podría ser beneficioso, por ejemplo, en la evolución de algunos procesos neurodegenerativos⁷⁵ (Tabla 3).

Mientras están en desarrollo múltiples estudios que aclararán este gran potencial, en los últimos años se ha regularizado el uso terapéutico del cannabis en algunos países como Canadá y Holanda, y próximamente también en España, en un programa de dispensación terapéutica de cannabis promovido por la *Generalitat de Catalunya*⁷⁶.

FUTURO DEL CANNABIS Y SUS DERIVADOS

En los últimos años el descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno ha abierto la puerta del conocimiento de las bases neuroquímicas de los efectos del cannabis en el organismo. Las evidencias apuntan a que el sistema endocannabinoide tiene un papel fundamental en la transducción sensorial neuronal. Este conocimiento incipiente ha renovado el interés por el cannabis y por los cannabinoides y ha acelerado el desarrollo de nuevas moléculas, derivadas o no del cannabis, que ejerzan sus efectos en cualquier lugar del sistema cannabinoide. Consecuentemente, están disponibles actualmente tanto agonistas como antagonistas cannabinoides sintéticos y sustancias que

influencien los niveles de endocannabinoides como los inhibidores de la FAAH. Entre los antagonistas, el rimonabant, por ejemplo, está en fase de experimentación avanzada para el tratamiento de la obesidad y la deshabituación del tabaquismo⁷⁷.

Además, se exploran nuevas vías de administración de cannabinoides que permitan obviar el importante metabolismo de primer paso del cannabis tras la administración oral, o llegar de forma más eficaz a los órganos diana sin los importantes efectos adversos de la vía fumada. Por ejemplo, la vía transdérmica para la aplicación de cannabis con efectos antiinflamatorios locales, la tópica para el tratamiento del glaucoma, el uso de inhaladores para administración intrapulmonar (el cannabis puede ser calentado hasta una temperatura a la cual, sin llegar a producirse la combustión, se vaporicen las sustancias activas, y este vapor puede ser inhalado mediante estos dispositivos), y la prometedora administración sublingual de cannabinoides (Sativex®) aprobada para el tratamiento del dolor neuropático en la esclerosis múltiple, pero también en avanzada fase de investigación en diferentes indicaciones^{78,79}.

Por otro lado, se intenta separar los efectos terapéuticos de los psicotrópicos mediante la administración de diferentes combinaciones de THC y otros cannabinoides, como la combinación de THC y CBD, o el diseño de cannabinoides que no atraviesen la BHE. Al mismo tiempo, se está desarrollando la investigación de otros cannabinoides distintos del THC con actividades farmacológicas diferentes. Por ejemplo, el cannabidiol (CBD) parece que tiene efectos contrarios al THC y podría tener utilidad *per se* en el tratamiento de enfermedades autoinmunes o como neuroprotector⁸⁰.

Como se puede apreciar, el conocimiento de la farmacología del cannabis y sus derivados está en plena expansión. En los próximos años, los resultados de las investigaciones en curso avalarán (o no) nuevas indicaciones para el cannabis y sus derivados, y

Tabla 3. Usos terapéuticos del cannabis: posibles indicaciones y nivel de evidencias o experimentación^{34,41,67,70,72-75}

Establecidas*	Prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos secundarios al tratamiento con antineoplásicos Tratamiento de la pérdida de apetito del síndrome de anorexia y caquexia (sida y cáncer terminal) Tratamiento del dolor neuropático que no responde a otros tratamientos en la esclerosis múltiple
Relativamente confirmadas†	Control de la espasticidad muscular y otros síntomas de la esclerosis múltiple Dolor crónico: en especial dolor neuropático Dolor oncológico Espasticidad secundaria a lesión medular Distonías y otros trastornos del movimiento: – Corea de Huntington – Síndrome de Gilles de la Tourette – Discinesias secundarias al tratamiento con fármacos dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson Glaucoma Asma bronquial
Por confirmar‡	Enfermedad inflamatoria intestinal Artritis reumatoidea Fibromialgia Migraña Prurito por colestasis Depresión Ansiedad Dependencia y síndrome de abstinencia de alcohol y opiáceos
En fase de experimentación animal	Neuroprotección: traumatismo craneoencefálico, ictus, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple Antitumoral Inmunomodulador

*Indicaciones actualmente aprobadas.

†Resultados de ensayos clínicos de pequeño tamaño, estudios preliminares o estudios piloto.

‡Únicamente basadas en estudios observacionales, series de casos y opiniones de pacientes.

se conocerá con más detalle la fisiología del sistema cannabinoide endógeno.

BIBLIOGRAFÍA

- Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999;58:315-48.
- Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry* 2001;178:101-6.
- Abood ME, Martin BR. Neurobiology of marijuana abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:201-6.
- Maykut MO. Health consequences of acute and chronic marijuana use. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1985;9:209-38.
- Chiang CN, Rapaka RS. Pharmacokinetics and disposition of cannabinoids. NIDA Res Monograph. Rockville: US Department of Health and Human Services. 1987;79:173-88.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Annual Report 2004: The state of the drugs problem in the European Union and Norway. Disponible en: <http://annualreport.emcdda.eu.int/en/home-en.html>.
- McPartland JM. Componentes no cannabinoides del cannabis. En: Grotenhermen F, Russo E, Navarrete Varo R (eds). Cannabis y cannabinoides, farmacología, toxicología y potencial terapéutico. Barcelona: Castellarte. 2003;487-90.
- World Drug Report 2005 volume 1: Analysis. UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime). Disponible en: http://www.unodc.org/unodc/world_drug_report.html.
- Flash Eurobarometer 158: Young People and Drugs. European Commission, 2004 [consultado 12 jul 2005]. Disponible en: http://europa.eu.int/comm/public_opinion/flash/fl158_en.pdf.
- OEDT; Observatorio Europeo de Drogas y Toxicomanías; Informe anual 2004: el problema de la drogodependencia en la Unión Europea y en Noruega. Disponible en: http://www.espaielx.com/data/dinamia/publicaciones/espanol/InformeOEDT_2004.pdf.
- Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas. Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias 2004. Observatorio Español sobre Drogas. Madrid: Ministerio del Interior, 2004 Disponible en: <http://www.msc.es/pnd/observa/pdf/escolar2004.pdf>.
- Hollister LE. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 1986;38:1-20.
- Pertwee R. Receptors and pharmacodynamics: natural and synthetic cannabinoids and endocannabinoids. Guy GW, Whittle BA, Robson PJ (eds). The medicinal uses of cannabis and cannabinoids. Londres. Pharmaceutical Press 2004;103-17.
- Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology* 2004;47(Suppl 1):345-58.
- Elphick MR, Egertova M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:381-408.
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:327-60.
- Huestis M.A. Pharmacokinetics and Metabolism of the Plant Cannabinoids, Δ-9-THC, Cannabidiol and Cannabinol. En: Pertwee R (ed). Cannabinoids. Alemania. Springer 2005;657-90.
- Glass M, Dragunow M, Faull RL. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 1997;77:299-318.
- Pérez-Reyes M. Marijuana smoking: Factors that influence the bioavailability of tetrahydrocannabinol. NIDA Res Monogr. Rockville: US Department of Health and Human Services. 1990;99:42-62.
- Gustafson RA, Levine B, Stout PR, et al. Urinary cannabinoid detection times after controlled oral administration of delta9-tetrahydrocannabinol to humans. *Clin Chem* 2003;49:1114-24.
- Agurell S, Lindgren JE, Ohlsson A, Gillespie HK, Hollister LE. Recent studies on the pharmacokinetics of delta-1-tetrahydrocannabinol. En: Agurell S, Dewey WL, Willette RE (eds). The cannabinoids: chemical, pharmacological and therapeutic aspects. Orlando: Academic Press, Inc. 1984;165-85.

22. Hollister LE. Marihuana in man: three years later. *Science* 1971; 172:21-9.
23. Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain* 2003;126:1252-70.
24. Wall ME, Sadler BM, Brine D, Taylor H, Pérez-Reyes M. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:352-63.
25. Hunt CA, Jones RT. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;215:35-44.
26. Kelly P, Jones RT. Metabolism of tetrahydrocannabinol in frequent and infrequent marijuana users. *J Anal Toxicol* 1992;16:228-35.
27. Musty RE. Natural cannabinoids: interactions and effects. En: Guy GW, Whittle BA and Robson PJ (eds). *The medicinal uses of cannabis and cannabinoids*. Londres. Pharmaceutical Press 2004;165-204.
28. Wachtel SR, ElSohly MA, Ross SA, Ambre J, de Wit H. Comparison of the subjective effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol and marijuana in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;161:331-9.
29. Camí J, Guerra D, Ugena B, Segura J, de la Torre R. Effect of subject expectancy on the THC intoxication and disposition from smoked hashish cigarettes. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40:115-9.
30. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet* 1998;352:1611-6.
31. Hollister LE. *Clinical Pharmacology of Cannabis in Relation to its Social Use*. En: Goldberg L, Hoffmeister F (eds). *Psychic Dependence, Definition, Assessment in Animals and Man, Theoretical and Clinical Implications*. Nueva York, Berlín: Springer-Verlag, Heidelberg. 1973;177-89.
32. Blum K. *Handbook of abusive drugs. Marihuana: heaven or hell*. Londres. Gardner Press, Inc. 1984;447-534.
33. Torrens M, Fonseca F, Farré M. Adicciones a sustancias químicas (IV). Cannabis y alucinógenos. En: Vallejo J, Leal C (eds). *Tratado de Psiquiatría*. Barcelona. Ars Médica 2005;806-20.
34. Institute of Medicine. *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base*. Washington, DC: National Academy Press, 1999.
35. Hall W, Degenhardt L, Lynskey M. The health and psychological effects of cannabis use. Monograph Series N° 44. Commonwealth of Australia, 2001. Disponible en: <http://www7.health.gov.au/pubhlth/publicat/document/mono44.pdf>.
36. Fant RV, Heishman SJ, Bunker EB, Pickworth WB. Acute and residual effects of marijuana in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;60:777-84.
37. Benowitz NL, Jones RT. Cardiovascular effects of prolonged delta-9-tetrahydrocannabinol ingestion. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1975;18:287-97.
38. Grotenhermen F. Efectos del cannabis y de los cannabinoides. En: Grotenhermen F, Russo E, Navarrete R (eds). *Cannabis y cannabinoides, farmacología, toxicología y potencial terapéutico*. Sevilla: Castellar. 2003;89-101.
39. Lissoni P, Resentini M, Mauri R, et al. Effects of tetrahydrocannabinol on melatonin secretion in man. *Horm Metab Res* 1986;18:77-8.
40. Mendelson J, Mello N. Effects of Marijuana on Neuroendocrine Hormones in Human Males and Females. En: Monique C Braude, Jacqueline P. Ludford MS (eds). *Marijuana Effects on the Endocrine and Reproductive Systems*. NIDA Research Monograph 44. Rockville: US Department of Health and Human Services, 1984.
41. Iversen L. *Marihuana, conocimiento científico actual*. Barcelona. Ariel, 2001.
42. Hart CL, Ward AS, Haney M, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. Comparison of smoked marijuana and oral Delta(9)-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;164:407-15.
43. Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol* 2001; 63:569-611.
44. Walker JM, Huang SM. Cannabinoid analgesia. *Pharmacol Ther* 2002;95:127-35.
45. Jones RT, Benowitz NL, Herning RI. Clinical relevance of cannabis tolerance and dependence. *J Clin Pharmacol* 1981;21(Suppl 8-9):143S-52S.
46. Chen CY, O'Brien MS, Anthony JC. Who becomes cannabis dependent soon after onset of use? Epidemiological evidence from the United States: 2000-2001. *Drug Alcohol Depend* 2005;79:11-22.
47. Kalant H. Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:849-63.
48. Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Novy PL. Marijuana abstinence effects in marijuana smokers maintained in their home environment. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:917-24.
49. Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;141:395-404.
50. Hall W, Degenhardt L, Teesson M. Cannabis use and psychotic disorders: an update. *Drug Alcohol Rev* 2004;23:433-43.
51. Enrich HM, Leweke FM, Schneider U. Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56:803-7.
52. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 2005;57:594-608.
53. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 2002;325:1195-8.
54. Fergusson DM, Horwood LJ. Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction* 1997;92:279-96.
55. Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell N. Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood. *Addiction* 2002;97:1123-35.
56. Verdejo-García A, López-Torrecillas F, Jiménez CO, Pérez-García M. Clinical implications and methodological challenges in the study of the neuropsychological correlates of cannabis, stimulant, and opioid abuse. *Neuropsychol Rev* 2004;14:1-41.
57. Pope HG Jr, Gruber AJ, Turgelun-Todd D. The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug and Alcohol Dependence* 1995;38:25-34.
58. Rogers RD, Robbins TW. Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11:250-7.
59. Lundqvist T. Cognitive consequences of cannabis use: Comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 81:319-30.
60. Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL, Bolla KI. Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *Neuroimage* 2004;23:914-20.
61. Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JL, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:909-15.
62. Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, et al. Marijuana Treatment Project Research Group. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 2002;287:1123-31.
63. Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JL, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association. *Drugs and Alcohol Dependence* 2003;69:303-10.
64. Taylor DR, Fergusson DM, Milne BJ, et al. A longitudinal study of the effects of tobacco and cannabis exposure on lung function in young adults. *Addiction* 2002;97:1055-61.
65. Cabral G. Sistema immune. En: Grotenhermen F, Russo E, Navarrete R (eds). *Cannabis y cannabinoides, farmacología, toxicología y potencial terapéutico*. Sevilla. Castellar. 2003;351-8.
66. Pacifici R, Zuccaro P, Pichini S, et al. Modulation of the immune system in cannabis users. *JAMA* 2003;289:1929-31.
67. House of Lords Select Committee on Science and Technology. *Cannabis: The Scientific and Medical Evidence*. London: House of Lords, The Stationary Office, 1998. Disponible en: <http://www.parliament.the-stationery-office.co.uk/pa/ld199798/ldselect/ldstech/151/15101.htm>.
68. Hattendorf C, Hattendorf M, Coper H, Fernandes M. Interaction between delta(9)-tetrahydrocannabinol and d-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)* 1977;54:177-82.
69. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, et al. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 1982;76:245-50.
70. Baker D, Pryce G, Giovannoni G, et al. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol* 2003;2:291-8.
71. Pérez-Reyes M, Burstein SH, White WR, et al. Antagonism of marijuana effects by indomethacin in humans. *Life Sci* 1991;48:507-15.
72. Durán M, Laporte JR, Capella D. Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del cannabis y el sistema cannabinoide. *Med Clin (Barc)* 2004;122:390-8.
73. Guy GW, Whittle BA, Robson PJ (eds). *The medicinal uses of cannabis and cannabinoids*. Londres. Pharmaceutical Press 2004.
74. Grotenhermen F, Russo E, Navarrete R (eds). *Cannabis y cannabinoides, farmacología, toxicología y potencial terapéutico*. Sevilla. Castellar. 2003.
75. Grundy RI. The therapeutic potential of the cannabinoids in neuroprotection. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:1365-74.
76. Cuatro hospitales catalanes dispensarán marihuana con fines terapéuticos. *El País*, 1 de febrero de 2005. Página 26. Col. 1.
77. Carai MA, Colombo G, Gessa GL. Rimobant. The first therapeutically relevant cannabinoid antagonist. *Life Sci* 2005. [Epub ahead of print].
78. Smith PF. GW-1000. GW Pharmaceuticals. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5:748-54.
79. Abanades S. Cannabis Terapéutico. En: Interzona (eds). *Cannabis*. Amargord. Madrid. 2005;31-44.
80. Iuvone T, Espósito G, Espósito R, Santamaría R, Di Rosa M, Izzo AA. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from Cannabis sativa, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *J Neurochem* 2004;89:134-41.