

Artículo original

Una evaluación del nivel de calidad del cannabis medicinal de los Países Bajos

Arno Hazekamp

Universidad de Leiden, Departamento de Farmacología, Laboratorios Gorlaeus, Einsteinweg 55, 2333CC Leiden, Países Bajos

Resumen

Desde 2003 los Países Bajos suministran cannabis medicinal mediante prescripción facultativa a través de las farmacias. Tanto el cultivo como el procesado y empaquetado del material vegetal se realiza según las técnicas estándares farmacéuticas y son supervisadas por la Oficina para el Cannabis Medicinal (Office of Medical Cannabis, OMC). La calidad está garantizada mediante análisis regulares realizados por laboratorios certificados. Sin embargo, en los Países Bajos existe un mercado de cannabis ilegal tolerado mediante la fórmula de los denominados “coffeeshop”, que ofertan una gran variedad al público en general, así como para uso medicinal. Desde que el cannabis está disponible en las farmacias, muchos pacientes han empezado a comparar el precio y la calidad del de la OMC con el de los coffeeshop. Como consecuencia, el debate público sobre el éxito y la necesidad del programa de la OMC ha estado más basado en experiencias personales que en datos científicos. La opinión general de los consumidores es que el cannabis de la OMC es más caro y sin una clara diferencia en cuanto a calidad.

El presente estudio fue realizado a fin de demostrar la diferencia de calidad que pudiera existir entre los distintos orígenes del cannabis, el oficial y el ilegal, para uso médico. Comparamos el nivel de calidad de muestras de cannabis obtenidas de coffeeshops seleccionados al azar con el medicinal ofertado por la OMC mediante distintas pruebas validadas. Muchas de las muestras de los coffeeshop resultaron pesar menos de lo esperado, y todas estaban contaminadas con bacterias y hongos. No se encontraron diferencias notables respecto al contenido en cannabinoides y agua. Los resultados obtenidos muestran que el cannabis medicinal ofrecido a través de las farmacias es más fiable y seguro para la salud de los consumidores de cannabis medicinal.

Palabras claves: cannabis medicinal, control de calidad, comparación, los Países Bajos, Office of Medicinal Cannabis, coffeeshops.

Este artículo puede ser descargado, impreso y distribuido de forma gratuita con fines no lucrativos, siempre que el trabajo original sea correctamente citado (ver información sobre copyright más abajo). Disponible on-line en www.cannabis-med.org

Dirección del autor: Arno Hazekamp, ahazekamp@rocketmail.com

Introducción

El uso del cannabis como medicamento crece, convirtiéndose en un tema de debate público en cada vez más países a lo largo de todo el mundo. Como consecuencia de la Convención sobre Narcóticos de las Naciones Unidas (United Nations Single Convention on Narcotic Drug, 1961), seguida por posteriores tratados complementarios, la legislación internacional ha sido el mayor obstáculo para el desarrollo de éste

campo durante las últimas décadas. Sin embargo, en años recientes ha habido algunos intentos formales para devolver al cannabis a los circuitos investigadores científicos y clínicos, y permitir su uso por parte de los enfermos. Las iniciativas tomadas van desde la despenalización del uso médico del cannabis, como en el Reino Unido y Suiza, hasta los serios esfuerzos para dotar a los pacientes de acceso directo a cannabis de alta calidad, o sus derivados en forma de extractos estandarizados, como ocurre en España y Canadá.

Los Países Bajos fueron los primeros del mundo en poner cannabis en estado vegetal disponible como fármaco de prescripción en las farmacias para el tratamiento de una gran variedad de enfermos. Desde Septiembre de 2003, las farmacias lo dispensan a los pacientes mediante receta. A los médicos que trabajan en los Países Bajos se les permite prescribirlo para el tratamiento de muchas indicaciones (ver más abajo). A modo de guía general, el cannabis solo debería ser recetado después de haber intentado antes con los tratamientos convencionales, habiendo resultado ineficaces. Por tanto, el cannabis está considerado de hecho como un medicamento de último recurso.

Dada la excepcional situación liberal en los Países Bajos con respecto a las leyes sobre drogas, el comercio de cannabis ilegal puede entrar en abierta competencia con las farmacias y, como es natural, los consumidores experimentados de cannabis medicinal comparan ambas fuentes en términos de calidad, efecto medicinal y precio. Por tanto, no es de extrañar que la opinión acerca de la calidad y eficacia del cannabis cultivado por el gobierno salte a los medios públicos de comunicación. Dada la popularidad del cannabis como tema a tratar por dichos medios, la opinión sobre el que es vendido en las farmacias rápidamente se hizo eco entre el público general y estaba claro que parte de los consumidores de cannabis medicinal no estaban satisfechos con el tipo ofertado. Un grupo de dueños de coffeeshop (ver más abajo) incluso inició una campaña con el fin de promover la calidad de su propio material en contraposición al caro cannabis de las farmacias. No obstante, tanto las opiniones como las iniciativas están, generalmente, basadas en mediciones y juicios subjetivos de sólo unos cuantos consumidores autorizados y experimentados. Obviamente, la naturaleza en la que se basa la opinión de dichos datos hace que sea complicado evaluar el programa de introducción del cannabis medicinal en los Países Bajos y demuestra claramente la necesidad de que éste asunto sea tratado desde un punto de vista científico.

El estudio presentado aquí acepta el reto lanzado por los medios sobre el desacuerdo de algunos consumidores del cannabis ofertado por la Oficina para el Cannabis Medicinal. Éste ha sido tachado en varias ocasiones de ser demasiado flojo, demasiado potente, o estar demasiado seco. Según algunos pacientes el cannabis “oficial” no sirve, o lo es de una forma tan variable según para qué lo consuman. Otros se muestran recelosos por la irradiación gamma con el que es tratado para esterilizarlo. Sin embargo la queja más común se refiere a su superior precio. Para estudiar estas reclamaciones hemos realizado los análisis validados cuantitativos y microbiológicos que se realizan de manera rutinaria en el cannabis medicinal oficial de los Países Bajos en muestras obtenidas de coffeeshops seleccionados previamente de manera aleatoria. Los datos obtenidos fueron comparados con los que, simultáneamente, se

obtuvieron de los procedentes de las farmacias. Las pruebas realizadas en los análisis del cannabis medicinal usado en éste estudio están descritas en el monográfico de la oficina holandesa para el cannabis medicinal.

Los resultados que presentamos aquí son un intento de contribuir al debate acerca de la necesidad o las ventajas de tener una política de regulación centralizada de la producción y distribución del cannabis medicinal. Esperamos que también, mejorando la información, ayudemos a los consumidores de cannabis medicinal en la mejor elección de su medicamento.

La política holandesa sobre drogas

En la actual situación en los Países Bajos, el consumidor de cannabis medicinal puede obtenerlo de dos formas: una informal en el comercio callejero, y otra formal a través de las farmacias. Para entender el dilema al que se enfrenta el consumidor por motivos médicos de los Países Bajos a la hora de tener que elegir es importante tener algunos conocimientos de las leyes holandesas sobre drogas en lo tocante al cannabis.

Los principios básicos de la política holandesa sobre drogas fueron elaborados fundamentalmente en la mitad de los setenta. No es una política moralista, sino que se basa en asumir que el consumo de drogas es un hecho innegable y debe ser abordado desde todos los campos posibles. El objetivo más importante de ésta política sobre drogas es, por tanto, prevenir y limitar los riesgos y perjuicios asociados con el consumo de drogas, tanto para el propio consumidor como para la sociedad. Como resultado, el Ministerio de Sanidad es responsable de la coordinación de las leyes sobre drogas.

La piedra angular de ésta política es la ley conocida como Acta del Opio, que se basa en dos principios claves. El primero, la diferenciación entre las distintas drogas en función de su peligrosidad (por un lado los derivados del cannabis, y por otro los que representan un riesgo “inaceptable”). Los términos “droga blanda” y “droga dura” hacen referencia a dicha diferencia. Y el segundo, las leyes hacen distinción sobre la base de la naturaleza del acto, como es tratar de forma distinta la posesión de pequeñas cantidades de drogas para uso personal de la tenencia con objeto de delinquir. La posesión de hasta 30 gramos de cannabis es una falta menor, mientras que más de 30 es un delito penal. Éste enfoque ofrece la oportunidad de emplear una política equilibrada mediante la elección de la ley a aplicar.

El comercio de pequeñas cantidades de cannabis, como el llevado a cabo en los locales conocidos como “coffeeshop”, es tolerado (consentido) bajo estrictas condiciones. Actualmente hay en los Países Bajos unos 700, la mayoría en grandes ciudades. La tolerancia es un típico instrumento de las leyes de Holanda, basada en el derecho que tiene la Fiscalía para inhibirse en

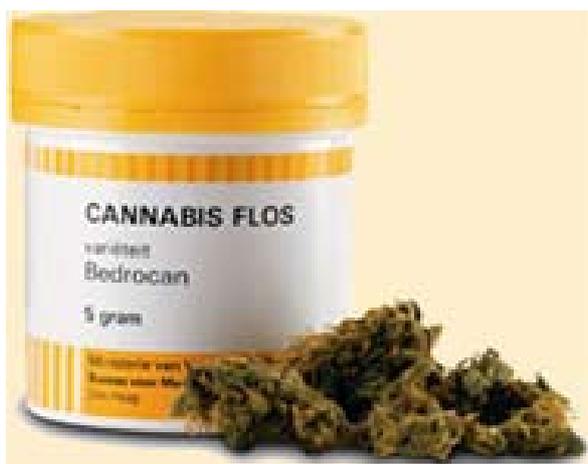


Figura 1: Envase de 5 gramos de cannabis medicinal que actualmente distribuye las farmacias holandesas. Hay dos variedades en éste momento; mostramos la “Bedrocan”, con un contenido medio en THC del 18%. (Falta la “Bedrobinol”, con un contenido medio en THC del 13%)

denuncias sobre faltas. Contemplado en la legislación actual, es conocido como “principio de conveniencia”. El comercio a pequeña escala que ocurre dentro de los coffeeshops es, por tanto, considerado una falta desde un punto de vista legal, pero bajo determinadas circunstancias no sufre procesamiento. Estas condiciones son: no hacer propaganda, no vender drogas duras, no causar disturbio al vecindario, no admitir ni vender a menores (por debajo de 18 años) y no suministrar más de 5 gramos en cada transacción. La cantidad total que puede llegar a almacenar un coffeeshop no debe ser superior a 500 gramos. Si alguna de éstas condiciones es quebrantada, el coffeeshop puede ser clausurado por las autoridades municipales.

Detrás de las leyes de los Países Bajos relativas a los coffeeshops está la idea de la reducción de daños. Se basa en el argumento de que si el comercio y consumo de pequeñas cantidades de cannabis bajo determinadas circunstancias no es punible, los consumidores – generalmente jóvenes experimentando con la droga – no son criminalizados (no llegan a ser fichados) y no se ven forzados a introducirse en círculos criminales, donde el riesgo de que sean presionados a consumir drogas más peligrosas, como la heroína, es mucho mayor. Está muy extendida la creencia de que en los Países Bajos las drogas son legales y que no se está realizando ningún esfuerzo para combatir el abastecimiento del mercado de la droga. Nada más lejos de la realidad. Hay una continua e intensa cooperación entre el departamento sobre drogas del sistema sanitario, las autoridades judiciales y los administradores públicos. Con la excepción del pequeño comercio de cannabis de los coffeeshops, el abordaje del resto de otras formas de comercio y producción tienen prioridad absoluta. Policías y otros agentes acostumbran periódicamente a realizar redadas y grandes incautaciones de drogas, y colaboran estrechamente con otros países en la lucha contra el

crimen organizado. Sólo en 2000 fueron decomisados cerca de 40.000 Kg de cannabis y unas 660.000 plantas de marihuana, y desmantelados 1.372 invernaderos de cultivo.

La tolerancia no significa que un fumador de cannabis pueda encender un cigarro en cualquier lugar fuera de un coffeeshop. Aunque no hay una prohibición formal de fumar cannabis en lugares públicos, como un bar, un restaurante o un recinto de música en directo, muy poca gente lo hace. Si alguien es sorprendido haciéndolo no sufre sanción, sólo es requerido por la autoridad a que apague el cigarro. La ausencia de una regulación formal sobre el consumo de cannabis ha abierto el camino para éstas informales normas, y su existencia y efectividad es un aspecto de la política holandesa sobre drogas que a menudo es subestimada y difícil de entender por los foráneos. Por ejemplo, los turistas que visitan Ámsterdam con frecuencia caen en el error de creer que pueden fumar cannabis “en cualquier sitio”. Es de destacar que la mayoría de la población holandesa, sobretudo los mayores, nunca lo han consumido y no saben mucho sobre su normativa o los hábitos de los que lo hacen. Es en ésta compleja situación, de leyes escritas y no escritas, donde el consumidor de cannabis medicinal en los Países Bajos debe hacer la elección sobre la obtención de su medicamento.

El cannabis medicinal en los Países Bajos

El ministro de sanidad Els Borst (1994-2002) tuvo conocimiento de que un considerable número de personas estaban consumiendo cannabis con fines médicos obteniéndolo a partir de los coffeeshops. Sin embargo, su estatus no oficial hace imposible hacer ningún tipo de garantía sobre calidad, contenido u origen del mismo. Para que éstos pacientes cuenten con una fuente de abastecimiento de cannabis seguro, fiable y de alta calidad, en Marzo de 2000 fue fundada la Oficina para el Cannabis Medicinal (OMC), comenzando sus actividades como agencia nacional el 1 de Enero de 2001. La OMC es el departamento del Gobierno Holandés responsable de la producción de cannabis para uso médico y científico. Tiene el monopolio como mayoristas en los Países Bajos para la importación y exportación, tanto del cannabis como de sus derivados, en nombre del Ministerio de Sanidad, Bienestar y Deportes, una vez puesto en comunicación al Tratado Internacional sobre Control de Narcóticos (INCB) de Viena. La mencionada anteriormente Convención sobre Narcóticos de las Naciones Unidas obliga a los Países Bajos a crear dicha Oficina para poder llevar a cabo éstas actividades.

Tras un periodo inicial de preparativos, el cannabis medicinal empezó a distribuirse a través de las farmacias de Holanda sólo mediante receta médica en Septiembre de 2003. Los posibles beneficiados deben ser vistos antes por un médico (generalmente su propio médico de cabecera), que le puede conceder una autorización, en forma de receta, para consumir cannabis como tratamiento.

La OMC elaboró un listado de indicaciones donde el cannabis puede ser usado como medicamento según los datos clínicos y la literatura científica rigurosa disponible: náuseas y pérdida de apetito como consecuencia de la quimioterapia, radioterapia o al tratamiento contra el VIH; tratamiento paliativo en enfermos con cáncer o VIH; espasticidad y dolor asociado con la esclerosis múltiple o las lesiones de la médula espinal; dolor neurológico crónico; y tics físicos o verbales en el síndrome de Tourette. Sin embargo, si lo creen necesario en determinados casos, los médicos están autorizados para prescribir cannabis también para otras indicaciones.

El cannabis medicinal se presenta en forma de cogollos secos y manicurados de las plantas hembras, y es producido por un cultivador autorizado (Bedrocan BV, Veendam, Países Bajos). Las plantas crecen en interior siguiendo las pautas derivadas de las normas generales de la Guía sobre Buena Agricultura (Good Agriculture Practice) elaborada por el Grupo de Trabajo en Derivados Medicinales Herbales de la Agencia de Evaluación Europea del Medicamento (European Medicines Evaluation Agency, EMEA) [3]. Los detalles concretos respecto al cannabis medicinal están disponibles en la página de Internet de la OMC [15].

Materiales y métodos

El cannabis medicinal de la OMC

Actualmente, hay dos variedades distintas disponibles en las farmacias holandesas: Bedrocan, con un contenido medio en THC del 18% (en concreto: 15'5-21'0%) y Bedrodinol, con un 13% de THC (11'0-14'8%). El producto es finalmente introducido y vendido en frascos de plásticos de 5 gramos cada uno (figura 1). Para éste estudio utilizamos dos de los envases farmacéuticos (un total de 10 gramos) de cada una de las variedades, obtenidos a partir de la OMC.

Las muestras de cannabis

A fin de poder llevar a cabo un experimento aceptable desde un punto de vista estadístico sobre la calidad del cannabis obtenido de los coffeeshops, visitamos 10 de ellos. Fueron seleccionados de manera aleatoria e independiente por Intraval (Groninger/Rotterdam, Países Bajos). Además, fue incluida en el estudio una fundación holandesa no oficial especializada en suministrar cannabis medicinal a enfermos, resultando en total 11 puntos de muestreo. Para garantizar que éstas fuentes permanecieran anónimas, las identificamos sólo con letras (A-K). A fin de evitar pérdidas de tiempo en los desplazamientos, incluimos exclusivamente coffeeshops de la zona oeste y central de los Países Bajos (las provincias de Zuid-Holland, Noord-Holland y Utrecht). Son las zonas con mayor densidad de población de los Países Bajos y donde se concentran cerca del 70% de los coffeeshops [18].

Los visitantes de los coffeeshops se hicieron pasar por familiares de enfermos de esclerosis múltiple y

pidieron que les recomendaran un tipo de cannabis específico para dicha indicación, del que compraron la muestra para la realización del estudio (10 gramos).

Determinación del contenido de cannabinoides y agua Para comparar la potencia de las distintas muestras, determinamos mediante análisis HPLC el contenido en delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y su precursor el ácido tetrahidrocannabinico (THCA). Para los análisis, utilizamos el validado método HPLC como es descrito en el monográfico sobre cannabis medicinal de la oficina holandesa [3]. A fin de confirmar los resultados obtenidos por HPLC, repetimos la cuantificación del THC y del THCA usando el reciente método de medición ¹H-NMR [6].

Aunque se sabe que el THC es el principal componente activo de la planta de cannabis, es una creencia extendida entre investigadores y pacientes que otros componentes (principalmente cannabinoides) también pueden intervenir en las propiedades médicas del cannabis [22]. Está demostrada la bioactividad de dichos componentes en un gran número de estudios científicos. Como ejemplos el cannabinoide cannabidiol (CBD), que ha mostrado poseer capacidad para reducir el dolor neurológico [14], y el cannabinal (CBN), que actúa sobre el sistema inmunológico [8]. Para incluir cannabinoides del tipo no-THC en nuestra evaluación medimos el perfil total de cannabinoides presentes en cada muestra mediante HPLC, tal como describimos anteriormente, y por cromatografía de gases (CG) [7].

Medimos el contenido en agua de las muestras siguiendo el método de Karl-Fischer y lo hemos expresado en % de peso. Confirmamos después los valores obtenidos mediante la determinación de la pérdida sufrida al secarlo tras calentarlo en vacío durante 24 horas a 40° C.

Microbiología

Los principios de la OMC fijan que la analítica microbiológica del cannabis medicinal debe realizarse una primera vez cuando la planta es cosechada y otra vez más cuando el producto final vaya a ser envasado. Debe cumplir la normativa de la European Pharmacopeia (EP), contemplado en el capítulo 5.1.4, categoría 2: "calidad microbiológica de los preparados farmacéuticos", que detalla los requisitos para un medicamento destinado a ser inhalado. Para impedir que los microorganismos formen toxinas, el producto es esterilizado rápidamente tras ser cosechado con irradiación gamma (dosis <10 kGy) y posteriormente envasado en condiciones de asepsia. Si se detecta que una unidad no cumple los requisitos de microbiología de la EP, el lote entero es retirado de su uso médico.

A fin de determinar el nivel de contaminación microbiana de las muestras obtenidas, se realizaron analíticas para determinar la presencia de bacterias y hongos potencialmente peligrosos por Bactimm BV (Nijmegen, Países Bajos), la empresa que también realiza los análisis de rutina del cannabis medicinal de la OMC.

Precio

La mejor manera de comparar los precios de los preparados medicinales es mediante la expresión del coste relativo en función de la cantidad de principio activo presente (precio por dosis). En el caso del cannabis para uso médico está ampliamente asumido que el principal componente activo es el THC, aunque se cree que otros cannabinoides también intervienen. Por tanto, los precios fueron corregidos según el peso obtenido de las muestras, así como en su contenido en THC. Los costes corregidos fueron expresados por 100 mg de THC.

Resultados y discusión

Para poder completar todas las pruebas analíticas eran necesarios 10 gramos de cannabis por muestra, pero las leyes holandesas concernientes a la tolerabilidad de los coffeeshops prohíben la venta de más de 5 por cliente y transacción. Por lo tanto, en muchos casos, el encargado de recogerlas tuvo que volver más tarde para obtener otros 5 gramos más del mismo cannabis. A pesar de todo, en 4 de los 11 coffeeshops, al visitador se le permitió obtener los 10 de una vez. Averiguamos que el personal que trabaja en la mayoría de los coffeeshops tiene experiencia en aclarar preguntas relativas al uso médico del cannabis y se ofrecen a aconsejar en temas como métodos y frecuencia de uso, así como sobre resultados esperados. Aunque especificamos que el cannabis era para uso médico, en ninguno de los puntos visitados nos pidieron la receta de un médico antes de vendérselo.

Pesamos las muestras obtenidas a fin de dividir las porciones que permitiesen la realización de las distintas pruebas. Encontramos que 5 de las 11 pesaban menos de 9'50 gramos, lo que representa una diferencia de más del 5%. En el mercado de la UE está normalmente aceptada una variabilidad del 5%. En un caso (el coffeeshop A) sólo había 7'49 gramos (-25%).

Aunque no era uno los objetivos de nuestro estudio, estos resultados indican que la falsificación en el peso (de forma intencionada o no) no es un hecho meramente accidental. Por contra, las dos muestras obtenidas a partir de la OMC contenían exactamente la cantidad de 10 gramos ($\pm 0'1$ gm). Los precios y pesos obtenidos están expuestos en la tabla 1.

En el material fresco de cannabis el THC está presente, sobretudo, en la forma de su precursor el ácido-THC (THCA). Bajo condiciones de calor y almacenaje, el THCA puede convertirse en THC libre. Tanto para uso recreativo como médico el THC es el componente bioactivo más importante y, por tanto, es una práctica común en las analíticas de los laboratorios la determinación del total de THC contenido en el cannabis (THCA + THC) tras calentar el material vegetal. Sin embargo, este método no es del todo fiable ya que es difícil llegar a conseguir una conversión completa del THCA a THC. Además, durante el proceso de calentamiento se pueden generar productos

resultantes de la degradación del THC (como el cannabinoil o el delta-8-THC) o puede que parte del THC se evapore [19]. Prevenimos estos problemas en la realización de nuestro estudio mediante la determinación por separado de las cantidades de THCA y THC. A partir de estos resultados, calculamos el contenido total de THC. Este método está disponible sólo desde hace poco, hasta que no se ha establecido un estándar de referencia fiable para la cuantificación del THCA [5,16].

El contenido en THC de las muestras está descrito en la figura 2. Para todas las de los coffeeshops, encontramos una cantidad de THC en un rango relativamente estrecho de 11'7-19'1% (porcentaje del total del material vegetal seco). Las de las farmacias también caían en éste rango: la variedad "Bedrocan" (16'5% de THC) se encontraba en la media, mientras la "Bedrobinol" (12'2% de THC) se situó en el lugar más bajo.

En el análisis de la composición de las muestras tuvimos en cuenta, además del THC y el THCA, otros cannabinoides. Sin embargo, no se observaron grandes diferencias entre las muestras de los coffeeshops cuando fueron comparadas mediante cromatografía de gases (CG) o HPLC. Probablemente esto es consecuencia de décadas de cruce de semillas y selección para la producción de un potente cannabis con alto contenido en THC. Este hecho ha minimizado la variabilidad de potencia del cannabis, salvo casos excepcionales por su contenido en THC. Mostramos algunas cromatografías HPLC representativas en la figura 3.

Cuando comparamos las muestras de los coffeeshops con las de la OMC, sólo percibimos una diferencia: éstas últimas contenían una mayor proporción de THC libre y, por tanto, una menor proporción de su

Tabla 1: Precio pagado por cada una de las muestras cuando pedimos "10 gramos", y cantidad de muestra (en gramos) realmente comprada. Para Bedrocan y Bedrobinol, los "10 gramos" fueron el resultado de mezclar 2 envases farmacéuticos estándares de 5 gramos cada uno.

Muestra de cannabis	Precio (en euros)	Peso (en gramos)
Bedrocan	€ 93.92	9.97
Bedrobinol	€ 81.94	9.90
A	€ 48.00	7.49
B	€ 50.00	9.83
C	€ 60.00	8.37
D	€ 60.00	10.79
E	€ 48.00	9.30
F	€ 60.00	9.63
G	€ 60.00	9.77
H	€ 70.00	9.61
I	€ 50.00	8.81
J	€ 60.00	9.49
K	€ 60.00	9.61

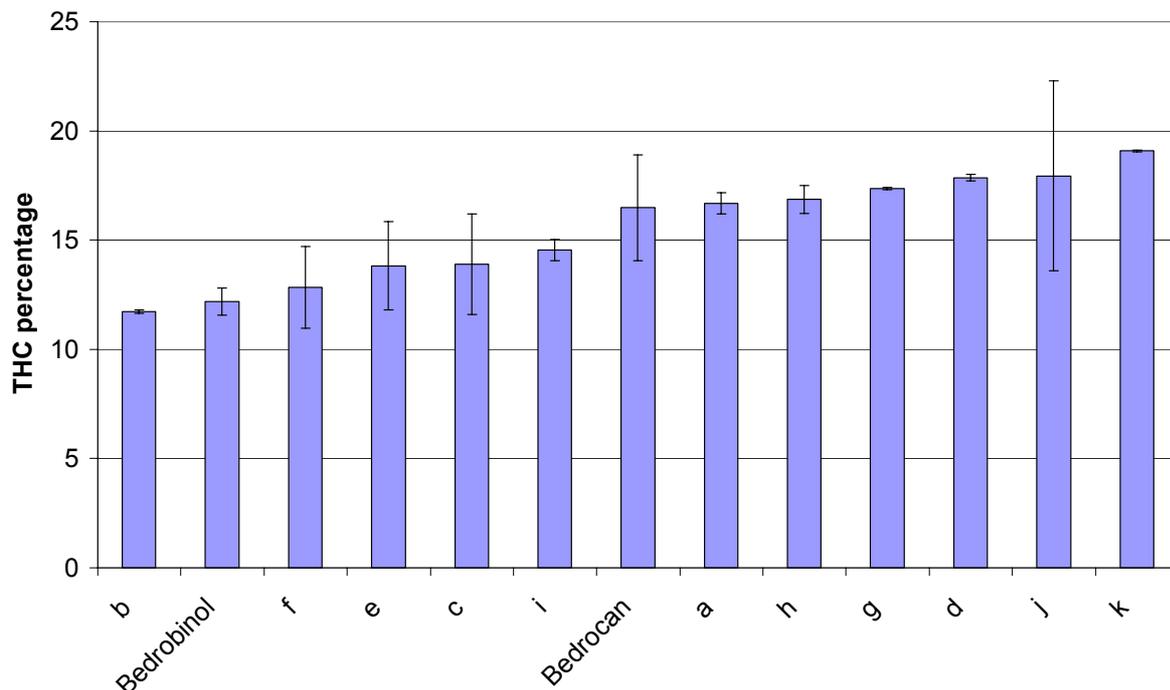


Figura 2: Contenido de THC total de cada muestra expresado en % de peso. Exponemos los resultados de manera creciente. Los valores son determinados haciendo la media entre 2 determinaciones. Las barras indican el error estándar.

precursor el ácido carboxílico THCA. Imaginamos que se debe a la manipulación y empaquetado, donde normalmente ocurre la conversión de parte del THCA a THC libre. Un cannabis con mayor contenido en THC libre puede ser beneficioso cuando un paciente lo consume bajo una forma en la que no se calienta con la suficiente intensidad o durante el tiempo necesario, como es el caso de las infusiones (té de cannabis). Bajo estas condiciones no todo el THCA se transformará en THC, por lo que ingerirá una menor cantidad del componente activo THC. Sin embargo, cuando el cannabis es consumido fumado o bajo la forma de un derivado calentado suficientemente (p.e.: mediante productos cocidos al horno como las galletas), la transformación de THCA a THC es prácticamente completa y las diferencias observadas en cuanto a contenido inicial de THC libre serán irrelevantes. Cuando comparamos la cantidad de agua de las muestras, encontramos que la variedad de la OMC “Bedrocan” (con un 4.7% de agua) no fue significativamente diferente comparada con las muestras de los coffeeshops, cuyo rango fue de 3.9-5.5%. En la “Bedrobinol”, no obstante, encontramos un contenido en agua significativamente mayor, del 8.0%. De acuerdo con la OMC, y tras oír los comentarios de los consumidores, esta cifra es intencionadamente más alta a fin de que la inhalación de ésta variedad sea más agradable. Según la normativa de la OMC, el contenido en agua del cannabis a la hora de la realización del control de calidad (justo después del empaquetado) debe ser del 5-10%.

La EP respecto a su pureza microbiana para los preparados destinados a ser inhalados ponen los

Tabla 2: Presencia de bacterias y hongos (expresada en ucf por gramo) en las muestras estudiadas.

1) UCF por gramo = unidades de colonias formadas por cada gramo de muestra. 2) La contaminación de la muestra K más identificada fue la bacteria *E. Coli*, y hongos del tipo *Penicillium*, *Cladosporium*, y *Aspergillus*.

Muestra	Enterobacterias y bacterias Gram-negativas (cfu/grm) ¹⁾	Hongos y bacterias aeróbicas (cfu/grm) ¹⁾
<i>Muestras de la OMC</i>		
Bedrocan	<10	< 100
Bedrobinol	<10	< 100
<i>Muestras de los Coffeeshops</i>		
A	<10	480000
B	4500	900
C	<10	1000
D	70	120
E	13000	6500
F	80000	4800
G	180	350
H	27000	1300
I	350	4200
J	23000	91000
K ²⁾	5900	3600

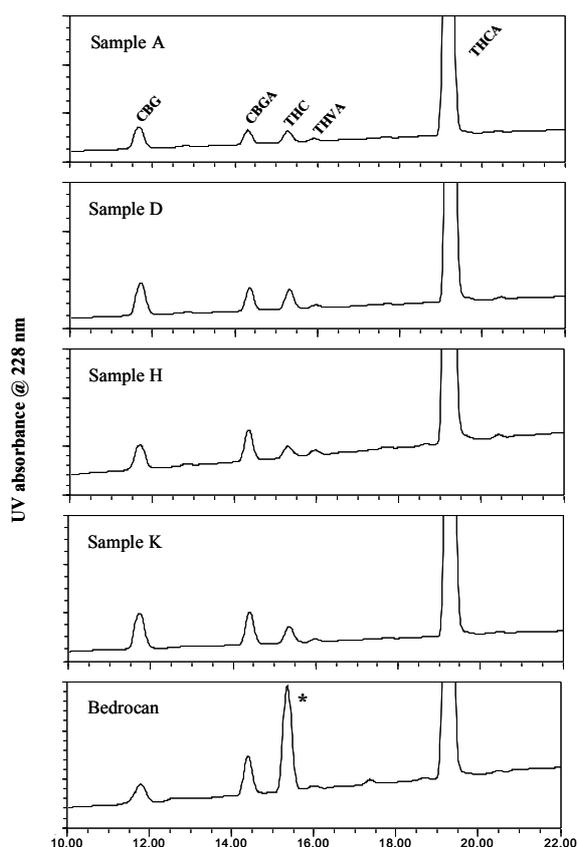


Figura 3: Cromatografía HPLC (228 nm) de una de las muestras. No se observaron cannabinoides fuera de la región mostrada de la cromatografía. El cannabis de las farmacia contiene una mayor proporción de THC libre (*). CBG: cannabigerol; CBGA ácido cannabigerol; THVA: ácido tetrahidrocannabivarínico.

siguientes límites: total de hongos y bacterias aeróbicas: ≤ 10 unidades de colonias formadas (UCF) por gramo; total de enterobacterias y bacterias Gram-negativas: ≤ 100 UCF por gramo. No está permitida la presencia de contaminación bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus*. Como vemos en la tabla 2, todas las muestras obtenidas en los coffeeshops contenían niveles de bacterias y/u hongos superiores a dichos límites. Por contra, las dos variedades de la OMC estaban libres de contaminación alguna. Según la OMC, hasta la fecha nunca ha sido desechada ninguna partida de su cannabis medicinal por motivos de presencia microbiana.

El laboratorio micológico de Central Bureau voor Schimmelcultures (CBS, Utrecht, Países Bajos) profundizó en el análisis de la contaminación presente en una de las muestras (la K), e identificó muchos patógenos conocidos, incluida la bacteria intestinal *Escherichia coli*, y hongos del tipo *Penicillium*, *Cladosporium*, y *Aspergillus*. Alguno de éstos microorganismos son capaces de producir peligrosas toxinas, como la aflatoxina A, las ocratoxinas A y B, y la esteigmatocistina.

Las aflatoxinas, en concreto, son conocidas como agentes cancerígenos muy potentes [17]. No son

totalmente destruidas por el calor durante el acto de fumar y pueden ser inhaladas [2,10]. Ha sido descrita con frecuencia la presencia de hongos potencialmente peligrosos en el uso recreativo del cannabis y cada vez más aumenta la creencia de que están siendo subestimados como posible origen de toxicidad neurológica [1] o infecciones como la aspergilosis [4,11,20]. Hay algunas evidencias de que el uso de anti-inflamatorios esteroideos pueden incrementar la susceptibilidad ante una infección por hongos [12] y habría que destacar que una parte importante de pacientes que consumen cannabis medicinal también toman este tipo de medicamentos. Además, el cannabis medicinal es usado con relativa frecuencia por pacientes VIH/SIDA y con otras patologías que, dado el compromiso de sus sistemas inmunitarios, son especialmente sensibles a una infección. Se ha propuesto a la infección pulmonar oportunista por *Aspergillus* como factor contribuyente importante en la morbilidad de éste sub-grupo de pacientes [9,20].

Aun en consumidores sin afectación inmunitaria, se considera la toxicidad neurológica como ejemplo de riesgo para la salud [1]. Por tanto, el conjunto de éstos datos indican que el uso médico del cannabis adquirido de fuentes no controladas puede ser considerado peligroso para la salud, en particular para aquellos que consumen grandes cantidades de cannabis a diario.

Está demostrado que el coste superior del cannabis medicinal es un gran inconveniente para los pacientes en los Países Bajos a la hora de conseguirlo de las farmacias. Es posible la correcta comparación de los precios de la muestras mediante su representación en relación con su contenido en THC. Exponemos los resultados en la figura 4. Vemos que el coste de la variedad farmacéutica “Bedrocan” (5’72 €) está un tanto por encima del rango de precios que se paga por las de los coffeeshops (3’11-5’16 €). El precio relativo de la “Bedrobinol”, sin embargo, es significativamente mayor (6’80 €). De acuerdo con la OMC, el coste mayor del cannabis medicinal oficial se debe al mantenimiento para el producto de un estándar de calidad alto. Incluye: producción de acuerdo con los estándares farmacéuticos, asepsia en el envasado, distribución y costes farmacéuticos. El precio se incrementa, además, como resultado de los constantes controles de calidad y analíticas microbiológicas. Por último, al cannabis farmacéutico hay que añadirle un 6% de IVA, mientras que el sistema encargado de establecer los impuestos de la UE no permite grabar con IVA el ilegal (aunque tolerado) cannabis de los coffeeshops.

Conclusiones

El simple principio de la oferta y la demanda da como resultado, con frecuencia, que el consumidor compre un producto con el mejor rango calidad-precio. La exclusiva situación de los Países Bajos hace que el usuario de cannabis medicinal se vea forzado a tener que elegir, lo que puede llevarle a confusión. Una

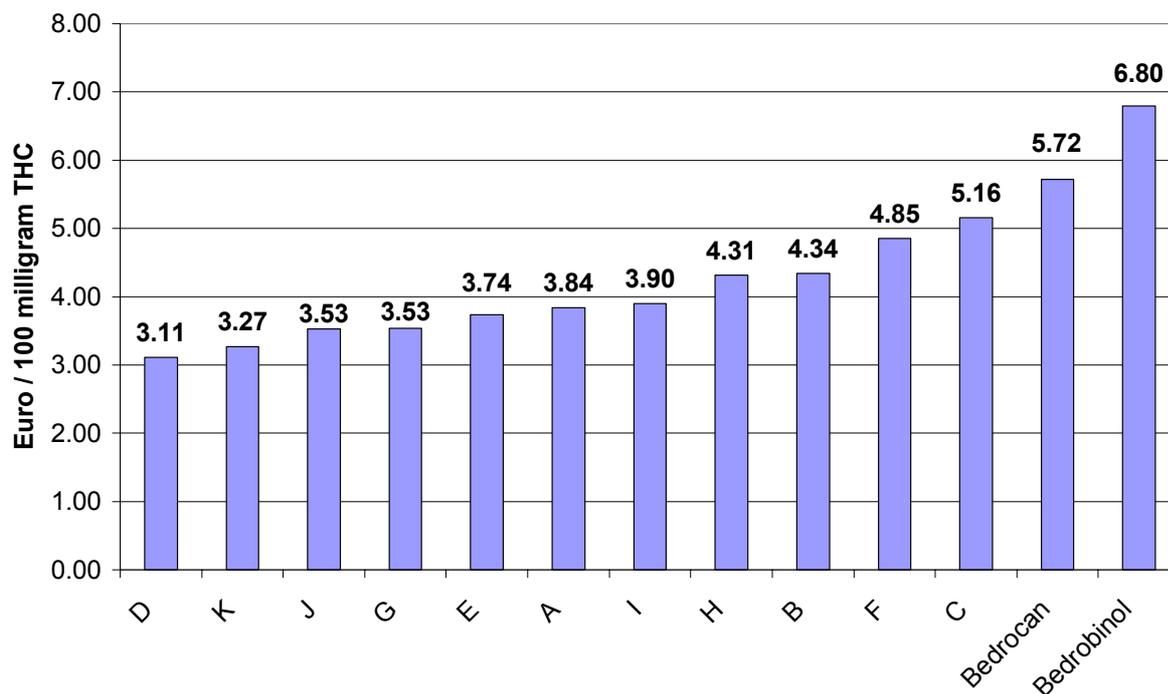


Figura 4: Precio de cada muestra (en euros) expresado por cada 100 mg de THC. Exponemos los resultados de forma creciente.

comparación de precios y una inspección superficial podría fácilmente dar ventaja a la hora de preferir el material más barato de los coffeeshops que el más caro, pero aparentemente igual, de las farmacias. El hecho de que solo la calidad de éste último está controlada mediante analíticas regulares no parece importar a la mayoría de consumidores. Sin embargo, es obvio que los estándares para cualquier preparación médica son altos y que sólo pueden ser llevados a cabo mediante pruebas analíticas apropiadas. De acuerdo con la OMC, otro motivo por el que el cannabis disponible en las farmacias es actualmente algo más caro que lo esperado es porque las ventas están siendo relativamente bajas. Si el número de pacientes aumenta, podría influir sobre los costes haciendo que cayese el precio de venta.

Dado que el número de muestras de los coffeeshops que utilizamos en nuestro estudio fue limitado, las conclusiones deben tomarse con cierta reserva y los resultados presentados aquí podrían ser debido a hallazgos casuales. Aun así, basándonos en los resultados obtenidos, concluimos afirmando que el precio pagado por la distribución de cannabis medicinal a través de las farmacias de Holanda debe ser considerado razonable. La fuerza y composición en cannabinoides del farmacéutico, así como su contenido en agua, no son significativamente distintos a los otros tipos de cannabis. Por el contrario, está garantizado que el procedente de las farmacias tiene gran potencia y ausencia de contaminación potencialmente peligrosa. Estos datos indican que los análisis rutinarios del cannabis dan como resultado un producto

significativamente más seguro, y con una alta y constante calidad. La distribución de cannabis medicinal a los pacientes mediante la OMC y las farmacias es un método fiable sin los riesgos para la salud que normalmente se asocian con el cannabis de los coffeeshops.

Algunos pacientes se quejan, simplemente, de que el cannabis oficial no es tan bueno como la “mala yerba” que ellos prefieren. Es cierto, queda la posibilidad de que variedades de cannabis con perfil similar en cannabinoides puedan tener diferente potencia o eficacia basándonos en la presencia de otros componentes como los terpenoides o los flavonoides. No obstante, el consenso científico actual es que los cannabinoides son fundamentalmente los responsables de la bioactividad del cannabis, y los análisis efectuados de las pruebas mediante dos métodos diferentes no muestran diferencias obvias en su composición. En conclusión, parece que quedan puertas abiertas para la discusión sobre éste punto.

Cuando un paciente elige cannabis de una fuente no controlada, debe tener en cuenta que lo hace asumiendo cierto riesgo para su salud. En éste estudio no analizamos la presencia de pesticidas, funguicidas o metales pesados, pero hay fundadas sospechas de que con frecuencia están presentes en el cannabis de fuentes no controladas [13,21]. La misma carencia de control de calidad hace que sea imposible determinar si el producto comprado ha sido cultivado de manera realmente biológica, como así afirman algunos coffeeshops, lo que haría que fuese mucho más fiables. Al final es el consumidor el que tiene que decidir.

Esperamos que la investigación presentada en éste artículo pueda ayudar al consumidor a hacer una elección informada y segura.

Las analíticas para determinar la presencia de metales pesados y pesticidas se hacen de manera rutinaria en el cannabis de la OMC. Por tanto, queda garantizado que el de las farmacias de Holanda está libre (dentro de los límites estándares oficiales) de tales contaminantes. Desgraciadamente no pudimos llevarlos a cabo como parte de nuestra investigación dado el alto precio de dichas pruebas. Futuros estudios deberían incluir, por todo lo expuesto, un mayor número de fuentes donde se consigan las muestras y analíticas de la presencia de metales pesados, pesticidas y funguicidas.

Agradecimiento

Nos complace agradecer a Pieter Seijrier su ayuda en la realización de éste estudio.

Referencias

- Carod Artal FJ. Neurological syndromes associated with the ingestion of plants and fungi with a toxic component (II). Hallucinogenic fungi and plants, mycotoxins and medicinal herbs. *Rev Neurol*. 2003;36(10):951-960.
- Georggiett OC, Muino JC, Montrull H, Brizuela N, Avalos S, Gomez RM. Relationship between lung cancer and aflatoxin B1. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2000;57(1):95-107.
- Guidelines for cultivating cannabis for medicinal purposes; Annex to the regulation of the Minister of Health, Welfare and Sport of 9 January 2003. GMT/BMC 2340685 [cited 2006 July 08]. Available from: http://www.cannabisbureau.nl/pdf/GAP_EN_2003-01-07.pdf.
- Hamadeh R, Ardehali A, Locksley RM, York MK. Fatal aspergillosis associated with smoking contaminated marijuana, in a marrow transplant recipient. *Chest*. 1988;94(2):432-433.
- Hazekamp A, Choi YH, Verpoorte R. Quantitative analysis of cannabinoids from Cannabis sativa using 1H-NMR. *Chem Pharm Bull*. 2004;52 (6):718-721.
- Hazekamp A, Peltenburg A, Verpoorte R, Giroud C. Chromatographic and Spectroscopic Data of Cannabinoids from Cannabis sativa L. *J Liq Chrom Rel Technol*. 2005;28(15):2361-2382.
- Hazekamp A, Simons R, Peltenburg-Looman A, Sengers M, van Zweden R, Verpoorte R. Preparative isolation of cannabinoids from Cannabis sativa by centrifugal partition chromatography. *J Liq Chrom Rel Technol*. 2004;27(15): 2421-2439.
- Jan TR, Rao GK, Kaminski NE, Cannabinol enhancement of interleukin-2 (IL-2) expression by T cells is associated with an increase in IL-2 distal nuclear factor of activated T cell activity. *Mol Pharmacol*. 2002;61:446-454.
- Johnson TE, Casiano RR, Kronish JW, Tse DT, Meldrum M, Chang W. Sino-orbital aspergillosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1999;117 (1):57-64.
- Kagen SL, Kurup VP, Sohnle PG, Fink JN. Marijuana smoking and fungal sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;71(4):389-393.
- Llewellyn GC, O'Rear CE. Examination of fungal growth and aflatoxin production on marihuana. *Mycopathologia*. 1977;62(2):109-112.
- Marks WH, Florence L, Lieberman J, Chapman P, Howard D, Roberts P, Perkinson D. Successfully treated invasive pulmonary aspergillosis associated with smoking marijuana in a renal transplant recipient. *Transplantation*. 1996;61 (12):771-1774.
- Mc Partland JM, Pruitt PL. Medical marijuana and its use by the immunocompromised. *Altern Ther Health Med*. 1997;3(3):39-45.
- 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(5):440-452.
- Office of Medicinal Cannabis, the Netherlands. Available from: <http://www.cannabisbureau.nl>.
- Farmalyse BV, Zaandam, the Netherlands; Producer of cannabinoid standards. Available from: <http://www.bactimm-bv.com/farmalyse>.
- Ricordy R, Gensabella G, Cacci E, Augusti-Tocco1 G. Impairment of cell cycle progression by aflatoxin B1 in human cell lines. *Mutagenesis*. 2002;17(3):241-9.
- Snippe, J, Bieleman B, Naayer H, Ogier C. Preventieve doorlichting cannabisbranche c.a.. St. IntraVal, Groningen-Rotterdam. 2004.
- Veress T, Szanto JI, Leisztner L. Determination of cannabinoid acids by high-performance liquid chromatography of their neutral derivatives formed by thermal decarboxylation in an open reactor. *J Chromatogr*. 1990;520:339-347.
- Wallace JM, Lim R, Browdy BL, Hopewell PC, Glassroth J, Rosen MJ, Reichman LB, Kvale PA. Risk factors and outcomes associated with identification of Aspergillus in respiratory specimens from persons with HIV disease. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Chest*. 1998;114:131-137.
- Ware MA, Tawfik VL. Safety issues concerning the medical use of cannabis and cannabinoids. *Pain Res Manage*. 2005;10(Suppl A):31A-37A.
- Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs*. 2000;60(6):1303-1314.