



Re-Conociendo a los derivados de cannabis medicinal.

Br. Agustina De Santis, Dras. Florencia Galarraga, Noelia Speranza.

Agradecimiento a los estudiantes de pregrado del Ciclo Metodología Científica 2, 2017: Gonzalo Alarcón, Santiago Arriaga, Joaquín Calisto, Fiorella Eiraldi, Carolina Fagúndez, Claudina Fajardo.

El 20 de diciembre de 2013 se aprueba en Uruguay la ley 19.172, la cual regula el mercado de la planta de cannabis, su producción, comercialización, tenencia y usos. (1) Dicha ley incluye el uso recreativo de marihuana, el uso medicinal, el uso en investigación, el autocultivo regulado y otras formas de consumo controlado, como los clubes de membresía.

Sus usos en el país pueden ser recreacional, principalmente por sus efectos psicoactivos, o medicinal, para el tratamiento de determinadas patologías.

La existencia, más reciente, de derivados de cannabis para uso medicinal ha podido diferenciar las propiedades de las muchas sustancias que componen la "marihuana". Del punto de vista médico importan dos aspectos: su uso medicinal y por tanto sus efectos terapéuticos, adversos y tóxicos y los riesgos a la salud vinculados a su uso recreativo (por los productos derivados de la combustión del cigarrillo y los efectos de los componentes de éstos, sobre todo los cognitivos).

Si bien la lista de indicaciones médicas puede ser amplia, las aprobadas por las diferentes agencias reguladoras de medicamentos a nivel mundial son aún escasas (Tabla 1).

En nuestro país, se comercializa desde diciembre 2017 Epifractán[®] cuyo principio activo es cannabidiol (CBD). Existen dos presentaciones en solución oral (gotas) al 2% y 5%, que contienen 2 y 5 gr de CBD respectivamente, y menos de 0,1% de THC y ácido tetra hidrocanbinólico (THCA) cada 100 mL. Está aprobado para el tratamiento de la epilepsia refractaria. Desde abril del 2018 además se registró CBD de forma tópica (CannabiPiel[®]), como una crema cosmética, por lo que no existen indicaciones formalmente aprobadas para su uso. Su aprobación como uso cosmético determina que las exigencias en cuanto a la evidencia de eficacia sean más débiles o inexistentes.

Las otras dos vías para acceder a derivados de cannabis medicinal (DCM) en Uruguay son a través de la compra directa, individual, de derivados artesanales, de los cuales no hay una lista completa de los disponibles en el país ni conocimiento de su origen, calidad ni trazabilidad de la producción, distribución ni almacenamiento, y el uso compasivo.(2) El uso compasivo se define como la prescripción de un fármaco antes de ser aprobado para una determinada indicación clínica. Es un procedimiento restringido a casos excepcionales, pero cada vez más utilizado en determinadas enfermedades en las que no hay un tratamiento alternativo eficaz, bajo responsabilidad exclusiva del médico tratante. Los principales motivos por los cuales se recurre a dicho uso son: inexistencia de terapias eficaces aprobadas en el país para determinadas patologías, dificultad para llevar a cabo estudios clínicos en enfermedades poco frecuentes, o uso en poblaciones como niños o embarazadas para los cuales no existen las formulaciones

farmacéuticas apropiadas en el país.(3, 4) Este trámite se realiza en el Ministerio de Salud Pública (MSP)

Las primeras evidencias relativas al uso medicinal se registraron en el año 2700 A.C.(3) Cannabis es una planta que pertenece a la familia Moraceae, denominada "cáñamo de la India", de la cual existen varias subespecies. Las hojas de la planta de cannabis contienen alrededor de 400 compuestos. La acción de estos compuestos en el organismo es mediada a través de receptores CB1 presentes principalmente en el sistema nervioso central (SNC), y por receptores CB2 en sistema nervioso periférico, tracto gastrointestinal, bazo y sistema inmune, conformando el sistema endocannabinoide.

De dichos compuestos se han estudiado fundamentalmente tres:

- Δ9-tetrahidrocannabinol (Δ9-THC), agonista parcial de los receptores CB1 y CB2, su acción sobre CB1 explica gran parte de los efectos psicoactivos del cannabis.
- Cannabidiol (CBD), que a diferencia del anterior carece de efectos psicoactivos debido a su baja afinidad por los receptores cannabinoideos, pero actúa en canales iónicos, enzimas y otros receptores que explican sus efectos analgésico, antiepiléptico, antiemético, antiinflamatorio y ansiolítico.
- y cannabimol (CBN), el cual posee propiedades psicoactivas, en menor medida que THC debido a su mayor afinidad por CB2 que por CB1. (3,5,6)

Este sistema está involucrado en un amplio número de procesos fisiológicos tales como la percepción del dolor, el aprendizaje y la memoria, a nivel neuronal, cardiovascular, reproductivo e inmunológico. Es por esto que se presume que está involucrado en ciertas patologías psiquiátricas, neurológicas, psicomotoras, comportamentales, alteración de los ciclos de sueño-vigilia y regulación del estrés, entre otras afecciones. (7)

Sus usos son amplios, tanto en indicaciones aprobadas (Tabla 1) como en otras: antiemético, analgésico, antiepiléptico, anorexia, espasticidad y algunas enfermedades autoinmunes (lupus, psoriasis y artritis reumatoidea).

Tabla 1. Derivados de cannabis sintéticos y naturales e indicaciones aprobadas.

Producto genérico (marca comercial)	Cannabinoide	Indicación	Países en los que se aprobó el uso
Dronabinol (Marinol [®] , Syndros [®])	9-THC sintético	Vómitos inducidos por quimioterapia. Anorexia asociada a pérdida de peso en pacientes con SIDA.	Estados Unidos, Australia, Alemania, Nueva Zelanda, Sudáfrica
Nabinole (Cesamet [®])	9-THC sintético	Vómitos inducidos por quimioterapia.	Estados Unidos, Canadá, Irlanda, México, Reino Unido.
Nabiximols (Sativex [®])	Derivado natural de 9-THC 2,7 mgr y CBD 2,5 mgr	Dolor crónico de tipo neuropático. Espasticidad.	Canadá, república Checa, Reino Unido, Dinamarca, Alemania, Polonia, España, Suecia.

Cannabidiol (Epidiolex®)		CBD derivado de la planta.	Epilepsia refractaria.	Estados Unidos
(Epifractán® 5%)	2%,	CBD 2gr/5gr y THC + THCA (menos 0,1%)	Epilepsia refractaria	Uruguay

Fuente: Modificado de Zunino C, Speranza N, Giachetto G. Derivados cannábicos para uso medicinal en niños y adolescentes : aportes para un uso responsable y seguro. 2018;89(3):187–93.

A continuación se describe parte de la evidencia disponible para el uso de los DCM tanto en indicaciones ya aprobadas por agencias reguladoras de medicamentos a nivel internacional como otras aún de uso *off label* o fuera de prospecto.

DCM y epilepsia.

El uso de cannabis medicinal en el tratamiento de la epilepsia refractaria es el uso con mayor evidencia científica disponible. Se establece una epilepsia refractaria cuando las crisis no se controlan con dos o más fármacos antiepilépticos, seleccionados de manera adecuada. La evidencia es escasa y con algunas limitaciones, pero plantea el uso de cannabidiol como alternativa terapéutica en el tratamiento de la epilepsia refractaria tanto en niños como adultos, y en algunos síndromes específicos: síndrome de Dravet y de Lennox-Gastaut (LGS). Además del efecto anticonvulsivante de éste, se plantea que tiene efectos sinérgicos y aditivos con otros fármacos antiepilépticos. (6)

DCM y analgesia.

Los DCM han demostrado eficacia y seguridad para dolores viscerales, neuropáticos y postoperatorios. Sin embargo, la mayoría de estos ensayos fueron a corto plazo. Desde el punto de vista experimental la eficacia analgésica de los DCM es similar a la de los opiáceos. Se vió que agonistas cannabinoides como $\Delta 9$ -THC administrados por vía oral, subcutánea, intramuscular, o intravenosa presentan una potencia similar a la morfina. Sin embargo el techo analgésico de éstos es menor en comparación con morfina. (8-10)

DCM y emesis.

Partiendo de la presencia de receptores CB1, en vías reflejas eméticas, éstas se convierten en una diana farmacológica para el tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia. En una revisión sistemática, se evidenció mayor eficacia de los DCM comparado con fármacos convencionales y placebo como antiemético, tomando como variables la frecuencia de los vómitos, y severidad de las náuseas, eficacia que es mayor si se combinan con otros antieméticos en lugar de emplearse solos. (11)

DCM y anorexia

En cuanto anorexia y caquexia asociado a patología neoplásica, la disponibilidad de fármacos es limitada. Los DCM se plantean como terapéutica ya que aumentarían el apetito por un mecanismo no del todo dilucidado: retardando la saciedad, incrementando el gusto de los alimentos. (12)

DCM y esclerosis múltiple.

La esclerosis múltiple (EM), es un ejemplo de patología en donde los tratamientos actuales son insatisfactorios en términos de eficacia y tolerabilidad, y en algunos casos no responden a los

tratamientos convencionales, dando lugar a EM refractaria. Por tanto el uso de DCM se plantea como alternativa terapéutica, basados en la evidencia teórica de que la señalización del receptor CB1 y CB2 contribuye al control de la homeostasis del calcio, el apoyo trófico, la actividad mitocondrial y las condiciones inflamatorias, influyendo en la actividad microglial. (13)

DCM y sistema inmunológico.

Como se mencionó, existen receptores cannabinoides (principalmente CB2) en células inmunitarias. Su activación ocasiona una reducción en la producción de anticuerpos y a nivel de macrófagos y monocitos generan disminución en la citotoxicidad y la proliferación.

Es por esto que es planteable el uso de DCM en patologías autoinmunitarias como artritis reumatoide, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus tipo 1, entre otras. (14)

Potenciales interacciones de los de DCM.

Se metabolizan ampliamente en hígado principalmente por el sistema microsomal CYP450, por tanto es posible que presenten interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos o productos naturales que son sustrato de dicho complejo.

CBD es un inhibidor de isoenzimas de CYP, pudiendo interactuar y modificar concentraciones plasmáticas de varios medicamentos como es el caso de fármacos antiepilépticos (ácido valproico, fenitoína, clobazam, carbamazepina).

También presentan interacciones farmacodinámicas con fármacos depresores del SNC como opioides, antiepilépticos, anticolinérgicos, y el alcohol. (5,6)

Efectos adversos.

Los efectos reportados con el uso de DCM son dosis dependientes, y posibles con todas las vías de administración. (6) Los más frecuentes son: sedación, mareos, boca seca, náuseas y disturbios en la concentración. Menos frecuentes se describen: pensamiento paranoico, disforia y euforia, convulsiones e ideación suicida.

Tolerancia y dependencia.

El uso regular de cannabis puede generar tolerancia por fenómenos de plasticidad receptorial (internalización de receptores, reducción de la afinidad de receptores por su ligando).

El desarrollo de dependencia al cannabis se verifica en el uso adulto pero excepcionalmente con su uso medicinal, y menos aún si el tratamiento es conducido de manera adecuada, incluso cuando los preparados contengan THC, el cannabinoide al que se atribuye la generación de la dependencia.

El potencial adictivo de cannabis ha sido estimado en 9%, menor que otras sustancias psicoactivas o incluso de otros psicofármacos de uso terapéutico extendido como benzodiazepinas. (15)

Uruguay se encuentra en una posición privilegiada como para poder describir todos los procesos que se están dando con el uso medicinal de los derivados de cannabis. La llegada al mercado nacional de estos productos obliga a todos los actores de la cadena del medicamento a participar, de algún modo, en el desarrollo de conocimiento y experiencia responsable, científicamente validada, de la eficacia, efectividad y seguridad de los DCM.

La generación de evidencia para realizar un uso racional de estos productos es fundamental, dado que, en el contexto en el que se promueven, la (des) información que muchas veces maneja la población, el gran acceso a productos artesanales de calidad variable, la falsa idea de que por

ser productos “naturales” están exentos de riesgos, la naturalización del uso porque convive con el uso recreativo, la existencia de productos de uso tópico que refuerza aún más el concepto de inocuidad, son factores, entre otros, que pueden atentar contra el adecuado tratamiento del tema del uso medicinal en el país.

Es fundamental que los prescriptores, tanto si indican o monitorizan tratamientos con DCM se encuentren adecuadamente informados (y así lo informen a sus pacientes) sobre los beneficios y riesgos de los mismos para realizar una adecuada farmacovigilancia. Esto implica notificar al Sistema Nacional de Farmacovigilancia del MSP en caso que se sospeche algún efecto adverso (farmacovigilancia pasiva) y/o realizar registro y seguimiento sistemático o con fines de investigación (farmacovigilancia activa) para poder continuar caracterizando el perfil farmacoterapéutico (sobre todo de seguridad) de estos productos. Es necesario analizar otro fenómeno de gran importancia que determina el modo de uso tanto de los DCM como de la marihuana recreativa: la baja percepción de riesgo de la población general con el uso de ésta y la alta percepción de riesgo de algunos profesionales de la salud para el uso medicinal.

Referencias.

- (1) Ley Nº 19.172: Marihuana y sus Derivados: control y regulación del estado de la importación, producción, adquisición, almacenamiento, comercialización y distribución. Montevideo 7 de enero de 2014.
- (2) MedicPlast. Epifractan 2%. Montevideo: MedicPlast; 2017. Disponible en: <http://medicplast.com.uy/epifractan-2/>
- (3) Julia Galzerano. Control y regulación del estado de la: importación, producción, almacenamiento, comercialización, y distribución de la marihuana. Cerca revista de salud del CASMU. 2014;6–8.
- (4) Olalla R, Tercero M. Uso compasivo de medicamentos. Marco legal, tramitación y suministro. OFFARM. 2007. 26(8):94-97
- (5) Tamosiunas G, Pagano E, Artagaveytia P. Una introducción al perfil farmacológico y terapéutico de la marihuana. Arch Med Interna 2013; 35(3):113-116.
- (6) Zunino C, Speranza N, Giachetto G. Derivados cannábicos para uso medicinal en niños y adolescentes : aportes para un uso responsable y seguro. 2018;89(3):187–93.
- (7) Abramovici H. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids - Health Canada. Ethics. 2013;9:152.
- (8) Aggarwal SK. Cannabinergic Pain Medicine A Concise Clinical Primer and Survey of Randomized-controlled Trial Results. Clin J Pain. 2013;29(0):162–71.
- (9) Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. Br J Clin Pharmacol. 2011;72(5):735–44.
- (10) Sociedad Española de Investigación sobre cannabinoides (SEIC). Guía básica sobre los cannabinoides. 2013.
- (11) Machado Rocha FC, Stéfano SC., De Cássia Haiek R., Rosa Oliveira LMQ, Da SilveiraDX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer Care (Engl). 2008;17(5):431–43.
- (12) Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9- tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: A multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannab. J Clin Oncol. 2006;24(21):3394–400.

- (13) Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18(9):1122–31.
- (14) Katz, D. Katz, I. Porat-Katz, B. Shoenfeld Y. Medical Cannabis – another piece in the mosaic of autoimmunity? *Am Soc Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(2):230–8.
- (15) Peyraube, R. Efectos del cannabis y los cannabinoides sobre la salud (parte II). Disponible en: <https://www.fundacion-canna.es/efectos-del-cannabis-y-los-cannabinoides-sobre-la-salud-parte-2>

–