



# Uso Medicinal de los Cannabinoides

Desde la Terapéutica Razonada.  
Ciencia, investigación y Fuentes de Información.

# Cannabinoides.

- ▶ Medicamentos o preparados producidos a partir de la planta *Cannabis* spp., obtenidos mediante extracción de la planta, o bien fabricados sintéticamente, utilizados con fines terapéuticos.
- ▶ Más de 400 compuestos Naturales aislados, más de 60 Cannabinoides activos directos.
  - ▶ Tetrahidrocannabinoles.
  - ▶ Cannabidiolos.
  - ▶ Terpenos.
- ▶ Fenotipo Vegetal: Expresión efectiva de caracteres contenidos en el Genotipo de la Planta.
- ▶ Quimiotipos: proporción de distintos componentes presentes en aceites vegetales (Lúdico, Medicinal, Industrial).

# Sistema Endocannabinoide

- ▶ El sistema endocannabinoide está compuesto por un grupo de receptores endógenos localizados en el cerebro de los mamíferos y a través los sistemas nervioso central y periférico y sus respectivos ligando.
- ▶ Receptores más estudiados CB1 (Sistema Nervioso Central) y CB2 (Bazo y Células inmunes).
- ▶ Además TPRV1, PPAR, GPR55, GPR119 y Receptores Kappa.
- ▶ Neurotransmisores.
  - ▶ 2-araquidonil-glicerol (2-AG).
  - ▶ Anandamida.
  - ▶ Éter de 2-AG o Noladina.
- ▶ Neuromoduladores inhibidores de la propagación del impulso nervioso, la transmisión sináptica y la liberación de neurotransmisores.

# Marco Legal. Ley 23.737 - Ley de Estupefacientes

- ▶ La ley 23.737, sancionada el 21 de Septiembre de 1989, regula todo lo concerniente al uso, venta y distribución de estupefacientes.
- ▶ El Art.5° en particular establece la prohibición del uso de cannabis en todas sus formas, de acuerdo al texto siguiente:
- ▶ Será reprimido con reclusión o prisión de cuatro a quince años y multas el que sin autorización o con destino ilegítimo:
  - ▶ a) Siembre o cultive o guarde semillas utilizables para producir estupefaciente o elementos para su producción o fabricación.
  - ▶ b) Produzca, fabrique, extraiga o prepare estupefaciente.
  - ▶ c) Comercie con estupefacientes o materias primas para su producción. Fabricación con fines de comercialización o los distribuya, o almacene o transporte.
  - ▶ d) Comercie con planta o semilla, utilizables para producir estupefacientes o las tengas con fines de comercialización o almacene y transporte.

# Marco Legal. Ley 27.350

- ▶ la Ley 27.350 sancionada el 29 de marzo de 2017 por el Congreso de la Nación y publicada en el Boletín Oficial el 19 de abril, regula la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor de la planta de Cannabis y sus derivados. Por tanto, el uso medicinal de la planta de Cannabis y sus derivados debe estar bajo la supervisión médica y científica, con el objeto de garantizar y promover el cuidado integral de la salud.
- ▶ El espíritu de la ley plantea además la posibilidad de autorizar a pacientes y familiares a cultivar y producir sus propios aceites (tal lo dispuesto en el art. 5 de la ley 23.737), La obligatoriedad del estado de generar medidas de concientización en la población, la participación activa de familiares y pacientes en la construcción de los conocimientos, proveer asesoramiento y capacitar activamente a los profesionales involucrados.
- ▶ Otro de los puntos interesantes se plantea en el Art. 10, planteando el rol activo del estado nacional en la promoción de la participación de los laboratorios públicos nucleados en ANLAP, para garantizar la producción de industrialización de cannabis medicinal.

# Usos Terapéuticos y Evidencias.

- ▶ Si bien desde hace más de 20 años existen estudios clínico-epidemiológicos que aportan evidencias sobre sus usos medicinales, hasta hace relativamente poco tiempo, esos estudios tuvieron 3 características que no permiten arrojar certezas definitivas sobre su valor terapéutico.
- ▶ Heterogeneidad de diseños.
- ▶ Escaso número de pacientes.
- ▶ Comparados principalmente con Placebo.

# Usos Terapéuticos y Evidencias. Dolor: Estudios más importantes.

- ▶ RS Tsang et al (2016):
  - ▶ Nabilona vs Dihidrocodeína en Dolor Neuropático.
  - ▶ Mayor reducción para grupo Nabilona, diferencia no significativa.
  - ▶ Los pacientes tratados con nabilona requirieron significativamente menores dosis de opioides.
  
- ▶ RS Desphande et al (2015)
  - ▶ Cannabis en Dolor Crónico no Canceroso
  - ▶ Reducciones de hasta 30% intensidad del dolor.
  - ▶ THC BD NNT 3,2 (p=0,0069).
  - ▶ THC MAD NNT 2,9 (p=0023).

# Usos Terapéuticos y Evidencias.

## Dolor:

En el dolor asociado a cáncer hay evidencia de calidad moderada que sugiere que los cannabinoides, específicamente el nabiximols y el THC fumado, pueden ser beneficiosos.

Un hallazgo novedoso informado fue que los pacientes tratados con nabilona requirieron significativamente menores dosis de opioides.

Además, un número significativo de pacientes en el grupo de nabilona interrumpió el tratamiento con otros medicamentos adyuvantes, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los antidepresivos tricíclicos (ATC), la dexametasona y el ondansetrón.

De manera similar, un número significativamente menor de pacientes requirió iniciar tratamiento con gabapentin, dexametasona y metoclopramida en el grupo tratado con nabilona.



# Usos Terapéuticos y Evidencias. Dolor-Conclusiones.

En cualquiera de sus formas farmacéuticas, mostraron efectos leves a moderados para el tratamiento del dolor, en las distintas afecciones consideradas, cuando se los compara con placebo.

El nivel de eficacia de los cannabinoides es dosis-dependiente y resultan ser opciones muy útiles cuando se asocian a otras alternativas terapéuticas.

El THC fumado ha demostrado ser la intervención con mayor eficacia.

Sin embargo, cabe destacar que la mayoría de los estudios mencionados tienen tamaños muestrales insuficientes como para detectar diferencias estadísticamente significativas.

# Usos Terapéuticos y Evidencias.

## Espasticidad: Estudios principales.

- ▶ MA - Wade (2010):
  - ▶ Nabiximol vs Placebo.
  - ▶ Reducción de la Espasticidad >30%.
  - ▶ OR 1.66, IC 95% 1.19 a 2.30, p=0.0036.
  
- ▶ RS y MA - Whiting (2015)
  - ▶ Nabiximols, dronabinol y THC/CBD contra placebo.
  - ▶ mejoría en la espasticidad fue evaluada con la escala de Ashworth.
  - ▶ DPM -0.12 IC95% -0.24 a 0,01.

# Usos Terapéuticos y Evidencias.

## Espasticidad-Conclusiones:

- ▶ los cannabinoides, especialmente el nabiximols, podrían tener un rol importante en el manejo de la espasticidad no controlable con las terapéuticas habituales.
- ▶ Si bien algunos los resultados obtenidos no mostraron diferencias estadísticamente significativas, los puntos estimados y la dirección del efecto observados sugieren beneficios.

# Usos Terapéuticos y Evidencias.

## Nauseas y Vómitos: Estudios principales.

- ▶ Machado Rocha (2008)
  - ▶ Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en pacientes con cáncer.
  - ▶ no encontró diferencias estadísticamente significativas entre el dronabinol y placebo; nabilona y placebo; y levonantradol y placebo.
- ▶ RS y MA - Whiting (2015)
  - ▶ nabilona, dronabinol, nabiximols, levonantradol y tetrahidrocannabinol (THC).
  - ▶ Diferencia estadísticamente significativa dronabinol o nabiximols vs placebo, OR 3.82, IC95%1.55 a 9.42.
- ▶ Los cannabinoides fueron cuatro veces más efectivos que el placebo para el control de las náuseas y vómitos, en pacientes bajo tratamiento quimioterápico.

# Usos Terapéuticos y Evidencias.

## Apetito:

- ▶ Whiting (2015), mostró que la ganancia de peso con acetato de megestrol fue superior a la encontrada con dronabinol ó su asociación con el acetato de megestrol.
- ▶ Mücke (2016) halló que los cannabinoides fueron superiores al placebo para el aumento de peso y los cambios en el apetito fueron significativos en pacientes con cáncer y concluyó que los cannabinoides pueden conducir a un aumento en el apetito en pacientes con HIV, siendo el tratamiento con megestrol superior al tratamiento con cannabinoides..
- ▶ La mayoría de los estudios disponibles no tuvieron una duración suficiente para determinar la eficacia, la tolerabilidad y seguridad del tratamiento con cannabis o cannabinoides a largo plazo. Sin embargo, el acetato de megestrol ha demostrado ser superior a los cannabinoides para esta indicación.

# Usos Terapéuticos y Evidencias. Epilepsia Refractaria:

- ▶ Devinsky (2017) ECC
  - ▶ incluyó 120 pacientes con Síndrome de Dravet (SD).
  - ▶ Frecuencia basal de las crisis convulsivas.
  - ▶ Epidiolex
- ▶ 50% de los pacientes reducción de aproximadamente el 40% en la frecuencia de las crisis convulsivas.
- ▶ 50% de los pacientes presentaron una reducción de casi la mitad en la frecuencia de las convulsiones de todos los tipos.
- ▶ Los pacientes tratados con CBD requirieron menor cantidad de fármacos de rescate.

# Usos Terapéuticos y Evidencias. Epilepsia Refractaria:

## ▶ Devinsky (2016) EC Abierto

- ▶ Abierto Prospectivo.
- ▶ incluyó 214 pacientes con Sd.de Dravet y Sd de Lennox-Gastaut
- ▶ Frecuencia basal de las crisis convulsivas.
- ▶ Aceite CBD-THC 20:1
  
- ▶ 50% de los pacientes redujeron aproximadamente un 37% la frecuencia de las convulsiones motoras mensuales.
- ▶ 39% de los pacientes presentaron una reducción >50% en la frecuencia de las crisis motoras.
- ▶ 37% de los pacientes presentaron una reducción >50% para todos los tipos de convulsiones.
- ▶ 56% de los pacientes con cuadros atónicos redujeron en más del 50% la frecuencia de las crisis .
- ▶ 10% de los pacientes permanecieron libres de convulsiones

# Usos Terapéuticos y Evidencias. Epilepsia Refractaria:

- ▶ Tzadok (2016).
  - ▶ Estudio retrospectivo.
  - ▶ 74 pacientes con epilepsia refractaria.
  - ▶ CBD.
- ▶ 90% de los pacientes que recibieron CBD presentaron algún grado de reducción de la frecuencia de las convulsiones.
  - ▶ 18% tuvieron una reducción del 75-100%.
  - ▶ 34% tuvieron una reducción del 50-75%.
  - ▶ 12% tuvieron una reducción del 25-50%
  - ▶ 26% tuvieron una reducción menor al 25%.
- ▶ 46% de los pacientes informaron Eventos Adversos.
- ▶ 14% debió suspender el tratamiento.



# Usos Terapéuticos y Evidencias. Epilepsia Refractaria:

- ▶ El resto de los estudios con los sesgos propios derivados de la baja calidad metodológica informaron mejoría franca de las convulsiones. La mayoría de los pacientes eran graves, con mucho tiempo de evolución y varios tratamientos con medicamentos antiepilépticos simultáneos, y la exposición al CBD ocurrió luego del fracaso de múltiples tratamientos realizados por años.
- ▶ La mayoría de los estudios reportaron beneficios adicionales en el *comportamiento; estado de alerta, lenguaje, las habilidades motoras, sueño, estado de ánimo y de los movimientos estereotipados.*

# Seguridad - Efectos Adversos.

- ▶ somnolencia, mareos, fatiga, boca seca, relajación muscular, dolor muscular, **palpitaciones**, irritación de conjuntivas y aumento del apetito.
  
- ▶ Con menor frecuencia también se ha descrito: sensación de embriaguez, desorientación, **alteraciones de la memoria** y la capacidad de concentración, temblores, incoordinación motora, náuseas, hipotensión, **taquicardia**, estreñimiento, visión borrosa, disforia, nerviosismo, **ansiedad, depresión, paranoia y alucinaciones**

# Seguridad - Efectos Adversos.

- ▶ Meier y col. determinó que usuarios persistentes de Cannabis (THC), con inicio del consumo en la adolescencia, presentan un significativo deterioro neuropsicológico.
- ▶ Demuestra que el deterioro del funcionamiento cognitivo fue global, en diferentes test de memoria, razonamiento perceptual y comprensión verbal con reducción del coeficiente intelectual.
- ▶ Además, sugiere que los daños neurotóxicos producidos por el Cannabis son irreversibles dado que la interrupción del consumo y la educación no reestablecieron completamente el déficit.

# Seguridad - Efectos Adversos.

- ▶ Reportes epidemiológicos muestran una mayor incidencia de efectos adversos centrales asociados con un alto contenido de THC, respecto de preparaciones de Cannabis ricas en CBD.
- ▶ Además, sugieren que la coadministración de CBD reduce los efectos psicoactivos del THC ampliando su ventana terapéutica.
- ▶ Nuevamente, se deduce la relevancia de utilizar formulaciones estandarizadas con cantidades bajas de THC como estrategia para reducir potenciales daños, principalmente en niños pequeños con un cerebro en desarrollo que podrían ser más vulnerables a estos.

# Interacciones.

- ▶ Los cannabinoides son metabolizados principalmente en el hígado por las isoenzimas del complejo citocromo P-450 y pueden interactuar con otras sustancias también metabolizadas por estas enzimas.
- ▶ El THC se metaboliza principalmente por la enzima CYP2C.
- ▶ El CBD inhibe la actividad de dos enzimas del complejo CYP2C19 y CYP2D6, por lo que **risperidona y clobazam** (y posiblemente otros antiepilépticos) se metabolizan más lentamente al ser

# Seguridad - Últimos Hallazgos.

- ▶ Trombocitopenia leve a moderada relacionada con el uso de CBD, un (1%) paciente tuvo una trombocitopenia grave que se resolvió cuando el valproato concomitante fue suspendido.
- ▶ 1% de los pacientes que tomaba valproato con CBD desarrolló hiperamonemia, lo que llevó a la interrupción de la CBD.
- ▶ Se observaron transaminasas elevadas en 11 (7%) pacientes, entre los cuales un caso de hepatotoxicidad llevó a la interrupción de la CBD.
- ▶ Todos los pacientes que tenían anomalías hepáticas o plaquetarias también tomaban valproato además de la CBD.



Muchas Gracias.