



# Uso Medicinal de los Cannabinoides

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

# Cannabinoides

- ▶ Compuestos derivados de **Cannabis spp.**
- ▶ Más de 400 compuestos Naturales aislados, más de 60 Cannabinoides directos
  - ▶ Tetrahidrocannabinoles
  - ▶ Cannabidiololes
  - ▶ Terpenos.
- ▶ Fenotipo Vegetal.
- ▶ Quimiotípos (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 y CB2.
- ▶ Además TPRV1, PPAR, GPR55, GPR119 y Receptores Kappa.
- ▶ 2-araquidonil-glicerol (2-AG).
- ▶ Anandamida.
- ▶ Éter de 2-AG o Noladina.
- ▶ Modulación Pre-Sináptica inhibitoria.

# Usos Terapéuticos y Evidencias.

- ▶ Heterogeneidad de diseños.
- ▶ Escaso número de pacientes.
- ▶ Comparados principalmente con Placebo.

# Usos Terapéuticos y Evidencias. Dolor:

- ▶ 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:

- ▶ 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 Vomitos:

- ▶ 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.

# Usos Terapéuticos y Evidencias.

## Apetito:

- ▶ 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)
  - ▶ 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)

- ▶ Abierto Prospectivo.
- ▶ incluyó 214 pacientes con Sd.de Dravet y Sd de Lennox-Gastaut
- ▶ Frecuencia basal de las crisis convulsivas.
- ▶ Aceite D-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

# 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, 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.
- ▶ Un paciente (1%) 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.

# 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.
- ▶ Un paciente (1%) 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.