

Uso medicinal del cannabis - actualización

El conocimiento sobre el potencial terapéutico de los productos de cannabis ha mejorado enormemente gracias a una gran cantidad de ensayos clínicos en los últimos años.

El cannabis es una planta herbácea anual que pertenece a la familia Cannabaceae. Sus componentes psicoactivos y fisiológicamente activos, conocidos como cannabinoides, se encuentran en las flores (en menor medida en las hojas, y mínimamente en los tallos y semillas).

Los dos más estudiados son el Δ 9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC o simplemente THC) y el cannabidiol (CBD), pero algunos de los otros 102 cannabinoides y terpenoides del cannabis también pueden tener usos médicos. Nabiximols es el nombre de un extracto de cannabis que contiene THC y CBD, disponible en algunos países como spray bucal; Nabilona es un análogo sintético de THC y, Dronabinol, trans-THC.

El “uso médico del cannabis y los cannabinoides” puede referirse a una amplia variedad de preparaciones y productos que pueden contener diferentes ingredientes activos y utilizar diferentes vías de administración. Aunque en la práctica algunos de los términos en esta área a menudo se han utilizado de manera bastante vaga, las distinciones entre ellos tienen implicaciones tanto reglamentarias como médicas.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: se presentan las indicaciones que actualmente cuentan con evidencia, recordar que en nuestro país sólo está aprobado su uso en epilepsia refractaria.

Indicación terapéutica	Observaciones
Analgesia Dolor neuropático, pacientes que no responden a opiáceos.	Coadyuvante. Efectos leves a moderados de THC, CBD, Dronabinol, Nabiximols, dosis dependiente. Reduce dosis de opiáceos. Guía clínica de ASCO recomienda uso de cannabinoides para dolor crónico.
Espasticidad (y síntomas relacionados)	Cannabis (evidencia limitada) y ciertos cannabinoides (dronabinol, nabiximols, THC, CBD) se asocian con alguna medida de mejoría en los síntomas encontrados en la Esclerosis Múltiple y daño del cordón de médula espinal, incluyendo espasticidad, espasmos, dolor, sueño y síntomas de disfunción de la vejiga. American Academy of Neurology recomienda uso de extractos orales de cannabis, y EMA autorizó uso de nabiximol spray en espasticidad moderada a severa en adultos con EM que no responden a otros tratamientos.
Epilepsia refractaria	Coadyuvante en terapia anticonvulsivante. La evidencia de estudios observacionales sugiere una asociación entre el CBD (en preparaciones a base de hierbas y aceite) y una reducción de la frecuencia de las convulsiones, así como un aumento de la calidad de vida entre los adolescentes con formas raras y graves de epilepsia farmacorresistente. Dos metaanálisis recientes presentan resultados que cannabis reduce efectivamente la frecuencia y la duración de las convulsiones. CBD en una concentración de 99% y nunca menor al 96% respecto a THC demostró efecto anticonvulsivante.
Náuseas – vómitos inducidos por quimioterapia	Coadyuvante. Estudios preclínicos muestran que ciertos cannabinoides (THC, CBD, THCV, CBDV) y ciertos ácidos cannábicos (THCA and CBDA) suprimen las náuseas y vómitos. Asociaciones de cáncer (ESMO, NCCN) proponen su uso solo para manejo de náuseas y vómitos refractarios o como terapia de rescate.
Síndrome caquéctico-anoréxico en pacientes con cáncer avanzado o VIH	Limitada evidencia de que cannabis y dronabinol pueden aumentar el apetito y la ingesta calórica, así como promover el aumento de peso en pacientes VIH, moderado efecto en pacientes con cáncer y menor efecto en pacientes con anorexia nerviosa.

- ✓ No se considera el uso de cannabis como primera opción terapéutica para ninguna condición clínica, ni como único medicamento.
- ✓ En muchas de las patologías estudiadas se plantea el uso de los cannabinoides como un potenciador y/o coadyuvante del tratamiento de base.
- ✓ Medicamentos autorizados para indicaciones terapéuticas específicas, relacionadas a condiciones terminales y enfermedades huérfanas, en donde primó el principio de uso compasivo.
- ✓ No se aconseja el uso de cannabis en niños, adolescentes y embarazadas (FEFARA, 2021).

SEGURIDAD

A pesar de los efectos psicoactivos asociados a dosis intoxicantes de THC, los datos tanto históricos como contemporáneos sugieren que el beneficio terapéutico (uso medicinal) puede alcanzarse a dosis debajo del umbral de intoxicación.

Los efectos adversos más frecuentes de THC son desórdenes psiquiátricos y nerviosos, alteraciones cognitivas y trastornos cardíacos (se recomienda evitar su uso en pacientes con enfermedad cardíaca previa). Los efectos eufóricos y disociativos de THC son los más comúnmente reportados y también las razones más comunes para la interrupción del tratamiento.

En estudios clínicos, los resultados muestran que mareos, euforia, desorientación, somnolencia y confusión fueron de 3 a 5 veces más alto con productos que contienen THC en comparación con placebo. También se ha asociado con exacerbaciones de manía, depresión y esquizofrenia. La FDA recomienda supervisión para prevenir comportamientos suicidas exacerbados por estos trastornos psiquiátricos.

Otros efectos adversos: boca seca, relajación muscular, palpitaciones, irritación de conjuntivas, aumento del apetito.

Efectos adversos identificados para CBD: somnolencia, letargo, fatiga, diarrea, vómitos, pirexia, disminución del apetito.

La falta de estudios sobre el uso terapéutico prolongado de los cannabinoides impide determinar su seguridad a largo plazo.

La contaminación con patógenos oportunistas de las plantas puede generar Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) o mucomicosis, lo cual representa una preocupación para los pacientes inmunodeprimidos (quimioterapia, HIV, fibrosis quística, fumadores, asmáticos).

INTERACCIONES

Existe la posibilidad de interacciones farmacocinéticas entre THC y CBD y otros fármacos, mediante la inhibición o inducción de enzimas o transportadores y, además, interacciones farmacodinámicas fármaco-fármaco. Inhibidores de enzimas como medicamentos antirretrovirales del tipo inhibidores de la proteasa, antifúngicos "azoles", amiodarona, inhibidores de la bomba de protones, fluoxetina, verapamilo y cimetidina, por ej, aumentan la biodisponibilidad del THC pudiendo aumentar los efectos adversos. Por otro lado, inductores de enzimas como fenitoína, carbamazepina y rifampicina pueden disminuir los efectos de THC llevando a una eficacia clínica menor.

Tanto el consumo de cannabis como el de tabaco inducen CYP1A2, y la inducción es aditiva cuando se fuman juntos. Esto puede ser significativo en un paciente al que se administró conjuntamente un fármaco metabolizado por CYP1A2.

TOLERANCIA

Es un estado de adaptación en el cual la exposición a cannabis produce disminución de uno o más de los efectos del mismo. Se debe principalmente a mecanismos farmacodinámicos: cambios en la disponibilidad de los receptores cannabinoides (CB1). Puede desarrollarse después de unas pocas dosis, desaparece rápidamente y varía con respecto al efecto estudiado. Se registró tolerancia a percepción, psicoactividad, euforia, deterioro cognitivo, ansiedad, aumento de cortisol, estado de ánimo, presión intraocular, electroencefalograma, rendimiento psicomotor y náuseas. Tolerancia dudosa a efectos cardiovasculares y

sueño. Sin tolerancia a espasticidad y analgesia. Para disminuir la tolerancia se sugiere combinación de dosis más bajas de cannabis o CB con uno o más fármacos.

Los consumidores crónicos tienen efectos fisiológicos o de comportamiento menos prominentes o nulos en comparación con consumidores no habituales: estos efectos disminuyen con la exposición repetida.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE CANNABINOIDES

Los **cannabinoides administrados por inhalación** exhiben una farmacocinética similar a los administrados por vía intravenosa. Después de la inhalación, las concentraciones plasmáticas máximas de THC y CBD se alcanzan rápidamente (en 3 a 10 min) y las concentraciones máximas son más altas en relación con la ingestión oral. La biodisponibilidad del THC después de la inhalación varía entre el 10% y el 35%, atribuible a la variabilidad (tanto dentro como entre sujetos) en las características de inhalación (número, duración e intervalo de inhalaciones, tiempo de retención de la respiración, volumen de inhalación), dispositivo de inhalación, tamaño de partículas inhaladas y lugar de deposición dentro del sistema respiratorio. Se informó que el CBD inhalado tiene una biodisponibilidad sistémica promedio del 31% y un perfil de concentración plasmática-tiempo similar al del THC.

La **administración de cannabinoides por inhalación o por vía oromucosa** evita o reduce el extenso metabolismo de primer paso observado después de la administración oral de cannabinoides. Preparaciones bucales [Ej. aerosol bucal] experimentan una rápida absorción a través de la mucosa oral (y por lo tanto son útiles para los síntomas que requieren un alivio rápido), produciendo concentraciones plasmáticas más altas en relación con la oral, pero reducidas en relación con el THC inhalado. Sin embargo, parte de la dosis se puede tragar y absorber por vía oral.

Tanto el THC como el CBD son altamente lipofílicos y tienen poca biodisponibilidad oral (se estima que es tan baja como el 6%). Las formulaciones orales de THC exhiben una absorción variable y experimentan un extenso metabolismo hepático de primer paso, lo que resulta en una concentración plasmática máxima de THC y CBD más baja en relación con la inhalación y un retraso más prolongado (~ 120 min) para alcanzar la concentración máxima. Según este perfil, las formulaciones orales pueden ser útiles para pacientes que requieren alivio sintomático durante un período más prolongado.



NORMATIVA INTERNACIONAL

41° Comité de Expertos en Farmacodependencia de OMS, 2018: el Comité reconoció que el término “extractos y tinturas de cannabis” citado en la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961 abarca tanto todos estos preparados que tienen propiedades psicoactivas como aquellos que no las tienen. Votaron 55 países y se propusieron 6 recomendaciones para cambiar las entradas relacionadas con el cannabis en las listas de convenciones; sólo fue aceptada la propuesta de “remover cannabis y resina de cannabis” de la lista IV, y se incluyeron en lista I al reconocer uso terapéutico. CBD aún sigue sin mencionarse en ningún convenio de drogas de Naciones Unidas. Se intentó por última vez en diciembre de 2020.

NORMATIVA NACIONAL

- **Noviembre 2020: Nueva reglamentación de la ley Nacional 27350: Decreto 883.** Esta nueva regulación permite el autocultivo, amplía el uso de cannabis más allá de la epilepsia refractaria, fomenta la investigación y autoriza la producción pública y privada de aceite y de otros derivados, entre otros aspectos.

- **Marzo 2021: Resolución 800 del Ministerio de Salud de la Nación-** Creación del “REGISTRO DEL PROGRAMA DE CANNABIS (REPROCANN)”. Podrán inscribirse por sí o a través de un representante, y para acceder al cultivo a través una tercera persona (cultivador) o a través de una organización civil autorizada a esos efectos. Es requisito excluyente contar con indicación médica de uso de cannabis y sus derivados por parte de un/a profesional de la salud.

PRODUCTOS COMERCIALES ELABORADOS EN NUESTRO PAÍS:

- **Convupidiol** (Alef Medical Argentina SA): aprobado por ANMAT, certificado N° 59304. Solución oral de cannabidiol 100mg/ml obtenido de partes aéreas de C. sativa L. Frasco por 35ml. Vehículo: aceite de semilla de sésamo de calidad farmacéutica (USP). Indicado para el tratamiento complementario de convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet en conjunto con clobazam, para pacientes desde los dos años. EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA. Registro en libro recetario.
- **Aceite de cannabis LIF** (Laboratorio Industrial Farmacéutico): Aprobado por Ministerio Salud Provincia Santa Fe Resol 1022/2021. Cannabidiol 10% solución oral. Frasco por 30ml. Indicado para tratamiento complementario de epilepsia refractaria. Distribución a personas que ya utilizan este medicamento y son afiliados a la obra social provincial (IAPOS) o se atienden en los hospitales públicos santafesinos. <http://www.lif-santafe.com.ar/secciones/5/medicamentos.html>

Bibliografía:

- Brown J, Rivera K, Crespo L y col. Natural and Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Uses, Adverse Drug Events, and Drug Interactions. The Journal of Clinical Pharmacology. 2021; 61(S2): S37–S52
- Cannabis medicinal. Actualización integral. Federación Farmacéutica de la República Argentina (FEFARA). Mayo 2021.
- ElSohly M, Gul W. Constituents of Cannabis Sativa. En: Handbook of Cannabis. Editado por Roger Pertwee. Oxford Scholarship. On line. 2015. DOI:10.1093/acprof:oso/9780199662685.001.0001. Recuperado de: <https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780199662685.001.0001/acprof-9780199662685-chapter-1>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Medical use of cannabis and cannabinoids. Questions and answers for policymaking. EMCDDA: European Union, Luxembourg. 2018..
- Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. Deutsches Arzteblatt international 2012;109(29-30), 495–501. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0495>
- Health Canada. Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. Information for Health Care Professionals. Ottawa.2018.
- Lucas C, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. British Journal Clinical Pharmacology. 2018; 84: 2477–2482.
- MacCallum C A, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. European Journal Internal Medicine. 2018; 49: 12–19.