

USO MEDICINAL DEL CANNABIS

En los últimos años se ha incrementado el uso con fines terapéuticos de los **extractos basados en cannabis**. Sin embargo, el **cannabis** no se ajusta al paradigma convencional de diseño, desarrollo y evaluación de medicamentos; más aún, su uso ha sido promovido por pacientes y familiares en lugar de médicos o investigadores científicos.

La planta ***Cannabis sativa***, conocida como **marihuana**, contiene más de 400 sustancias, cerca de 100 son compuestos terpenofenólicos como los fitocannabinoides.

Los cannabinoides más conocidos por sus propiedades terapéuticas son **cannabidiol (CBD)** y **tetrahidrocannabinol (THC)**. El THC tiene alto potencial psicogénico, mientras que CBD podría tener actividad analgésica, anticonvulsivante, antioxidante y reducir los efectos adversos del THC.

Los **extractos medicinales basados en cannabis** pueden mejorar los síntomas neurogénicos que no responden a tratamientos estándar, son usados para disminuir las náuseas y vómitos durante la quimioterapia, para aumentar el apetito en pacientes con VIH/SIDA, para tratar el dolor crónico y los espasmos musculares en esclerosis múltiple. Cada vez más estudios en relación a sus propiedades farmacológicas muestran resultados en diferentes patologías.

Para aquellos pacientes que padecen **epilepsia refractaria** en los que se considere oportuno el tratamiento con cannabis, en la Argentina existe la posibilidad de solicitar ante ANMAT el ingreso al país de un extracto de marihuana producido en Colorado (EEUU), bajo la figura del tratamiento compasivo.

El extracto de marihuana que se importa surge de la cruce de dos especies de cannabis, *Cannabis sativa* y *Cannabis indica*, logrando una cepa de plantas con altos niveles de CBD y bajos niveles de THC (menos de 0,3%). La creación de esta nueva variedad permite realizar tratamientos con CBD evitando los efectos psicogénicos del THC.

Diversos cannabinoides sintéticos (nabilona, dronabinol, ácido julémico, nabiximol, levonantradol) han sido aprobados en diferentes países como Alemania, España, Dinamarca, Canadá y Nueva Zelanda (ej: Sativex®, Cesamet®), pero ninguno de ellos tiene actividad antiepiléptica.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con epilepsia tienen una forma resistente a los medicamentos, lo cual se asocia a severa morbilidad y aumento de la mortalidad. Desde 1986 se han realizado tratamientos con cannabidiol en pacientes con **epilepsias resistentes a tratamientos tradicionales**, de los cuales se han extraído los datos referidos a efectividad y seguridad de este principio activo. La **información respecto a la eficacia clínica de la marihuana o de los extractos medicinales de cannabis** con predominio de CBD se obtiene de estudios generalmente limitados, encuestas o reportes de casos. A continuación se presenta un resumen de las publicaciones de esos estudios:

- En **2014 una revisión Cochrane** incluyó 4 ensayos clínicos primarios para examinar la **eficacia de la marihuana medicinal en el control de las convulsiones**. Dos de los estudios

mostraron un efecto parcial con CBD (3 de 9 pacientes en un estudio y 7 de 16 pacientes en el otro), y los restantes estudios no mostraron efectos significativos. Los 4 estudios tenían limitaciones importantes (reducido número de pacientes, aleatorización insuficiente, datos incompletos). (Gloss 2014)

- El Departamento de Neurología Pediátrica del Hospital de Niños de Colorado revisó **75 casos de pacientes tratados con extractos de cannabinoides administrados en forma oral**, diariamente, en epilepsia refractaria a tratamientos convencionales y ha realizado entrevistas a los padres. En el 33% de los pacientes se reportó una mejora superior al 50% en el control de las convulsiones, sin embargo no se observaron grandes diferencias en el 57% de los pacientes. Sumado al efecto anticonvulsivante se reportaron mejoras en el comportamiento y estado de alerta (33%), lenguaje (10%) y destrezas motoras (10%). Los efectos adversos más comunes fueron aumento en convulsiones, fatiga y somnolencia. Los pacientes usaron **extractos** sólo con CBD (52 pacientes, 35% fueron respondedores), CBD más otro cannabinoide (8 pacientes, 63% respondieron), THC solo (5 pacientes, ninguno respondió), otras mezclas (10 pacientes). (Press 2015)
- **Estudio retrospectivo realizado en 5 clínicas de epilepsia en Israel**, con niños y adolescentes con epilepsia refractaria bajo tratamiento con **aceite de cannabis, enriquecido con cannabidiol** (la fórmula contenía CBD y THC en una proporción 20:1, disueltos en aceite de oliva). Incluyó 74 pacientes, con un mínimo de 3 meses de tratamiento. La dosis de CBD fue de 1 a 20 mg/kg/día. El 89% de los niños reportó disminución en la frecuencia de convulsiones (de ellos 13 reportaron una disminución entre 75 y 100%). También se observó mejoría en comportamiento, estado de alerta, lenguaje y comunicación. Los efectos adversos observados fueron somnolencia, fatiga, problemas gastrointestinales e irritabilidad, 5 pacientes agravaron sus convulsiones por lo cual se debió retirar el CBD. (Tzadok 2016).

Si bien existe evidencia que relaciona el uso de CBD con una disminución de crisis epilépticas, los datos se obtienen de estudios pequeños, con importantes fallas metodológicas y de reportes de casos. Los propios autores de estos estudios enfatizan la necesidad de desarrollar ensayos clínicos controlados, randomizados, a doble ciego, con mayor tiempo de seguimiento para analizar el rol del CBD en el control de las convulsiones y que determinen la composición exacta de productos utilizados y dosis que deben emplearse.

En respuesta a lo anterior, entre 2014 y 2015 se realizó en **11 centros de epilepsia de Estados Unidos**, un estudio multicéntrico prospectivo, utilizando **Epidiolex®**, un extracto de cannabidiol de composición constante, 100mg de CBD por ml, en una solución de aceite de sésamo, con 99% de pureza, elaborado por GW Pharmaceuticals (Londres- Reino Unido). El estudio buscó determinar **eficacia, seguridad y tolerancia del compuesto en niños y adultos jóvenes con epilepsia refractaria**.

Una vez que los pacientes fueron incluidos en el estudio, ingresaron en un período inicial de 4 semanas “pre-cannabidiol”, durante las cuales se observaron y registraron las convulsiones diarias. Luego de este periodo los pacientes recibieron Epidiolex® por vía oral o sonda gástrica, en dosis de 2 a 5 mg/kg/ día de **cannabidiol**, hasta un máximo de 25 mg/kg ó 50 mg/kg/día (dependiendo del lugar de estudio), sumado a su régimen habitual de medicamentos antiepilépticos. Del grupo de

pacientes en los que se evaluó eficacia (137 pacientes que usaron Epidiolex® durante más de 3 meses) se determinó la reducción promedio mensual de todos los tipos de convulsiones: 51 (37%) de los pacientes tuvieron una reducción de 50% o más, 30 (22%) pacientes tuvieron una respuesta del 70% o más y 11 (8%) tuvieron una respuesta del 90% ó más. Se observó una reducción en la media mensual de convulsiones del 36%. En el estudio de seguridad y tolerancia participaron 162 pacientes, de ellos 128 reportaron efectos adversos; efectos adversos leves: somnolencia (25%), disminución de apetito (19%), diarrea (19%), fatiga (13%) y convulsiones (11%); 5 de los pacientes abandonaron el tratamiento por los efectos adversos; y el 30% tuvo efectos adversos serios (incluyendo una muerte, y el denominado “estado epiléptico”). (Devinsky 2016)

Si bien el estudio citado es técnicamente aceptable como evidencia científica por haberse realizado en un pool apropiado de pacientes, con una dosificación y composición exacta y a doble ciego, se refiere a un derivado sintético que contiene sólo un cannabinoide (cannabidiol), por lo que los resultados no serían aplicables a aquellos pacientes que utilizan extractos, ya sea autorizados por la autoridad competente o elaborados artesanalmente.

Respecto a su **indicación para tratamiento de otros problemas de salud**, en el año 2015 se realizó una **revisión sistemática para evaluar beneficios y efectos adversos de cannabinoides**. Se incluyeron ensayos clínicos que usaron cannabinoides para las siguientes indicaciones: náuseas y vómitos debidos a quimioterapia, estimulación del apetito en pacientes con VIH-SIDA, dolor crónico, espasticidad debido a esclerosis múltiple o paraplejia, depresión, desorden de ansiedad, desorden del sueño, psicosis, glaucoma o síndrome de Tourette. **Se incluyeron 79 ensayos con 6.462 participantes**. La mayoría de los estudios mostraba mejora en los síntomas, pero la asociación con cannabinoides no tenía significado estadístico en muchos de ellos. Comparado con placebo, los cannabinoides fueron asociados a un mayor número promedio de pacientes con una respuesta completa a náuseas y vómitos (47 versus 20%, 3 estudios); reducción del dolor (37 versus 31%, 8 estudios); una importante reducción del dolor con la escala 1-10 (6 ensayos); reducción en la escala de espasticidad de Ashworth (5 estudios). Se observaron efectos adversos, algunos serios, mareos, náuseas, fatiga, somnolencia, euforia, desorientación, confusión y alucinaciones. (Whiting 2015)

Bibliografía:

- Citti C y col. Medicinal cannabis: Principal cannabinoids concentration and their stability evaluated by a high performance liquid chromatography coupled to diode array and quadrupole time of flight mass spectrometry method. J Pharm and Biomed Analysis. 2016; 128:201–209.
- Kalkach-Aparicio M y col. The use of cannabis as an antiepileptic treatment in Mexico: A review, bioethical analysis, discussion and position of the Hospital General de México Epilepsy Clinic. Rev Med Hosp Gen Méx. 2016;79(2):68-78.
- Rosenberg E y col. Cannabinoids and Epilepsy. Neurotherapeutics. 2015 Oct; 12(4): 747–768.
- Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2014;3.
- Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. Epilepsy Behav. 2015;45:49-52.
- Devinsky O y col. 2016: Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. The Lancet Neurology. 2016;15(3) 270-278.
- Tzadok M y col. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. Seizure. 2016;35:41-44.
- Whiting PF y col. Cannabinoids for Medical Use: a Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2015;313(24):2456-2473.