

USO DE CANNABINOIDES CON FINES TERAPÉUTICOS

CONTEXTO

En los últimos años se ha generado en la sociedad una gran expectativa acerca de la posible utilidad terapéutica de ciertos compuestos derivados del cannabis. No obstante, resulta necesario analizar desde una perspectiva científica, los datos clínicos existentes y desarrollar nuevos estudios que permitan obtener evidencias acerca de los beneficios y la seguridad de la utilización terapéutica del cannabis o sus derivados sintéticos.

GENERALIDADES

El término **cannabinoides** hace referencia a todas aquellas sustancias químicas, independientemente de su origen o estructura, que se unen a los receptores cannabinoides del organismo y que tienen efectos similares a los producidos por la planta *Cannabis sativa* L. Estas sustancias se pueden clasificar en:

Fitocannabinoides: clase de compuestos caracterizados por 21 átomos de carbono que aparecen únicamente en la naturaleza en la planta de cannabis.

Endocannabinoides: ligandos endógenos naturales, producidos por los organismos animales y humanos, que se unen a los receptores cannabinoides.

Cannabinoides sintéticos: sustancias similares o completamente distintas estructuralmente a los fitocannabinoides y los endocannabinoides, pero a diferencia de ellos, son totalmente sintéticos.

Sistema cannabinoide endógeno

El descubrimiento del **sistema cannabinoide endógeno** (SCE), a partir de 1960, hizo resurgir el interés por los cannabinoides.

Este sistema está constituido por 3 elementos fundamentales:

1. ligandos endógenos (endocannabinoides)
2. receptores específicos de membrana para estos sistemas moleculares (CB₁ y CB₂)
3. un sistema de terminación de la respuesta biológica, inducida por la activación que los ligandos endógenos generan sobre sus receptores

Entre los **ligandos endógenos** se reconocen: anandamida, 2-araquidonilglicerol y araquidil-2-gliceril éter (derivados del ácido araquidónico).

Los cannabinoides ejercen sus efectos farmacológicos mediante la activación de los **receptores específicos de membrana**: CB₁ y CB₂. Ambos pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G. Los principales mecanismos intracelulares en los que están implicados los receptores CB₁ incluyen la inhibición de la adenilato ciclasa, la regulación de diferentes canales iónicos (Ca²⁺ y K⁺)¹ y la activación de la vía de las MAP quinasas². El receptor CB₂ también conduce a una inhibición de la adenilato ciclasa y activación de la vía de las MAP quinasas pero a diferencia de los CB₁, no es capaz de modificar las corrientes de los canales de Ca²⁺ y K⁺.

¹ El efecto combinado sobre ambos tipos de canales sería la base de la inhibición que los cannabinoides ejercen en la liberación de neurotransmisores.

² Vía involucrada en la regulación de fenómenos de proliferación y diferenciación.

Los *receptores CB1* se encuentran distribuidos principalmente en el sistema nervioso central: ganglios de la base, capa molecular del cerebelo y ciertas partes del hipocampo. La activación de este tipo de receptores modula la liberación de numerosos neurotransmisores.

Los *receptores CB2* se encuentran distribuidos en: bazo, amígdalas y distintas células del sistema inmune.

La activación de los receptores CB1 por parte de los agonistas cannabinoides produce efectos cognitivos y psicológicos, antieméticos y analgésicos, aunque en alguno de ellos no puede descartarse la participación de CB2. En cambio, el rol de los receptores CB2 es fundamental en otras acciones cannabimiméticas, como es el caso de los efectos inmunomoduladores y antiproliferativos.

El **sistema de terminación** está compuesto por 2 elementos cuyo funcionamiento coordinado es el responsable de la inactivación fisiológica de los cannabinoides: el *mecanismo de recaptación* mediado por un transportador (ANT) específico y selectivo localizado tanto en neuronas como en glía el cual se encarga de capturar los endocannabinoides liberados al medio extracelular y transportarlos al interior citoplasmático, seguido de un proceso de *hidrólisis enzimática intracelular* catalizado por la enzima amido-hidrolasa de los ácidos grasos o FAAH.

La **función fisiológica primaria del SCE** se observa en la modulación de la actividad neuronal así como en la regulación del apetito. Se considera que los endocannabinoides actúan como mediadores en el proceso de DSI (*depolarization-induced suppression of inhibition*). Este proceso posibilita y favorece los mecanismos de aprendizaje y memoria. Además refuerza la función del ANT en la regulación del funcionamiento del SCE, ya que la síntesis tónica de endocannabinoides debe estar equilibrada por la recaptación, que mantiene la concentración extracelular de endocannabinoides en los niveles fisiológicos adecuados en cada momento.

El estímulo de los receptores cannabinoides puede dar lugar a las siguientes respuestas:

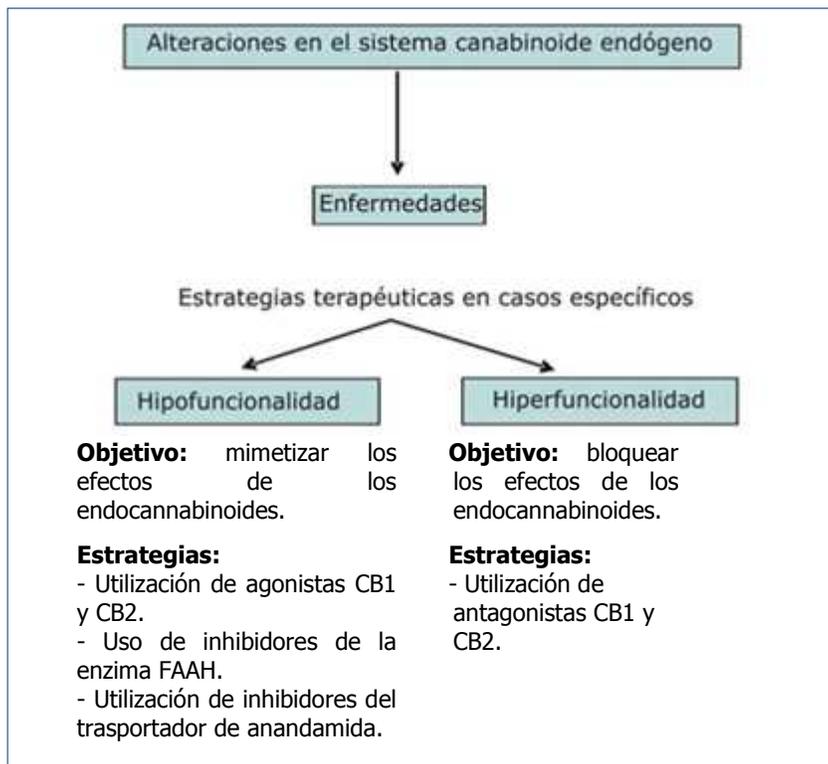
- Sensación de euforia, relajación y sedación.
- Alteración de la percepción temporal (sobreestimación del tiempo transcurrido) y de la memoria reciente.
- Actividad analgésica y antiinflamatoria.
- Actividad orexígena y antiemética.
- Acciones sobre el tono muscular y la coordinación motora (ataxia, debilidad muscular).
- Disminución de la presión intraocular.
- Hipotermia.
- Acciones sobre el aparato respiratorio (broncodilatación).
- Efectos cardiovasculares (hipotensión y taquicardia).
- Efectos neuroendócrinos (disminución de la liberación de distintas hormonas sexuales e incremento en la liberación de hormonas relacionadas con la respuesta al estrés).
- Efectos inmunomoduladores (inmunoestimulación a dosis bajas e inmunosupresión a dosis altas).
- Efectos antiproliferativos.

IMPLICANCIAS TERAPÉUTICAS

De acuerdo con las consideraciones del apartado anterior, los efectos producidos por los cannabinoides podrían estar relacionados con alguna disfunción patológica (demencia, alteraciones de la memoria, funciones motoras o apetito) ya sea por hipo o hiperfunción del SCE. Por ello, dentro de las posibles dianas terapéuticas a considerar ante un caso de disfunción del SCE existen 2 posibles estrategias en función de que la alteración esté ocasionada por una hipofuncionalidad o una hiperfuncionalidad de éste (Fig. N° 1). Así, el desarrollo de los compuestos antagonistas constituye el objetivo fundamental para el tratamiento de afecciones ocasionadas por hiperfunción del SCE mientras que la obtención de nuevos agentes farmacológicos capaces de inhibir selectivamente tanto la enzima FAAH como el transportador de anandamida resulta de especial importancia en el caso de la existencia de una hipofuncionalidad en dicho sistema. En particular, con respecto al transportador de anandamida, es importante la obtención de

compuestos capaces de impedir su proceso de recaptación y degradación, que aumenten los niveles endógenos de anandamida y una respuesta más favorable y con un menor número de efectos secundarios indeseables asociados con la activación directa de los receptores mediante la administración de fármacos agonistas.

Figura N° 1: Estrategias para el tratamiento de disfunciones del Sistema Cannabinoide Endógeno



Fuente: Tacoronte Morales J. y col. Cannabinoides: análogos y perspectivas terapéuticas II. Rev Cubana Farm v.42 n.3 Ciudad de la Habana sep.-dic. 2008

La amplia variación de acciones biológicas asociadas al SCE justificaría el desarrollo de compuestos farmacológicamente activos sobre estos receptores (fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos), que pueden ser útiles en el tratamiento de diversas patologías.

***Cannabis sativa* L**

La utilización terapéutica del cannabis tiene como objetivo el uso de los diferentes componentes de la planta y no a ésta como tal.

Cannabis sativa es una planta herbácea perteneciente a la familia de las cannabináceas, conocida con el nombre de marihuana. Se han aislado e identificado cerca de 400 compuestos naturales provenientes del metabolismo de esta planta; entre ellos, unos 60 presentan una estructura química de tipo cannabinoide (fitocannabinoides), los cuales son farmacológicamente activos.

Los dos principales fitocannabinoides son:

- delta-9-tetrahidrocannabinol (THC): constituyente psicoactivo más importante de esta planta. Tiene efecto analgésico, antiespasmódico, antitemblor, antiinflamatorio, estimulante del apetito y propiedades antieméticas.
- cannabidiol (CBD): presenta interés creciente con respecto a su potencial terapéutico. Tiene propiedades antiinflamatorias, anticonvulsivante, antipsicótica, antioxidante, efectos neuroprotectores e

inmunomoduladores. Su presencia en el cannabis puede aliviar algunos de los potenciales efectos secundarios no deseados de THC.

Se postula que los efectos terapéuticos beneficiosos del cannabis resultan de la interacción de los diferentes cannabinoides. Además se cree que otros componentes de la planta también pueden desempeñar un papel útil.

Compuestos sintéticos

En los últimos años se ha sintetizado un gran número de nuevos compuestos que son capaces de activar al SCE, y han sido aprobados en diferentes países como Alemania, España, Dinamarca, Canadá y Nueva Zelanda, pero ninguno de ellos tiene actividad antiepiléptica. Entre ellos:

- nabilona (análogo sintético del THC) Cesamet[®];
- dronabinol (preparación oral sintética a base de delta-9-THC) Marinol[®];
- ácido ajulémico (compuesto sintético derivado del metabolito 11-carboxi-THC);
- nabiximols (combinación de THC y CBD) Sativex[®];
- levonantradol (cannabinoides sintético análogo del dronabinol).

APLICACIONES CON FINES FARMACOLÓGICOS

Los cannabinoides han sido aplicados fundamentalmente en las siguientes condiciones clínicas³: dolor crónico, náuseas y vómitos debido a quimioterapia, estimulación del apetito en infección HIV/SIDA, espasticidad debido a esclerosis múltiple o paraplejía, síndrome de Tourette y epilepsia refractaria a los tratamientos convencionales. Asimismo, han sido estudiados para otras entidades clínicas tales como glaucoma, depresión, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño y psicosis.

Desde el punto de vista farmacológico la aplicabilidad de una sustancia a la salud humana, requiere considerar y establecer no sólo las características del efecto de la sustancia, sino las relaciones en cuanto a las distintas concentraciones de la misma y los efectos que produce (tanto beneficiosos como perjudiciales, lo que dará el perfil de seguridad), la vía de administración, las interacciones con otras sustancias. Estos conceptos se engloban en dos criterios básicos que deben cumplir los medicamentos para su aprobación: la **eficacia** (efecto de la sustancia) y la **seguridad** (relación beneficios/riesgos). Finalmente, estos parámetros deben mantenerse de manera constantes a lo largo del proceso de producción del medicamento, lo que da lugar al criterio de **calidad**.

SITUACIÓN EN EL PAÍS Y EN LA PROVINCIA DE SANTA FE ACERCA DEL ACCESO A LOS PRODUCTOS CONTENIENDO ACEITE DE CANNABIS

La *ANMAT* comunicó que ha recibido una gran cantidad de consultas y solicitudes para el ingreso al país, por la vía del Acceso de Excepción⁴, de productos farmacéuticos conteniendo aceite de cannabis para el tratamiento de las más diversas patologías. Por ese motivo, informó que, de acuerdo a las conclusiones de la revisión sistemática realizada, **solamente se autorizará el ingreso al país, por la vía mencionada, a las solicitudes destinadas al tratamiento de la epilepsia refractaria de los**

³ La activación de los receptores CB da lugar a múltiples efectos (dependiendo del tipo de célula, la dosis y la patología), entre los que se encuentran: euforia, ansiedad, sequedad de boca, relajación muscular, apetito y reducción del dolor.

⁴ Mediante el acceso por vía de Excepción (Disposición 10401/2016) se permite comprar en el exterior e importar al país, sin arancel, sustancias de uso terapéutico que no se producen o no están disponibles en nuestro país. Para eso, se necesitan una indicación médica y la constancia de que el paciente no responde a las terapias existentes, entre otros requisitos sobre la utilidad del producto a importar y sus principios activos. La solicitud se presenta en la oficina del Servicio de Comercio Exterior ubicada en el edificio del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME). Más información en: http://www.anmat.gov.ar/tramites_comunidad_med_com.asp

niños y adultos jóvenes. La decisión se motiva en que la patología mencionada es la única en la cual los estudios existentes permiten suponer una utilidad terapéutica real. Para esta gravísima condición, de difícil tratamiento y frecuentes efectos adversos derivados de la medicación, la evidencia científica, aunque débil, permite considerarla como una alternativa adyuvante válida.

Un informe ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria de ANMAT, referido al uso terapéutico de cannabinoides reconoce que persisten aún dificultades para poder determinar la composición exacta de los productos y las dosis a utilizar; sin embargo, ciertos estudios alientan la posibilidad terapéutica efectiva para algunos pacientes con esta gravísima condición, de difícil tratamiento y efectos adversos frecuentes derivados de la medicación.

El *Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe* realizó una propuesta de acceso y seguimiento del uso terapéutico con derivados del cannabis "a fin de dar un enfoque de accesibilidad al tratamiento de pacientes afectados con síndromes complejos, dentro de un adecuado marco de regulación sanitaria nacional; teniendo en cuenta la responsabilidad en la práctica médica, los principios de seguridad, eficacia y calidad farmacéutica y los criterios de bioética de la investigación de principios farmacéuticos aplicados a la salud humana".

Dicha propuesta menciona en la definición de la sustancia avalada para uso clínico a: "Charlotte's Web[®] Everyday Advanced 5000 (aceite de cannabis)", en el marco de la disposición ANMAT y en función del contenido de CBD del mismo, como preparado de utilización en casos de niños o adultos jóvenes con síndromes de epilepsia refractaria a tratamientos convencionales, dentro de criterios estrictos de prescripción, utilización y seguimiento.

Asimismo, el Ministerio de Salud informó que realizará una evaluación permanente en cuanto a la evidencia científica que se genere sobre estas sustancias en función de otras aplicaciones terapéuticas, así como las novedades en cuanto al marco regulatorio de aplicación.

La legislatura de la Provincia de Santa Fe, el 30 de noviembre del corriente año, sancionó con fuerza de Ley: "INCORPORACIÓN DE MEDICAMENTOS A BASE DE CANNABIS EN FORMULARIO TERAPÉUTICO PROVINCIAL LEY 9524/84".

Bibliografía

- ANMAT. Informe ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria. Usos terapéuticos de los cannabinoides. 08/06/2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/ets/ETS_Cannabinoides.pdf
- ANMAT. Ingreso al país de aceite de cannabis por vía de excepción. 07/10/2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Aceite_Cannabis_para_Uso_Compasivo.pdf
- Cámara de Senadores de la Provincia de Santa Fe. Ley "Incorporación de medicamentos a base de cannabis en Formulario Terapéutico Provincial Ley 9524/84". 30/11/2016.
- Informe sobre derivados del cannabis para uso medicinal. Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe. 2016.
- Tacoronte Morales J. y col. Canabinoides: análogos y perspectivas terapéuticas II. Rev Cubana Farm v.42 n.3 Ciudad de la Habana sep.-dic. 2008. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152008000300011
- Uso medicinal del cannabis. Boletín Informativo. Centro de Información de Medicamentos. Área Farmacia Asistencial. Servicio de Farmacia Hospital Centenario. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario. Año: 34 - Nº: 225. Septiembre - Octubre 2016.