

INFORME: USO TERAPEUTICO DE CANNABIS

Consulta: ¿Cuáles son los usos medicinales del cannabis?

Destinatario: Dr. Daniel Miranda

Respuesta:

En los últimos años, varias jurisdicciones han revisado su política de regulación hacia el uso médico y recreativo del cannabis ⁽¹⁻³⁾, lo que además ha despertado el interés en la práctica clínica y la investigación ⁽⁴⁾, incluso se ha banalizado su uso proponiéndolo como la panacea para “el tratamiento y cura” de numerosas patologías basado en la falsa creencia de que por ser un producto natural es “bueno y sin efectos nocivos”.

Estructuraremos el presente informe a partir de la descripción de conceptos básicos sobre el sistema cannabinoide y su farmacología para luego pasar a los usos terapéuticos.

Cannabis: La planta de Cannabis pertenece a la familia de las Cannabaceae; y comprende tres especies: Cannabis indica Lam., Cannabis sativa L. y Cannabis ruderalis Janisch; contiene una mezcla compleja de sustancias químicas (alrededor de 120 compuestos terpeno-fenólicos) farmacológicamente activos que se denominan **fitocannabinoides o cannabinoides**.

Existen al menos 3 tipos de cannabinoides, según su origen:

- Fitocannabinoides: Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinol, cannabigerol y Δ 9-tetrahidrocannabivarina.
- Endocannabinoides: los poseen todos los animales y son endógenos: anandamida, 2-araquidonil-glicerol, éter del 2-araquidonilglicerol o noladina, virodamina; entre otros.
- Cannabinoides sintéticos: dronabinol, nabilona, ácido ajulémico y levonantradol.⁽⁵⁾

Farmacología: Los cannabinoides ejercen sus efectos farmacológicos y fisiológicos mediante la interacción con receptores específicos de membrana: CB1 y CB2, perteneciente a la familia de receptores acoplados a proteína G, es decir, con actividad metabotrópica intracelular.

Los **receptores CB1** se localizan principalmente en el sistema nervioso central: con alta densidad en ganglios de la base, cerebelo, hipocampo y vías aferentes primarias dorsales de la medula espinal y también está presente en tejidos periféricos como corazón, testículo, próstata, tejido vascular y sistema inmune; modula la liberación de numerosos neurotransmisores y media la mayoría de los efectos psicoactivos del THC. La activación de este tipo de receptores disminuye la actividad de la adenilato ciclasa, lo que lleva a una disminución de la concentración intracelular de cAMP como segundo mensajero; también aumenta la concentración de proteína quinasa activada por mitógenos (MAP quinasa) que regula las funciones celulares, incluida la proliferación, la expresión génica, la diferenciación, la mitosis, la supervivencia celular y la apoptosis.

Los **receptores CB2** predominan en la periferia, se encuentran distribuidos en bazo, células del sistema inmune y hematopoyéticas. Este tipo de receptor se vincula principalmente con los efectos en la inflamación e inmunomoduladores de los cannabinoides, como así también en la

neuromodulación. Al igual que los CB1, inhiben la actividad de la adenililciclase, lo que lleva a una disminución de la concentración intracelular de cAMP del segundo mensajero; además están involucrados en la vía MAPK-ERK, una vía de transducción de señales compleja y altamente conservada, que desempeña un papel crítico en la regulación de una serie de procesos celulares importantes tanto en tejidos maduros como en desarrollo, como la migración celular, la neuroplasticidad y la formación de memoria a largo plazo. Hay variantes de CB2 que se asocian con necroinflamación hepática en pacientes con hepatitis crónica con coinfección VIH/VHC y puede estar implicado en procesos patológicos de algunos trastornos neurodegenerativos. Algunos estudios mostraron que CB2 en las neuronas dopaminérgicas podría suprimir los comportamientos psicomotores, la ansiedad, la depresión y la sensación de dolor ⁽⁵⁻⁸⁾.

Los cannabinoides pueden: activar receptores vaniloides transitorios tipo 1 (TRPV1) y tipo 2 (TRPV2), bloquear receptores serotoninérgicos 5-HT₃ y activar receptores 5-HT_{1A}; además producen modulación alostérica de receptores μ y δ opioides e interactúan con receptores nucleares activados por el proliferador de peroxisomas gama (PPAR γ) ⁽⁸⁻¹¹⁾.

Los efectos farmacológicos que se pueden observar por la estimulación de los receptores cannabinoides por los fitocannabinoides son:

- Modificaciones del estado de ánimo (euforia, disforia), ansiedad, sedación y relajación.
- Aumento de las percepciones visuales, auditivas y táctiles, alteraciones de la percepción temporal (sobreestimación del tiempo transcurrido) y de la memoria reciente.
- Acciones sobre el tono muscular (ataxia, debilidad muscular) y disminución de la coordinación motora.
- Actividad orexígena y antiemética.
- Hipotermia.
- Actividad analgésica y antiinflamatoria.
- Disminución de la presión intraocular.
- Efectos gastrointestinales: Sequedad de boca y disminución de la motilidad intestinal.
- Broncodilatación.
- Efectos cardiovasculares (hipotensión y taquicardia).
- Efectos neuroendocrinos (disminución en la liberación de distintas hormonas sexuales, e incrementos en la liberación de hormonas relacionadas con la respuesta al estrés).
- Efectos inmunomoduladores (inmunoestimulación a dosis bajas e inmunosupresión a dosis altas).
- Efectos antiproliferativos ^(12,13)

Las propiedades clínicamente probadas del THC destacan la supresión de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, la estimulación del apetito y la inhibición del dolor y la espasticidad. Existen evidencias preclínicas que sugieren potenciales efectos neuroprotectores, antiinflamatorios y antitumorales ⁽¹³⁾-, pero los efectos psicoactivos, el potencial adictivo y las alteraciones de la función cognitiva y sensorial, hacen poco viable la utilidad terapéutica del THC ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

El CBD ha mostrado posibles efectos ansiolíticos, marcados efectos anticonvulsivantes y una acciones coadyuvantes de la terapia antipsicótica en pacientes esquizofrénicos; además de posibles propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antieméticas, antitumorales y neuroprotectoras ^(8,8,11,17-21).

Existen entre 300 y 400 ensayos clínicos en marcha con cannabinoides en diferentes patologías, los cuales será necesario analizar la evidencia en un pronto futuro; sin embargo, es posible detallar a abril 2022 en la tabla 2:

TABLE 2 Summary of CBD's clinical studies

Disease	Study design	Study sample	Treatment schedule	Primary findings
Psychotic				
	Double-blind, placebo, controlled study	Subjects with schizophrenia <i>N</i> = 28	CBD or placebo 300 mg, 600 mg/day	No improvements on selective attention were observed with either dose of CBD
	Randomized, placebo-controlled, parallel group, fixed-dose study	Subjects with chronic schizophrenia <i>N</i> = 41	CBD or placebo 600 mg/day in addition to regular antipsychotic treatment	Patient augmented with CBD showed no improvement in positive, negative and cognitive symptoms of schizophrenia
	Double-blind, randomized, parallel-group, controlled study	Subjects with schizophrenia and schizophreniform psychosis <i>N</i> = 42	CBD 800 mg/day or 800 mg amisulpride/day	CBD was as effective as the amisulpride in treating the symptoms of psychosis. CBD had no effect on negative symptoms
	Randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group study	Subjects with schizophrenia <i>N</i> = 88	CBD or placebo 1000 mg/day in addition to regular antipsychotic treatment, administered orally for 6 weeks	Patients augmented with CBD showed improvement in positive and no improvements in negative and cognitive symptoms of schizophrenia
	Explorative, double-blind, active-controlled, randomized, parallel-group trial	Subjects with schizophrenia or schizophreniform psychosis <i>N</i> = 42	CBD 800 mg/day	CBD improves neurocognitive functioning with comparable efficacy in younger and acutely ill schizophrenia patients
Anxiety				
	Randomized, double-blind, placebo controlled, crossover study	Subjects with SAD <i>N</i> = 10	CBD or placebo 400 mg	Decreases in state anxiety in the CBD group
	Double-blind, placebo-controlled study	Healthy volunteers <i>N</i> = 10	CBD 300 mg or placebo	CBD decreases anxiety after SPS test
	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Never-treated patients with SAD <i>N</i> = 24, health control <i>N</i> = 12	CBD 600 mg or placebo	CBD reduces anxiety in SPS test
	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Healthy subjects <i>N</i> = 60	CBD (100, 300 and 900 mg)	Anxiety was reduced with CBD 300 mg, but not with CBD 100 and 900 mg, in the post-speech phase
	Randomized, double-blind, placebo controlled	Healthy subjects <i>N</i> = 57	CBD (150, 300 and 600 mg)	Pretreatment with 300 mg of CBD significantly reduced anxiety during the speech

TABLE 2 (Continued)

Disease	Study design	Study sample	Treatment schedule	Primary findings
	A large Retrospective case series	Primary concerns of anxiety ($n = 47$) or poor sleep ($n = 25$), total 72	CBD 25–75 mg/day	Symptoms of anxiety decreased
Epilepsy/seizures				
	Open-label interventional trial	Subjects with severe intractable, childhood-onset treatment-resistant epilepsy $N = 214$	CBD from 2 to 50 mg/kg/day	CBD might reduce seizure frequency and might have an adequate safety profile in children and young adults with highly treatment-resistant epilepsy
	Randomized, double-blind, placebo-controlled study	Subjects with the Lennox–Gastaut syndrome $N = 225$	CBD from 10 mg to 20 mg/kg/day	CBD resulted in reductions in frequency of drop seizures
	Double-blind, placebo-controlled trial	Subjects with Dravet syndrome and medication resistant seizures $N = 120$	CBD up to 20 mg/kg/day	CBD reduced convulsive-seizure frequency
	Randomized, placebo-controlled trial	Subjects with drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex $N = 225$	CBD 25 or 50 mg/kg/day	CBD significantly reduced TSC-associated seizures
	Open-label, multiple-ascending dose, Phase 1/2 study	Subjects with treatment-resistant epilepsy $N = 61$	CBD from 5 to 20 mg/kg	The pharmacokinetics (PK) results were obtained
Sleep/insomnia				
	A large retrospective case series	Primary concerns of anxiety ($n = 47$) or poor sleep ($n = 25$), total 72	CBD 25–75 mg/day	Sleep scores improved with the first month in 66.7% patients
	Case report	A 10-year-old girl with PTSD	CBD 25 mg	Steady improvement in the quality and quantity of sleep
	Double-blind, placebo-controlled, crossover study	Healthy subjects $N = 27$	CBD 300 mg	CBD does not seem to interfere with the sleep cycle of healthy volunteers
Blood pressure/vasorelaxant				
	Randomized crossover study	Healthy subjects $N = 9$	CBD 600 mg	CBD reduces resting BP and the BP increase to stress in humans
Diabetes				
	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group pilot study	Subjects with non-insulin-treated Type 2 diabetes $N = 62$	CBD 100 mg twice daily	CBD decreased resistin and increased glucose-dependent insulinotropic peptide

(22,23).

TABLE 2 (Continued)

Disease	Study design	Study sample	Treatment schedule	Primary findings
Pain relieves				
	Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study	Subjects with chronic, stable pain, poorly responsive to other modalities of control N = 34	Sublingual spray with 2.5 mg of THC, 2.5 mg CBD, or 2.5 mg THC + 2.5 mg CBD or matching placebo	Extracts with THC proved most effective in symptom control
	Prospective, single-arm cohort study	Subjects between 30 and 65 years old with chronic pain who have been on opioids for at least 1 year. N = 131	CBD-rich soft gels, 15.7 mg CBD each Two gels daily	CBD could significantly reduce opioid use and improve chronic pain and sleep quality of patients
	Multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group trial	Patients with cancer pain experienced inadequate analgesia despite chronic opioid dosing N = 177	22–32 mg/day THC and 20–30 mg/day CBD	CBD combine with THC showed a statistically significant reduction of pain NRS score
Cancer				
	Report of objective clinical responses	119 cancer patients	CBD 5 mg to 15 mg/day	Clinical responses were seen in 92% of the 119 cases
	Pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2 trial	Subjects suffering from CINV N = 16	CBD 2.5 mg and THC 2.7 mg or placebo	A higher proportion of patients in the cannabis group experienced a complete response
	Randomized, placebo-controlled, Phase 2 crossover trial	Subjects experienced CINV N = 78	CBD 2.5 mg and THC 2.5 mg or placebo	THC: CBD was active and tolerable in preventing CINV

(4,16–18,21,24–29)

Reacciones adversas de los cannabinoides: los efectos adversos citados en los ensayos clínicos evaluados en el informe ANMAT ⁽⁵⁾ son de un rango de intensidad de leve a moderada; los más frecuentemente observados: somnolencia, mareos, fatiga, boca seca, relajación muscular, dolor muscular, palpitaciones, irritación de conjuntivas y aumento del apetito; y con menor frecuencia 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.

Todos estos efectos adversos fueron registrados con preparaciones estandarizadas, por lo que tanto la gravedad como la incidencia no puede extrapolarse a lo observado con preparaciones artesanales.

Si es poderosamente importante el estudio de Meier y col. (30) sobre el consumo persistente de cannabis desde la adolescencia, se observó que las personas presentan un significativo deterioro neuropsicológico y que el deterioro del funcionamiento cognitivo fue global, en diferentes test de evaluación de la memoria, razonamiento perceptual y comprensión verbal con reducción del coeficiente intelectual. Además, sugiere que los daños neurotóxicos producidos por el Cannabis son

irreversibles, ya que la interrupción del consumo y la reeducación no reestablecieron el déficit cognitivo.

Conclusión: hasta el momento la única aplicación terapéutica de los cannabinoides en Argentina, con aval de Ministerio de Salud y evidencia rotunda, es en EPILEPSIA REFRACTARIA (síndromes de Dravet y Lennox-Gastaut) con fracaso de tratamiento convencional, con reducción de la frecuencia de las convulsiones y mejora en la calidad de vida.

Respecto a las otras aplicaciones que figuran en la Tabla 2, como puede observarse, es necesario evidencia mas contundente y robusta que permita certezas en el uso de los mencionados cannabinoides y las dosis, como también la estandarización y fabricación de los preparados farmacéuticos según normas nacionales e internacionales que regulan la fabricación de medicamentos.

Así mismo es necesario implementar de forma urgente un sistema de farmacovigilancia intensiva que permita un seguimiento a largo plazo de los posibles efectos adversos que pudiera aparecer con el uso crónico de estos productos, sobre todo por los posibles efectos neuropsiquiátricos que podrían desarrollarse y del cual todavía no se sabe con certeza el real funcionamiento del sistema cannabinoide en el Sistema Nervioso Central.

La información puesta a su disposición por el CIME-UMAZA tiene por objeto promover el uso racional del medicamento, productos fitoterápicos, suplementos nutricionales y otros productos farmacéuticos. Los artículos, informes y notas publicados por el CIME-UMAZA no pueden ser usados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita previa y expresa por parte de la UMAZA.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Pagano C, Navarra G, Coppola L, Avilia G, Bifulco M, Laezza C. Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. Int J Mol Sci. 19 de marzo de 2022;23(6):3344.
2. Spanagel R, Bilbao A. Approved cannabinoids for medical purposes - Comparative systematic review and meta-analysis for sleep and appetite. Neuropharmacology. 15 de septiembre de 2021;196:108680.
3. Bourque J, Potvin S. Cannabis and Cognitive Functioning: From Acute to Residual Effects, From Randomized Controlled Trials to Prospective Designs. Front Psychiatry. 10 de junio de 2021;12:596601.
4. Porter B, Marie BS, Milavetz G, Herr K. Cannabidiol (CBD) Use by Older Adults for Acute and Chronic Pain. J Gerontol Nurs. julio de 2021;47(7):6-15.
5. ETS_Cannabinoides.pdf [Internet]. [citado 29 de junio de 2022]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/ets/ETS_Cannabinoides.pdf
6. CNR1 Membrane Protein Introduction - Creative Biolabs [Internet]. [citado 28 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.creative-biolabs.com/cnr1-membrane-protein-introduction.html>
7. Introducción a la proteína de membrana CNR2 - Creative Biolabs [Internet]. [citado 28 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.creative-biolabs.com/cnr2-membrane-protein-introduction.html>

8. Bertoto ME. Uso terapéutico de Cannabis en Argentina y su marco regulatorio. CIME-FCQ-UNC; 2018.
9. Urits I, Gress K, Charipova K, Habib K, Lee D, Lee C, et al. Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* septiembre de 2020;34(3):463-77.
10. Li J, Carvajal R, Bruner L, Kaminski NE. The current understanding of the benefits, safety, and regulation of cannabidiol in consumer products. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* noviembre de 2021;157:112600.
11. Polini B, Cervetto C, Carpi S, Pelassa S, Gado F, Ferrisi R, et al. Positive Allosteric Modulation of CB1 and CB2 Cannabinoid Receptors Enhances the Neuroprotective Activity of a Dual CB1R/CB2R Orthosteric Agonist. *Life.* 8 de diciembre de 2020;10(12):333.
12. Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. *Physiol Rev.* octubre de 2016;96(4):1593-659.
13. Peng J, Fan M, An C, Ni F, Huang W, Luo J. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* abril de 2022;130(4):439-56.
14. Kirkland AE, Fadus MC, Gruber SA, Gray KM, Wilens TE, Squeglia LM. A scoping review of the use of cannabidiol in psychiatric disorders. *Psychiatry Res.* febrero de 2022;308:114347.
15. Karimi-Haghighi S, Razavi Y, Iezzi D, Scheyer AF, Manzoni O, Haghparast A. Cannabidiol and substance use disorder: Dream or reality. *Neuropharmacology.* 1 de abril de 2022;207:108948.
16. Balachandran P, Elsohly M, Hill KP. Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: a Comprehensive Review. *J Gen Intern Med.* julio de 2021;36(7):2074-84.
17. Odonkor CA, AlFarra T, Adekoya P, Orhurhu V, Rodríguez T, Sottosanti E, et al. Dorsal Column Stimulation and Cannabinoids in the Treatment of Chronic Nociceptive and Neuropathic Pain: a Review of the Clinical and Pre-clinical Data. *Curr Pain Headache Rep.* febrero de 2022;26(2):103-18.
18. Hen-Shoval D, Weller A, Weizman A, Shoval G. Examining the Use of Antidepressants for Adolescents with Depression/Anxiety Who Regularly Use Cannabis: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 4 de enero de 2022;19(1):523.
19. Skumlien M, Mokrysz C, Freeman TP, Wall MB, Bloomfield M, Lees R, et al. Neural responses to reward anticipation and feedback in adult and adolescent cannabis users and controls. *Neuropsychopharmacology.* 6 de abril de 2022;1-8.
20. Selamoglu A, Langley C, Crean R, Savulich G, Cormack F, Sahakian BJ, et al. Neuropsychological performance in young adults with cannabis use disorder. *J Psychopharmacol (Oxf).* 1 de noviembre de 2021;35(11):1349-55.
21. Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. *Int J Mol Sci.* 31 de agosto de 2021;22(17):9472.
22. Huang S, Xiao P, Sun J. Structural basis of signaling of cannabinoids receptors: paving a way for rational drug design in controlling multiple neurological and immune diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 21 de julio de 2020;5(1):1-2.
23. Vago R, Fiorio F, Trevisani F, Salonia A, Montorsi F, Bettiga A. The Mediterranean Diet as a Source of Bioactive Molecules with Cannabinomimetic Activity in Prevention and Therapy Strategy. *Nutrients.* 21 de enero de 2022;14(3):468.
24. Boehnke KF, Häuser W, Fitzcharles MA. Cannabidiol (CBD) in Rheumatic Diseases (Musculoskeletal Pain). *Curr Rheumatol Rep.* 3 de mayo de 2022;

25. Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 de mayo de 2022;5:CD013444.
26. Peeri H, Koltai H. Cannabis Biomolecule Effects on Cancer Cells and Cancer Stem Cells: Cytotoxic, Anti-Proliferative, and Anti-Migratory Activities. *Biomolecules.* 24 de marzo de 2022;12(4):491.
27. Liang AL, Gingher EL, Coleman JS. Medical Cannabis for Gynecologic Pain Conditions: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 1 de febrero de 2022;139(2):287-96.
28. Ferrisi R, Ceni C, Bertini S, Macchia M, Manera C, Gado F. Medicinal Chemistry approach, pharmacology and neuroprotective benefits of CB2R modulators in neurodegenerative diseases. *Pharmacol Res.* agosto de 2021;170:105607.
29. Maselli DB, Camilleri M. Pharmacology, Clinical Effects, and Therapeutic Potential of Cannabinoids for Gastrointestinal and Liver Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* septiembre de 2021;19(9):1748-1758.e2.
30. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RSE, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci.* 2 de octubre de 2012;109(40):E2657-64.