

# Cannabis medicinal: riesgos relacionados con la indicación previa a su aprobación

## *Medical cannabis: Risks related to its indication prior to approval*

Dr. Francisco J. Appiani<sup>a</sup> y Dr. Juan M. Duarte<sup>a</sup>

### RESUMEN

En los últimos años, se ha observado un incremento significativo en el interés por la prescripción del cannabis medicinal. En el siguiente artículo, se informa acerca de la escasa base científica que avala la prescripción de estos compuestos en un listado amplio y diverso de patologías médicas. Se considera fundamental que cualquier sustancia que vaya a ser utilizada en humanos siga un protocolo de aprobación estricto y científico, que pueda desligarse de modas o de resultados individuales. Es necesario que, antes de la prescripción de una droga en personas, deba tenerse un panorama claro de cuáles son los usos del compuesto en cuestión, pero, sobre todo, de su seguridad, que es prácticamente desconocida en el cannabis medicinal.

**Palabras clave:** cannabis medicinal, cannabinoides, efectos adversos, seguridad, usos terapéuticos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.64>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.64>

**Cómo citar:** Appiani FJ, Duarte JM. Cannabis medicinal: riesgos relacionados con la indicación previa a su aprobación. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118(1):64-67.

a. Unidad de Psico-neurofarmacología, Dirección de Docencia e Investigación, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia:**  
Dr. Francisco J. Appiani:  
franciscoappiani@live.com.ar

**Financiamiento:**  
Ninguno.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 8-2-2019  
Aceptado: 18-8-2019

En los últimos años –y, muy probablemente, en los que se avecinan– se ha observado un notorio incremento acerca de las posibilidades terapéuticas de los cannabinoides. Los cannabinoides medicinales comprenden un grupo de compuestos naturales (extraídos de la planta) y sintéticos. Entre los preparados farmacéuticos de origen natural, por un lado, se encuentran los nabiximoles (contienen cannabidiol y tetrahidrocannabinol en partes iguales), y, por otro lado, están aquellos que contienen solamente cannabidiol.

El cannabidiol y el tetrahidrocannabinol son los compuestos activos más estudiados. El segundo posee un efecto psicoactivo, mientras que el primero carece de él de manera directa, y el efecto en el sistema nervioso central (SNC) lo ejercería al inhibir la degradación de endocannabinoides.

Los de origen sintético comprenden los compuestos denominados “nabilona” y “dronabinol” (9  $\Delta$ THC sintético). Los compuestos vegetales pueden clasificarse de acuerdo con su modo de preparación en extraídos de manera directa de la planta, en preparaciones magistrales y, por último, los preparados estandarizados por la industria farmacéutica. Los compuestos de origen natural son utilizados de manera recreativa y terapéutica desde hace siglos (existen reportes de 3000 años atrás) y pueden estar asociados a cuadros clínicos de abuso, abstinencia y dependencia.<sup>1,2</sup>

Este grupo de compuestos ejercen su efecto farmacológico al interactuar con el sistema endocannabinoide, el cual está compuesto por receptores localizados en el SNC y en órganos periféricos denominados “CB1” y “CB2”. Este sistema contiene ligandos endógenos que se denominan “endocannabinoides”; un ejemplo de estos es la anandamida.<sup>2,3</sup>

Hasta el momento, los organismos reguladores de fármacos, como la *Food and Drug Administration* (FDA),<sup>4,5</sup> han aprobado el uso del cannabidiol para el tratamiento de dos subtipos de epilepsia refractaria. De acuerdo con los *National Institutes of Health* (NIH), se considera que un paciente es refractario al tratamiento cuando

hubo, al menos, falta de respuesta a 4 drogas antiepilépticas.<sup>6</sup>

La nabilona y el dronabinol están aprobados para el tratamiento de las náuseas y vómitos generados por la quimioterapia oncológica que no ha respondido a la terapéutica convencional. El dronabinol está indicado, además, para el tratamiento de la disminución de peso en pacientes infectados con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>7</sup>

Sin embargo, el número de enfermedades en que se ha propuesto la terapéutica con derivados del cannabis es muy extenso. El listado incluye la enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, migraña, esquizofrenia, trastorno por estrés postraumático, trastornos alimentarios, enfermedad de Alzheimer, dolor, etc.<sup>8</sup> Esta nómina es solo una muestra abreviada de los efectos terapéuticos postulados para los cannabinoides.

Cuando se revisa de manera exhaustiva la bibliografía científica del tema, se observa que la evidencia científica que avala las indicaciones propuestas es muy endeble y, en algunos casos, inexistente.<sup>2</sup> De todos modos, esta situación no invalida la indicación de cannabinoides medicinales. En la Argentina, el órgano regulador (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT) permite la prescripción bajo el rótulo de “uso compasivo”. Esta indicación se realiza sin la aprobación previa del tratamiento, cuando la patología no tiene tratamientos establecidos o los tratamientos indicados no han funcionado. Es útil recordar que, en estos casos, el médico prescriptor queda como único responsable de la indicación.<sup>9</sup>

El uso compasivo con cannabinoides se enlaza, a su vez, con la condición de “droga huérfana”. Este estatus se aplica a un grupo de fármacos que se utilizan para patologías de baja prevalencia poblacional. En estos casos, las autoridades sanitarias gubernamentales asisten a la industria farmacéutica en el proceso de desarrollo para que el tratamiento sea viable en su financiamiento. Este sería un paso ulterior al del uso compasivo y es una forma necesaria para determinar la viabilidad de un tratamiento.<sup>10</sup>

En la Argentina, se ha promulgado una ley que promueve la regulación y la investigación para determinar las indicaciones y el perfil de seguridad de los productos derivados del cannabis (Ley 27350, Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus Derivados),<sup>11</sup> aprobada por la Legislatura argentina en el año 2017. Esta ley

nacional ha sido suscrita de manera dispar a nivel provincial.<sup>12</sup>

Se considera que esta necesaria legislación nacional posee un ítem para considerar, íntimamente ligado al tema que se busca desarrollar. El punto h pone como prioritario el establecimiento de la eficacia terapéutica, mientras que, en el punto siguiente (i), se establece que uno de los objetivos es conocer los efectos secundarios y el establecimiento de la seguridad.<sup>11</sup> En el orden de prioridades de desarrollo de un tratamiento, el establecimiento de la seguridad de un compuesto debe ser un hecho anterior a la determinación de la eficacia.

Es sabido que utilizar tratamientos médicos antes de haber sido demostrada la seguridad implica un riesgo sanitario. Este puede disminuirse –pero no evitarse por completo– sobre la base de una adecuada legislación y, desde el punto de vista práctico, a través de la realización de ensayos clínicos controlados. Este método tiene como finalidad –al menos, en el ámbito de la farmacología– evaluar la eficacia y, sobre todo, determinar la seguridad de una droga, luego de haber sido testeada en cultivos celulares, en animales y, finalmente, en un grupo extenso de personas.<sup>13</sup>

Los cannabinoides naturales suelen consumirse a partir de preparados manufacturados sin controles sanitarios en el tratamiento de patologías en las que no se ha determinado la seguridad y la eficacia. En estos, se desconocen los tipos de cannabinoides presentes, la procedencia, la concentración y el perfil de seguridad. Es necesario considerar que, para que una droga pueda ser utilizada en humanos, primero debe demostrarse que tiene un perfil de seguridad aceptable. Este punto, fundamental en la instrumentación de un tratamiento farmacológico, es peligrosamente olvidado cuando se indica una droga no aprobada. Debe considerarse que no es suficiente con que se haya observado una adecuada tolerancia en casos individuales para concluir que una droga es segura a corto y a largo plazo. Se ha observado que compuestos que fueron evaluados de manera controlada en miles de casos han presentado efectos adversos y falta de eficacia luego de su aprobación y comercialización.<sup>10,14</sup>

Además, es conveniente considerar que no existen compuestos “inertes” o sin efectos adversos desde el punto de vista farmacológico. Es bien conocido que, en determinadas circunstancias, elementos vitales, como el agua

y el oxígeno, pueden tenerlos, y, por cierto, de considerable gravedad.<sup>15,16</sup>

Es fundamental que la comunidad científica (investigadores, médicos de atención primaria y especialistas) considere el riesgo que implica prescribir un compuesto en el que se desconocen sus componentes, la concentración de los principios activos y la seguridad. El médico de atención primaria debería conocer en profundidad la situación sanitaria en que se encuentran los cannabinoides medicinales para asesorar de manera adecuada ante la demanda creciente de información en la consulta cotidiana.

En relación con la divulgación mediática que realizan científicos y divulgadores del área de la salud, sería útil considerar una obviedad: el método científico está basado en la imparcialidad y tiene como objetivo la búsqueda de la "verdad".<sup>17</sup> Dicho de otro modo, quien se dedica a investigar de manera adecuada debe dejar de lado sus deseos y prejuicios porque, cuando esto no ocurre, los resultados presentan un sesgo involuntario –y, a veces, intencional– que invalida los resultados obtenidos.

Si la comunidad científica no demuestra de manera imparcial y rigurosa la eficacia y seguridad de los cannabinoides, se favorece la divulgación de información no probada, que, como mínimo, alienta expectativas irreales para un sinnúmero de personas enfermas. De manera comprensible, los pacientes o sus allegados salen en busca del compuesto, que, la mayoría de las veces, carece de controles de producción y calidad adecuados. El riesgo en estos casos es que pueda estar contaminado, que se desconozcan las concentraciones exactas de los principios activos y las dosis por utilizar.<sup>18</sup> De manera alarmante, en la práctica médica cotidiana, suele ocurrir que las dosis prescritas no están determinadas y son sugeridas por quien las produce de manera artesanal.

Son particularmente partidarias del uso de cannabinoides aquellas personas que han observado efectos positivos en algún allegado al que están ligados afectivamente. Esta es una situación comprensible, pero no es suficiente para concluir que el compuesto en cuestión es seguro a corto y a largo plazo, y que posee eficacia demostrada en tal afección médica.

Se sabe hoy que, para que una droga utilizada en patologías frecuentes pueda ser comercializada, debe exponerse de modo sistemático y regulado a un promedio de entre 3000 y 5000 personas.<sup>19</sup> Sin embargo, puede

ocurrir que, a pesar de la aplicación rigurosa de este método, la dosis inicial propuesta sea errónea y que se pasen por alto efectos adversos importantes, los cuales serán detectados una vez comercializada la droga. Por esto mismo, en las patologías raras, al haber menos cantidad de información disponible, existe una mayor complejidad para determinar la seguridad y la eficacia. Esta es una de las razones importantes por las que la cautela debe primar cuando se postula el efecto y seguridad de una droga.<sup>20</sup>

También es frecuente que se expongan resultados individuales positivos. Se entiende que, para quien los experimenta, estos son irrefutables. El problema de esta situación es que los resultados individuales no permiten de ningún modo la interpolación con la población general. Es bien conocido que lo que puede ser terapéutico y seguro para un paciente puede ser ineficaz o tóxico en otro.<sup>21</sup>

En los casos individuales, es dificultoso determinar cuáles fueron los factores responsables de la respuesta terapéutica. No debe descartarse en esto el efecto placebo, el cual está erróneamente asociado a un efecto terapéutico nulo. De manera indudable, se ha determinado que posee un potentísimo efecto ligado a las expectativas, entorno y circunstancias en las que es aplicado en el paciente.<sup>22</sup> Es por esto por lo que los reportes individuales pueden ser una guía, pero son insuficientes para concluir un efecto generalizado.

En relación con los potenciales efectos adversos de los cannabinoides, se toma como ejemplo el efecto que pueden tener el tetrahidrocannabinol y el cannabidiol en la esquizofrenia. De acuerdo con múltiples estudios científicos, se ha demostrado que, en aquellas personas con alto riesgo de padecer esquizofrenia, el consumo crónico de tetrahidrocannabinol adelanta en el tiempo la aparición de la enfermedad. Esto puede tener efectos graves en el paciente, ya que hay una relación directa entre la precocidad de la presentación de la enfermedad y el deterioro en el funcionamiento global del paciente. Conforme a las distintas investigaciones realizadas, el efecto deletéreo sobre la evolución de la esquizofrenia sería producido por el tetrahidrocannabinol, ya que, si se compara con el efecto que genera el uso crónico del alcohol en la adolescencia, este último no incrementaría el riesgo de aparición precoz de esquizofrenia, si bien tiene otros efectos nocivos conocidos.<sup>23</sup>

Además, existen reportes que sugieren que la utilización del cannabidiol (compuesto no psicoactivo que ejercería su efecto al inhibir la

degradación de los endocannabinoides) sería, al menos, igual de efectivo que un compuesto utilizado habitualmente en el tratamiento de la esquizofrenia (amisulprida).<sup>24</sup> Hasta el momento, las entidades regulatorias no han avalado el uso de cannabidiol para el tratamiento de esta patología.

El efecto de los cannabinoides en la esquizofrenia es de utilidad para comprender la complejidad del tema. Por un lado, el tetrahidrocannabinol es un compuesto potencialmente tóxico; por el otro, el cannabidiol tendría potencial terapéutico.

En resumen, se considera necesario que se tome conciencia de que el desarrollo de una droga, cualquiera que esta fuere, no puede seguir los tiempos de impulsos sociales basados en el empirismo. El desarrollo de un compuesto terapéutico debe seguir pasos estrictos que permiten –no de manera infalible– conocer el perfil de seguridad y los riesgos que implica la indicación en personas. Se sabe que las modas son cambiantes y que, hoy en día, hay un interés creciente por los cannabinoides. La historia de la medicina está repleta de compuestos a los que se les han otorgado efectos terapéuticos no probados y que resultaron nocivos. Para nombrar dos ejemplos, el mercurio y el arsénico han formado parte del arsenal terapéutico clínico durante siglos y hasta hace no mucho tiempo.<sup>25</sup>

Es necesaria la realización de estudios rigurosos que determinen, del modo más eficiente posible, la seguridad y la eficacia de los derivados del cannabis. Si esto no ocurre, se perderá la posibilidad de hallar herramientas terapéuticas necesarias y quedará todo en manifestaciones individuales basadas en creencias.

Finalmente, no hay que olvidar que la práctica médica debe basarse en el viejo aforismo médico “*Primum non nocere*”; en castellano, “Primero no dañar”. ■

## REFERENCIAS

1. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Medical use of cannabis and cannabinoids. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2018. [Acceso: julio de 2019]. Disponible en: [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584\\_TD0618186ENN\\_PDF.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ENN_PDF.pdf).
2. Freeman TP, Hindocha C, Green SF, Bloomfield MA. Medicinal use of cannabis-based products and cannabinoids. *BMJ*. 2019; 365:11141.
3. Hourani W, Alexander SP. Cannabinoid ligands, receptors and enzymes: Pharmacological tools and therapeutic potential. *Brain Neurosci Adv*. 2018; 2:1-8.
4. Food and Drug Administration. FDA approves first drug comprised of an active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy. 2018. [Acceso: julio de 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm611046.htm>.
5. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. [Acceso: julio de 2019]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varAppNo=205525>.
6. ClinicalTrials.gov. Epidiolex and Drug Resistant Epilepsy in Children (CBD). [Acceso: julio de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02397863>.
7. National Center for Complementary and Integrative Health. Marijuana and Cannabinoids. [Acceso: julio de 2019]. Disponible en: <https://nccih.nih.gov/health/marijuana>.
8. Fattore L (ed.). Cannabinoids in neurologic and mental disease. Part 2 and Part 3. San Diego: Elsevier; 2015. Págs. 61-421.
9. ANMAT. Uso compasivo para pacientes con epilepsia refractaria a otros tratamientos. 2016. [Acceso: julio de 2019]. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Usocompasivo\\_aceite\\_ca%20C3%B1amo\\_16-02-16.pdf](http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Usocompasivo_aceite_ca%20C3%B1amo_16-02-16.pdf).
10. European Medicines Agency. Orphan designation: Overview. [Acceso: julio de 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>.
11. Ley 27350. Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus derivados. InfoLeg. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos. Buenos Aires, Argentina. 29 de marzo de 2017.
12. Galindez M. Leyes Provinciales en Cannabis Medicinal. [Acceso: julio de 2019]. Disponible en: <http://www.cannabismedicinal.com.ar/cannabis-medicinal/regularizacion-seccion/486-leyes-provinciales>.
13. Center Watch. Overview of Clinical Trials. What is clinical research? [Acceso: julio de 2019]. Disponible en: <https://www.centerwatch.com/clinical-trials/overview.aspx/>. Consultado en julio 2019.
14. Simmons A, Young B. Painful lessons. *Nat Rev Drug Discov*. 2005; 4(10):800-3.
15. De Leon J, Verghese C, Tracy JI, Josiassen RC, et al. Polydipsia and water intoxication in psychiatric patients: a review of the epidemiological literature. *Biol Psychiatry*. 1994; 35(6):408-19.
16. Fisher AB. Oxygen therapy: side effects and toxicity. *Am Rev Respir Dis*. 1980; 122(5 Pt 2):61-9.
17. Rao DB. Scientific attitude. New Delhi: Discovery Publishing House; 2003.
18. Hazekamp A. The Trouble with CBD Oil. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2018; 1(1):65-72.
19. Appiani F. Actualización en el tratamiento psicofarmacológico en las embarazadas. En: Appiani F. *Efectos adversos y seguridad en Psicofármacos*. Buenos Aires: Akadia; 2009. Págs. 21-33.
20. Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ*. 2004; 329(7456):44-7.
21. Appiani F. Actualización clínica y farmacológica del sistema de metabolismo microsomal P450. En: Appiani F. *Efectos adversos y seguridad en Psicofármacos*. Buenos Aires: Akadia; 2009. Págs. 97-108.
22. Appiani F. Aspectos clínicos y neurobiológicos del efecto placebo. En: Appiani F. *Efectos adversos y seguridad en Psicofármacos*. Buenos Aires: Akadia; 2009. Págs. 115-21.
23. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, et al. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68(6):555-61.
24. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012; 2:e94.
25. Warkany J. Acrodynia-postmortem of a disease. *Am J Dis Child*. 1966; 112(2):147-56.