

INFORME CANNABIS MEDICINAL Y DOLOR CRÓNICO*
CONSIDERACIONES MECANÍSTICAS, MÉDICAS, ÉTICAS Y HUMANÍSTICAS

- 2018 -

Autores:

Dr. Mariano Asla
Dr. Pablo R. Brumovsky
Dra. Corina Busso
Dr. Ariel Cherro
Dr. Miguel Miceli
Dr. Alejandro Montaner
Dr. Alfonso Romero-Sandoval
Dra. Verónica Torres
Dr. Harry Trigoso-Venarío

Coordinador:

Dr. Pablo R. Brumovsky

**Informe comisionado por la Universidad Austral y esponsorado por el Grupo de Interés Especial en Investigación en Dolor de la Asociación Argentina para el Estudio del Dolor.*

Contenidos

Introducción	4
Perspectiva farmacológica del cannabis medicinal, con enfoque en dolor	7
Reseña histórica.....	7
Receptores cannabinoides.....	7
<i>Cannabis Sativa</i> y su composición.....	8
Cannabis y su uso terapéutico.....	8
Efectos del Cannabis que no deben ser ignorados, más allá de su efecto terapéutico.....	9
Cannabinoides sintéticos versus fitocannabinoides versus otras presentaciones.....	9
Conclusiones.....	10
Fuentes.....	11
Evidencia experimental animal y humana sobre el uso de cannabis medicinal en dolor	12
Introducción.....	12
Evidencia pre-clínica (evidencia en animales).....	13
Evidencia clínica (evidencia en humanos).....	13
Conclusiones.....	15
Fuentes.....	15
Uso de cannabis medicinal en pacientes con dolor crónico oncológico y no-oncológico	17
Introducción.....	17
Guía Canadiense para la prescripción de cannabinoides medicinales en atención primaria.....	17
Recomendaciones posibles para la prescripción de cannabinoides medicinales en el paciente con dolor crónico.....	19
El ejemplo israelí.....	23
Conclusiones.....	24
Fuentes.....	25
Problemas toxicológicos del uso de cannabis recreacional en la población – Implicancias para el uso de cannabis medicinal	27
El cannabis como droga de abuso.....	27
Modos de consumo de la marihuana.....	27
Efectos del uso de cannabis recreacional.....	28
Intoxicación aguda por cannabis recreacional, complicaciones y razones de consulta.....	28
Conclusiones.....	29
Fuentes.....	29
Cannabis medicinal para el tratamiento del dolor crónico: Dilemas éticos en torno a su uso en la práctica médica y la investigación científica	30
Introducción.....	30
Ética en la investigación del dolor en humanos.....	30
Consideraciones éticas en el uso de cannabis medicinal en ensayos clínicos de dolor crónico.....	31
Consumo de cannabis medicinal en dolor crónico: implicancias éticas para el paciente y el médico tratante.....	32
Conclusiones.....	33
Fuentes.....	33

Producción de cannabis medicinal bajo normas estandarizadas en Argentina. Desafíos y posibilidades	34
Introducción	34
Mercado farmacéutico en Argentina	35
Principio activo, extracción y producción	36
Iniciativas locales e internacionales	36
Fuentes	37
¿De qué hablamos cuando hablamos de Cannabis Medicinal?	38
Introducción	38
Dolor y placer: polos de un problema humano inevitable	38
El placer como una tentación potenciada por la técnica	39
Cannabis medicinal: una controversia con poco espacio para las razones	40
Una discusión que esconde muchas otras	41
Conclusión	42
Fuentes	42
Cannabis Medicinal y Dolor Crónico en Estados Unidos	44
Introducción	44
Evolución del cannabis en la sociedad estadounidense	44
La información anecdótica dirige el estado actual del cannabis en EE.UU.	45
De la anécdota a la práctica y luego a la ciencia	45
Mejoras necesarias para los programas de cannabis medicinal	46
Algunos riesgos de índole social, sanitarios y regulatorios	47
Conclusiones	48
Fuentes	48
Conclusiones finales	51

Introducción

Actualmente, el Anexo I, Disposición ANMAT 1788/2000 establece que el cannabis es una droga vegetal no incluida en la fórmula de medicamentos fitoterápicos en razón de poseer efectos tóxicos para los seres humanos. Por su parte, la ley de Estupefacientes (Ley 17818) aún mantiene al cannabis en la Lista 1, del mismo modo a como ocurre en los Estados Unidos, según lo establecido por la DEA (Administración para el Control de Drogas). Y según el Ministerio de Salud Israelí, el cannabis es definido como droga peligrosa, no una medicina, no registrada como medicina, con eficacia y seguridad no establecida cuando se usa como medicina, aún cuando existe evidencia que sugiere que podría ser útil en ciertas condiciones médicas (<https://www.health.gov.il/English/MinistryUnits/HealthDivision/cannabis/pages/default.aspx>).

En un escenario como el descripto, la promulgación de la Ley Argentina 27350 de Investigación Médica y Científica del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus Derivados, el 29 de Marzo del año 2017, ha generado una gran expectativa en los pacientes y al mismo tiempo, un gran problema para el médico tratante, ya que hoy aún no es legal prescribir cannabis medicinal y cualquier medicina basada en cannabis, con la única excepción del aceite de cannabis Charlotte, autorizado por ANMAT para el control de náuseas y vómitos en pacientes bajo tratamiento antineoplásico. Más aún, estrictamente, la Ley sólo contempla el uso de productos basados en cannabinoides en pacientes que sufren formas refractarias o severas de epilepsia, actualmente cuenta sólo con reglamentación parcial (22 de Septiembre del 2017), y en Argentina no existen formulaciones cannabinoides producidas bajo normas de buenas prácticas de manufactura que garanticen la seguridad del tratamiento.

Si el enfoque se encuadra en el paciente que sufre dolor, la seriedad del problema se palpa claramente cuando se considera cómo la gran necesidad de alternativas terapéuticas para controlar el dolor crónico, muchas veces refractario a cualquier tipo de tratamiento convencional, empuja al paciente a buscar su propia solución: 1) comprando productos de composición mayormente desconocida, 2) recurriendo al autocultivo y/o produciendo sus propios aceites de cannabis, y 3) auto-administrándose un compuesto sin ningún tipo de control médico. Peor aún, es el propio médico quien, por compasión y empatía, se lanza a recomendar el consumo de cannabis y derivados, sin la necesaria formación y experiencia, y por añadidura y al momento, por fuera de la Ley. *Esta es la situación actual en la Argentina sobre cannabis medicinal y dolor crónico.*

Mientras se aguarda una mayor evolución de estas y otras iniciativas (por ejemplo, producción nacional de cannabis y producción de productos cannabinoides bajo normas de buenas prácticas de manufactura), todas ellas tendientes a la regularización del consumo de cannabis medicinal en humanos en la Argentina, es imposible ignorar que existe un vacío importante de información disponible en la Argentina sobre cannabis medicinal. Así, asuntos como los mecanismos de acción del cannabis medicinal, sus potenciales beneficios y riesgos, el estado del arte respecto de su utilización en pacientes humanos y el grado y calidad de la evidencia científica que avala el uso de estos productos en humanos, en activo estudio en otras partes del Mundo, nos son en general desconocidas. Más aún, Argentina enfrenta el problema de no contar con una ley totalmente regulada, ni con una orientación más clara sobre el grado de formación del profesional médico que prescriba cannabis medicinal, ni con acceso a un producto elaborado bajo normas de buena manufactura que garantice su seguridad. En su conjunto, todas estas circunstancias plantean dilemas éticos y humanísticos, tanto para la práctica médica y científica, así como también para la Sociedad, que buscando una solución para sus apremiantes problemas de salud, se arriesga a la búsqueda y consumo de cannabis en formatos dudosos y sin plena conciencia de los potenciales beneficios y riesgos.

Con esta problemática en mente, desde la Universidad Austral asumimos el compromiso de elaborar un informe sobre cannabis medicinal con un enfoque particular en dolor crónico, hoy probablemente una de las condiciones patológicas que gocen de mayor aceptación para el uso de cannabis medicinal en el Mundo.

Para la elaboración de cada uno de estos artículos, fue convocado un grupo de médicos y científicos expertos, para desarrollar la temática desde cuatro enfoques concretos en torno al cannabis medicinal: 1) mecanismos de acción; 2) tratamiento médico; 3) ética, tanto en el manejo cotidiano del cannabis medicinal,

como su uso en ensayos clínicos; y 4) consideraciones humanísticas. Cabe mencionar dos aspectos que realzan la solidez de este trabajo: 1) la experiencia de profesionales que por estar en la “frontera del sufrimiento humano”, estudian el dolor en sus más pequeños detalles o reciben frecuentemente a pacientes que exigen cannabis medicinal o directamente lo utilizan; 2) la consulta de la experiencia Internacional, ya sea por revisión de la literatura disponible hasta el momento, así como la participación directa de un expositor extranjero en las presentes contribuciones. La estructura del informe, y los expertos a cargo de cada sección, se destacan a continuación:

- ***Farmacología del sistema endocannabinoide y de los cannabinoides exógenos***

Dr. Miguel Miceli - Médico anesthesiólogo y farmacólogo universitario de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Médico experto en medicina del dolor y cuidados paliativos. Coordinador de la Unidad de Medicina del Dolor Hospital General de Niños “Dr. Pedro Elizalde”. Miembro del Grupo de Interés Especial en Investigación en Dolor (GIEID) de la Asociación Argentina para el Estudio del Dolor (AAED).

- ***Evidencia pre-clínica y clínica respecto del uso de cannabis medicinal***

Dr. Pablo Brumovsky – Médico egresado de la Facultad de Medicina de la UBA. Doctor en Investigaciones Biomédicas de la Facultad de Ciencias Biomédicas (FCB) de la Universidad Austral. Doctor en Neurociencias del Instituto de Neurobiología del Instituto Karolinska en Suecia. Investigador Independiente en el Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT), CONICET-Austral. Director del Grupo de Interés Especial en Investigación en Dolor (GIEID) de la Asociación Argentina para el Estudio del Dolor (AAED).

- ***Cannabis medicinal en la práctica médica, en pacientes con dolor crónico oncológico y no-oncológico***

Dr. Harry Trigoso Venario - Médico anesthesiólogo de la UBA. Jefe de Servicio del departamento de Anestesia del Hospital Universitario Austral (HUA). Experto en Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos de la Asociación de Anestesia, Analgesia y Reanimación de Buenos Aires. Fellow del World Institute of Pain. Especialista en Terapia Intensiva de la Asociación Médica Argentina (AMA).

Dr. Ariel Cherro - Médico clínico. Recertificado en Cuidados Paliativos por la Academia Nacional de Medicina. Presidente del Consejo de Cuidados Paliativos de la Sociedad Argentina de Medicina. Coordinador general de Carehome (equipo de cuidados paliativos domiciliarios). Miembro del servicio de Medicina Paliativa de la Clínica 25 de Mayo de Mar del Plata.

Dr. Pablo Brumovsky

- ***Consideraciones toxicológicas derivados del uso de cannabis en la población e impacto en su uso terapéutico***

Dra. Verónica Torres – Médica Toxicóloga de la UBA. Jefa del Servicio de Toxicología del HUA.

- *Consideraciones éticas en torno al uso de cannabis medicinal para el tratamiento del dolor crónico*

Dra. Corina Busso – Médica. Magister en Investigaciones Clínicas y Farmacológicas. Directora del Servicio de Dermatología del HUA. Presidente del Comité Institucional de Evaluación de la FCB de la Universidad Austral.

Dr. Pablo Brumovsky.

- *Producción nacional de cannabis y cannabinoides para su uso en Medicina*

Dr. Alejandro Montaner - Bioquímico de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional del Litoral (UNL). Doctor en Bioquímica de la UNL. Investigador Independiente del CONICET en el Instituto de Ciencia y Tecnología “Dr. César Milstein” CONICET-Fundación Pablo Cassará.

- *Consideraciones filosóficas en torno al uso de cannabis medicinal*

Dr. Mariano Asla – Licenciado en Filosofía por la Pontificia Universidad Católica. Doctor de Filosofía de la Universidad de Navarra. Profesor de Filosofía de la FCB de la Universidad Austral. Miembro del Grupo de Interés Especial en Investigación en Dolor (GIEID) de la Asociación Argentina para el Estudio del Dolor (AAED).

- *Cannabis Medicinal y Dolor Crónico en Estados Unidos*

Dr. Alfonso Romero Sandoval – Profesor de Anestesiología de la Wake Forest University School of Medicine.

El informe culmina con una serie de conclusiones y reflexiones sobre lo que podría aguardar al futuro del cannabis medicinal en el contexto de su uso terapéutico en el paciente con dolor crónico, en la Argentina.

Perspectiva farmacológica del cannabis medicinal, con enfoque en dolor

Dr. Miguel Bautista Miceli ^{a, b, c}

^a Unidad de Medicina del Dolor Hospital General de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”

^b Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires

^c Grupo de Interés Especial en Investigación en Dolor (GIEID), Asociación Argentina para el Estudio del Dolor

Reseña histórica

La planta de cáñamo o *Cannabis Sativa* (de ahora en más denominada simplemente cannabis) es utilizada desde épocas muy antiguas de la Humanidad, tanto en la terapéutica médica como con fines religiosos y recreativos. Los primeros datos sobre el empleo de cannabis en el tratamiento de enfermedades provienen de la medicina china.

En el siglo XIX, el cannabis empezó a utilizarse en la medicina occidental. En Inglaterra y Estados Unidos se utilizaban extractos crudos de flores, hojas y raíces, o extractos de resinas de cannabis disueltas en etanol (a este preparado galénico se lo conocía como tintura de cannabis) para el tratamiento de convulsiones infantiles, tétanos y diversas enfermedades reumáticas.

Durante las primeras décadas del siglo XX, aunque comenzó a disminuir su uso médico, siguieron apareciendo diversos artículos de investigación sobre las terapéuticas del cannabis. Esta disminución en su uso pudo deberse a que, al no haberse logrado el aislamiento de los principios activos del cannabis, había que usar preparaciones de la planta cruda o de sus extractos. Una consecuencia de la utilización de este tipo de preparados galénicos era el que no siempre se podían obtener resultados clínicos reproducibles, dada la amplia variabilidad de su composición química (contenido de Δ^9 *trans* - THC, CBD), como así también por su fácil deterioro.

Sin embargo, en 1930 fue posible aislar el primer principio activo del cannabis, el cannabidiol (CBD), aunque su estructura química fue determinada recién en 1963. El Δ^9 *trans* - tetrahidrocannabinol (Δ^9 *trans* - THC), principal principio activo del cannabis, también fue caracterizado en la década de los sesenta. Estos avances en la caracterización molecular del cannabis abrieron las puertas a la investigación básica de las propiedades farmacológicas y terapéuticas del cannabis y, al mismo tiempo, para el desarrollo de compuestos sin actividad psicomimética.

Estos descubrimientos se vieron potenciados hacia principios de los años 1990, al publicarse la presencia de receptores sinápticos específicos para los principios activos del cannabis en el sistema nervioso central y periférico. A la fecha, los receptores cannabinoides mejor caracterizados son el CB1 y el CB2. Asimismo, se acepta que los principios activos del cannabis, y en especial el Δ^9 *trans* - THC, actúan a través de dichos receptores específicos.

Receptores cannabinoides

Los receptores CB1 se expresan con abundancia en la corteza cerebral (especialmente del hipocampo), en la corteza cerebelosa y los ganglios basales. Los receptores CB1 también están presentes (pero en menor cantidad) en tejidos periféricos, incluyendo: neuronas aferentes primarias, glándulas endocrinas y salivales, bazo, endotelio vascular, aparato reproductor, urinario, y gastrointestinal (intestino delgado). Finalmente, también es posible detectarlos en células periféricas inmunológicas (leucocitos, macrófagos).

Por su ubicación, los receptores CB1 están estrechamente asociados con las áreas cerebrales que regulan funciones importantes como la cognición (aprendizaje, memoria, pensamiento, juicio, concentración, etc.) y la percepción temporal y las motoras (movimiento, coordinación muscular, postura corporal). Los receptores CB1 modulan la liberación de numerosos neurotransmisores centrales (tanto

excitatorios como inhibitorios), como ser: acetilcolina (ACh), noradrenalina (NA), serotonina (5 - HT), glutamato (Glu), dopamina (DA) y ácido γ aminobutírico (GABA). Estos receptores también están presentes en las vías nerviosas nociceptivas periféricas (especialmente en la membrana plasmática de las terminales presinápticas liberadoras de glutamato y sustancia P de la médula espinal).

Por su parte, los receptores sinápticos CB2 se ubican principalmente en las células inmunitarias, como leucocitos (linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, células NK, monocitos) y macrófagos, donde modulan la liberación de citoquinas proinflamatorias, responsables de la respuesta inflamatoria. También han sido demostrados en células de la glía en el sistema nervioso central, incluyendo la médula espinal.

***Cannabis Sativa* y su composición**

La planta de cannabis contiene más de 400 principios activos, de los cuales aproximadamente 60 corresponden a los denominados cannabinoides vegetales o fitocannabinoides. El principal fitocanabinoide corresponde al Δ^9 *trans* - tetrahidrocannabinol (Δ^9 *trans* - THC); el cual es responsable de la mayoría de los efectos psicomiméticos (o psicoactivos) y de los efectos terapéuticos (antiemético, analgésico, sedante y orexígeno) atribuidos al cannabis. Su isómero Δ^8 *trans* - THC poseen también efectos psicomiméticos. Los efectos farmacológicos del Δ^9 *trans* - THC se debe a la interacción con los receptores CB1 y CB2, pero también con otros receptores sinápticos (PPAR γ , 5 - HT3A, GlyR) y canales iónicos (TRP A1, TRPM8, TRPV2).

Otro de los principales principios activos corresponde al cannabidiol (CBD), el cual corresponde a un canabinoide no psicoactivo que presenta un mecanismo de acción diferente al Δ^9 *trans* - THC; pero comparte algunos de sus efectos terapéuticos. Los efectos farmacológicos del CBD se deben a la interacción con los receptores CB1, CB2, PPAR γ , 5 - HT1A, 5 - HT3A, GlyR; y con los canales TRPA1, TRPV1 y TRPV2.

Otros fitocannabinoides encontrados en la planta de cannabis son: cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC) y cannabivarina (CBV). Finalmente, es importante destacar que la multiplicidad de principios activos o secundarios del cannabis no es intrascendente. Así, los resultados de estudios farmacológicos preclínicos (en animales de experimentación) sugieren que la administración conjunta de los diferentes cannabinoides potenciarían algunos de los efectos terapéuticos del Δ^9 *trans* - THC como el antiemético, analgésico y antiinflamatorio.

Cannabis y su uso terapéutico

En los últimos años se ha observado un creciente interés médico (pero especialmente, de pacientes y de sus familiares, y organizaciones no profesionales), en el potencial terapéutico de derivados o productos del cannabis como analgésico (en caso de dolor crónico neuropático), como antiemético (náuseas y vómitos postquimioterapia), como anticonvulsivante/antiepiléptico (en epilepsia refractaria), y como orexígeno (en pacientes con HIV/SIDA y cáncer). Actualmente, se ha sumado la investigación preclínica y clínica en enfermedades degenerativas neurológicas (esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer), en epilepsia refractaria, en dolor crónico (especialmente neuropático) y en glaucoma. Este interés conllevó a un amplio y extenso debate sobre su real utilidad terapéutica, frente a la importante promoción de su uso manifestada por distintas asociaciones no profesionales de pacientes para el uso de preparados de dicha planta (por ejemplo: aceites de cannabis). Así, aún quedan irresueltos varios interrogantes: ¿Cuál es la evidencia científica para el uso de los preparados de cannabis y/o de cannabinoides en la práctica asistencial? ¿Existe evidencia de eficacia y efectividad clínica? ¿Cuáles son los efectos adversos a corto y largo plazo?

La polémica sobre el uso y la prescripción terapéutica de los cannabinoides se alimenta por un importante debate científico y médico cruzado entre los expertos que abogan por esperar los resultados concluyentes de la investigación farmacológica preclínica (básica) y clínica; y los que piensan que, aunque es necesario seguir investigando, las pruebas de eficacia y seguridad de los cannabinoides evaluados en

clínica son suficientes para aprobar el uso compasivo y regulado del cannabis en pacientes específicos (por ejemplo: pacientes con epilepsia refractaria o resistente a fármacos convencionales, pacientes oncológicos terminales).

Así, por un lado, varios estudios sobre el sistema endocannabinoide o sistema cannabinoide endógeno (sCBe), entre los que se encuentran los neuromoduladores sinápticos anandamina o AEA, 2-araquidonil glicerol ó 2-AG, N-araquidonil dopamina o NADA, O-araquidonil etanolamina o virodamina, y sus respectivos receptores sinápticos específicos (receptores CB1 y CB2) han contribuido en gran medida a cimentar el interés farmacológico y terapéutico que existe sobre estos compuestos. Gracias a estos estudios, fue posible determinar que los receptores CB1 median el efecto analgésico del cannabis, siendo un mecanismo principal la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitatorios en la médula espinal. Por el contrario, tomando como ejemplo lo hecho en dolor, la mayoría de los ensayos clínicos disponibles hasta el momento presentan importantes limitaciones metodológicas produciendo evidencia que en el mejor de los casos es moderada a favor de la eficacia del uso de cannabis o cannabinoides para el tratamiento del dolor. Más aún, si existe seguridad clínica en el uso de este tipo de terapia, según lo disponen las distintas agencias reguladoras sanitarias nacionales e internacionales (ANMAT, FDA, EMA), aún queda por ser demostrado.

Efectos del Cannabis que no deben ser ignorados, más allá de su efecto terapéutico

El interrogante sobre la seguridad clínica en el uso terapéutico del cannabis se basa en parte en el papel destacado que juega el sistema endocannabinoide sobre la modulación en la proliferación, migración, y sobrevida de las células neuronales progenitoras. La influencia del sistema endocannabinoide durante el desarrollo cerebral permite relacionar la inhalación crónica de cannabinoides (consumo de marihuana) durante el embarazo y las alteraciones neurológicas en los niños nacidos de madres adictas. Es muy importante agregar que la infancia y la adolescencia son períodos de un intenso neurodesarrollo y que el proceso de maduración cerebral continúa hasta la adolescencia (12 a 17 años); en esta etapa los cambios se aprecian sobre todo en las estructuras límbicas, como la corteza cerebral del hipocampo, pero es particularmente notable en la corteza cerebral prefrontal que muestra cambios ontogénicos importantes, incluyendo brotes y ramificación dendrítica, distribución de receptores, mielinización y programación de factores neurotróficos. Por lo mencionado anteriormente, es razonable asumir que cualquier alteración sostenida del sistema cannabinoide, como el consumo repetido de marihuana o de otros productos derivados del Cannabis, tendrá consecuencias graves y significativas sobre el desarrollo cerebral (neurogénesis).

Por otra parte, se debe tener presente que los pacientes que se automedican a menudo usan métodos de extracción y/o formas de administración muy diferentes a los usados en los estudios o ensayos farmacológicos pre-clínicos y clínicos, lo cual seguramente da lugar a diferentes perfiles de cannabinoides (y sus metabolitos) en sangre y, en consecuencia, diferentes efectos terapéuticos. Debido a esta importante brecha entre la investigación clínica y las experiencias reales, el potencial terapéutico de los preparados de cannabis para el tratamiento de diferentes patologías aún debe ser aclarado.

Cannabinoides sintéticos versus fitocannabinoides versus otras presentaciones

En la actualidad, es de gran importancia clínica diferenciar los efectos terapéuticos (o posiblemente terapéuticos) y los efectos adversos a corto/largo plazo (y especialmente los psicomiméticos) de: a) los cannabinoides sintéticos (provenientes de la investigación farmacéutica y farmacológica que siguen las distintas fases requeridas por las agencias regulatorias sanitarias nacionales e internacionales), b) de los fitocannabinoides (es decir, de los cannabinoides presentes en la planta), de los cuales existen alguna evidencia de efecto terapéutico y, c) el consumo de la planta como tal o de sus productos (aceites de cannabis de fabricación casera, marihuana), buscando efectos terapéuticos. Para todas estas presentaciones es posible hallar un grado variable de evidencia que permita certificar los perfiles terapéuticos y de seguridad clínica.

En muchos casos, la información es insuficiente y/o de baja calidad, y en algunos casos inclusive sesgada (ensayos clínicos con resultados negativos, no reportados).

Por otro lado, la principal dificultad clínica para el uso terapéutico de los preparados caseros de cannabis o la marihuana es la imposibilidad de separar los efectos adversos psicomiméticos (indeseables) de los efectos terapéuticos (beneficiosos). En otras palabras, salvo en el caso de preparados producidos bajo normas en la industria farmacéutica, en dónde fuera factible separar y purificar los diferentes principios activos del cannabis (e.g. THC vs CBD), cualquier otra preparación casera expone al paciente a la administración conjunta de principios activos con efectos adversos psicomiméticos (Δ^9 - *trans* THC, Δ^8 *trans* - THC), con efectos terapéuticos (CBD), y también con efectos no reconocidos o poco estudiados (flavonoides, terpenos, y otros constituyentes de la planta). Así, el paciente puede ser innecesariamente expuesto a efectos psicoactivos o psicomiméticos, afectivos (euforia), conductuales (somnia y sedación), motores/psicomotores (incoordinación motora), sensoriales (alteraciones en la percepción temporal y espacial, alucinaciones) y cognitivos agudos/crónicos (memoria, confusión). Aunque dichos efectos pueden tener, en algunas situaciones clínicas, un carácter deseable (relajación, conciliación del sueño, buen humor) y tienden a desaparecer tras su administración prolongada (fenómeno denominado como tolerancia), claramente es deseable el diseño de cannabinoides que no posean efectos psicomiméticos. Debido a que estos efectos se deben a la interacción con los receptores CB1 centrales, la opción más lógica es evitar la activación de estos receptores.

En este sentido, durante la última década se han podido sintetizar una serie de agonistas y antagonistas de los receptores cannabinoides, lo que ha permitido estudiar el papel del sistema endocannabinoide (sCBe) como modulador del sistema nervioso y de la inmunidad, y en la regulación cardiovascular. Aún no existen versiones comerciales que hayan llegado al paciente, aunque existen renovados esfuerzos para caracterizar y validar el uso de agonistas específicos de los receptores cannabinoides, en algunos casos de acción estrictamente periférica para evitar los efectos psicomiméticos.

Finalmente, en el mercado farmacéutico internacional se dispone de dos cannabinoides y, un extracto o preparado de cannabis comercializados para uso terapéutico. Dentro de los cannabinoides tenemos: a) el dronabinol o Δ^9 - THC disuelto en aceite de sésamo (Marinol®, Elevat®), o en píldora de consumo oral (Namisol®) y; b) la nabilona (Nabilone®, Cesamet®), un análogo sintético del Δ^9 *trans* - THC. Ambos están aprobados en diversos países para el tratamiento de las náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia antineoplásica que no responde a los tratamientos habituales o convencionales, y en el caso del dronabinol, para los pacientes con síndrome de anorexia/caquexia asociado al cáncer terminal y asociado al HIV/SIDA. En el caso del Namisol, se ha testeado su eficacia en el dolor crónico presente en condiciones como la esclerosis múltiple, el Alzheimer y el dolor crónico en general. Por su parte, el Sativex®, también llamado Nabiximol, es un extracto estandarizado de cannabis que se administra por vía sublingual en forma de spray (cada pulverización de 100 μ l contiene 2,7 mg de Δ^9 *trans* - THC y 2,5 mg de CBD más un 50% de otros cannabinoides), y fue aprobado recientemente en Canadá para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con esclerosis múltiple.

Conclusiones

Sin lugar a dudas, existe evidencia creciente que sugiere el potencial del cannabis medicinal como una opción terapéutica para el médico tratante del paciente con dolor. Sin embargo, cabe preguntarse si la información disponible actualmente es suficiente para lanzarse sin más a su administración masiva. Por ello, la información volcada en este escrito debe servir de disparador para el Médico y el Investigador interesados en el uso del cannabis medicinal, para entender mejor sus propiedades, fomentar el estudio y una mayor comprensión del mismo, y no cometer errores que puedan costarle al paciente que se acerca a la consulta un sufrimiento mayor al que ya tiene.

Fuentes

1. Kalant H. Medicinal Use of Cannabis. *Pain Res Manage.* 2001; 6 (2): 80 – 91
2. Koppel BS, Brust JC, Fife T, et al. Systematic Review: Efficacy and Safety of Medical Marijuana in selected Neurologic Disorders *Neurology: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology.* *Neurology.* 2014; 82 (17): 1556 – 1563
3. Volkow ND, Baler RD. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2219 – 2227
4. Klein TW, Newton C, Larsen K, Lu L, Pperkins I, Nong L, et al. the Cannabinoid System and Immune Modulation. *J leukoc Biol.* 2003; 74: 486 – 496
5. Klein TW, Fridman H, Specter S. Marijuana, Immunity and Infection. *J Neuroimmunol.* 1998; 83: 102 – 115
6. Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7: 438 – 455
7. Lutz B. The endocannabinoid system and extinction learning. *Mol Neurobiol.* 2007; 36: 92 – 101
8. Guzman M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3: 745 – 755
9. Pertwee R.G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* 2008; 153: 199 – 215.
10. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of Marijuana use. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2219 – 2227
11. Nugent SM, Morasco BJ, O'Neil ME, Freeman M, Low A, Kondo K, Elven C, Zakher B, Motu'apuaka M, Paynter R, Kansagara D. The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2017;167:319-331
12. Lötsch J^{1,2}, Weyer-Menkhoff I¹, Tegeder I¹. Current evidence of cannabinoid-based analgesia obtained in preclinical and human experimental settings. *Eur J Pain.* 2018 Mar;22(3):471-484. doi: 10.1002/ejp.1148. Epub 2017 Nov 21.

Evidencia experimental animal y humana sobre el uso de cannabis medicinal en dolor

Dr. Pablo R. Brumovsky ^{a, b, c}

^a Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT), CONICET-Universidad Austral

^b Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral

^c Grupo de Interés Especial en Investigación en Dolor (GIEID), Asociación Argentina para el Estudio del Dolor

Introducción

Un ejercicio simple para determinar la situación global del grado de conocimiento existente sobre cannabis medicinal para el tratamiento del dolor crónico, es el de compararlo con los opioides. Esto puede hacerse con facilidad en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), el sitio online curado por el National Institutes of Health (NIH) de los Estados Unidos, y la fuente más seria para la identificación de trabajos publicados sobre la temática de interés en ciencias médicas y biológicas. Usando las combinaciones de palabras ‘opioids, pain’ y ‘cannabinoids, pain’, se obtienen los resultados que se observan en la Tabla 1. Desde 1950 hasta Noviembre del 2018, fueron publicados 47.081 artículos sobre opioides y dolor. Por el contrario, desde 1970, tan sólo han sido publicados 1.724 trabajos sobre cannabinoides y dolor. Resulta de interés observar que la sumatoria de los estudios originales y ensayos clínicos para el tema opioides y dolor arroja casi 40.000 publicaciones; para los cannabinoides y el dolor, ese valor es de casi 1.150 (Tabla I).

Tabla I. Cuadro comparativo del nivel de publicación científica sobre opioides, cannabinoides y dolor crónico

	Opioides, Dolor	Cannabinoides, Dolor
Total	47.559	1.744
Publicaciones originales	29.489	1.040
Ensayos clínicos	10.962	123
Revisiones	7.108	581

Resulta evidente, al observar la Tabla I, que hasta el momento, han sido invertidos abundantes recursos en todo el mundo para comprender mejor los riesgos y beneficios del uso de opioides, especialmente en humanos, para el tratamiento del dolor. En comparación, los números claramente indican que la Ciencia aún necesita dedicar más tiempo y recursos enfocados en cannabis medicinal para el tratamiento del paciente con dolor crónico.

En la Argentina, es prácticamente imposible avanzar en los esfuerzos para estudiar y comprender mejor los riesgos y beneficios de los cannabinoides en el contexto del dolor crónico, en parte debido a que la reglamentación para el uso de cannabinoides en investigación, y el acceso al mismo, no están lo suficientemente desarrollados. El paliativo de esta situación al momento en la Argentina es nutrirse de conocimiento prestado sobre este tema, y la eventual experiencia informal que se genera en los consultorios médicos, con una población que ya consume productos cannabinoides, cualquiera sea su procedencia y nivel de calidad. Sin embargo, aún cuando el número de trabajos publicados sobre cannabis medicinal y dolor sea modesto, es posible extraer información valiosa de las publicaciones disponibles hasta el momento. Así, sabemos que los mamíferos están dotados de un sistema endocannabinoide.

Evidencia pre-clínica (evidencia en animales)

Al igual que lo ocurrido con los opioides, la realización de que nuestro organismo es capaz de responder a los fitocannabinoides (la marihuana y sus principios activos) sugirió rápidamente que debía haber un sistema endógeno que reaccionara a los mismos (receptores cannabinoides CB1 y CB2) e inclusive que posiblemente produjéramos moléculas cannabinoides endógenas (endocannabinoides, de los cuales los más salientes son la anandamida o etanolamina arachidonoil (AEA) y el 2-araquidonoil glicerol (2-AG)). Completando nuestro conocimiento sobre los endocannabinoides, fueron descritas además varias enzimas que se ocupan tanto de la producción así como de la degradación de AEA y 2-AG entre otras, lo cual como veremos más adelante ha adquirido un importante potencial terapéutico. En poco tiempo, pudo determinarse que la actividad del sistema endocannabinoide permite la modulación de procesos como el dolor, la cognición, la memoria, la función endócrina, de las náuseas y vómitos, la inflamación y el reconocimiento inmune.

Los endocannabinoides, como ya se mencionó más arriba, se unen a dos receptores conocidos hasta el momento, CB1 (descubierto en 1998) y CB2 (descubierto en 1992), presentes tanto en neuronas (CB1, CB2), así como en células de la glia y del sistema inmune (CB2), y distribuidos a lo largo de varios de los sitios correspondientes a las vías del dolor, incluyendo las neuronas sensitivas, la médula espinal, el tronco del encéfalo y varias áreas cerebrales incluyendo el tálamo y la corteza cerebral. La activación, tanto del CB1 como del CB2, se asocia a mecanismos de inhibición de la liberación de neurotransmisores y moléculas excitatorias como el glutamato y las citoquinas, de allí el rol analgésico sugerido en experimentación en animales y aparentemente mantenida en humanos.

El rol del sistema endocannabinoide, así como la utilidad de la aplicación exógena de compuestos que actúan a través del mismo, en el contexto del dolor ya cuenta con evidencia pre-clínica (en animales) creciente. Así, ha sido observado que los receptores CB1 y CB2 participan en procesos de modulación del dolor en modelos animales de osteoartritis, artritis reumatoidea y dolor neuropático (dolor causado por lesiones directas de los nervios). En la gran mayoría de los casos, la activación de estos receptores, o la manipulación experimental de la producción de endocannabinoides sugieren un rol positivo de reducción del dolor causado por las condiciones patológicas arriba mencionadas. Finalmente, la información preclínica sobre el rol del sistema endocannabinoide y el cannabis medicinal en dolor visceral es mucho menos abundante, aunque la evidencia disponible sugiere nuevamente un rol positivo en modelos de dolor causado por lesiones de la vejiga urinaria.

También en experimentación animal, hace varios años que se estudian estrategias farmacológicas para la modulación del sistema endocannabinoide. Los exponentes más avanzados incluyen la inhibición de las enzimas que participan en la degradación de los endocannabinoides, la hidrolasa amida de ácidos grasos (FAAH) y la lipasa monoacilglicerol (MAGL), lo cual naturalmente conlleva a un aumento de los endocannabinoides. En general, la evidencia sugiere que este tipo de estrategia aportaría beneficios en diferentes modelos de dolor en animales. Sin embargo, también es de destacar que en determinados casos, se observan efectos opuestos a los esperados, por ejemplo inducción de dolor en lugar de su supresión. Finalmente, existe un número importante de estrategias farmacológicas en desarrollo pero aún con poca evidencia que permita concluir su validez terapéutica.

Evidencia clínica (evidencia en humanos)

Como fuera destacado al comienzo de esta sección, existen poco más de 120 estudios realizados en humano, que analizan la utilidad de los cannabinoides como estrategia medicinal en pacientes con dolor crónico. La evidencia existente al momento ha sido cuidadosamente revisada en trabajos de publicación muy reciente, y cuyas observaciones se sintetizan a continuación.

En primer lugar, en estudios de dolor experimental en voluntarios sanos sometidos a modelos de dolor agudo, los resultados son extremadamente modestos. Así, mientras que pareciera ser que la administración de THC reduce la conectividad funcional de áreas corticales y subcorticales asociadas al dolor (por ende reduciendo la percepción del dolor), las medicaciones basadas en cannabis generalmente carecen de efectos

en la sensación del dolor en sí mismo. En otras palabras, el paciente siente el mismo dolor aunque el impacto cognitivo y emocional del mismo es menor. Por el contrario, y lamentablemente, también se observó en algunos casos todo lo contrario al efecto deseado, es decir, mayor sensación de dolor.

En segundo lugar, la evaluación de inhibidores de FAAH en humanos también ha atravesado dificultades. En un ensayo en Fase I (seguridad toxicológica en voluntarios sanos) de dos compuestos inhibidores de FAAH se demostró buena tolerancia y aumentos significativos en los niveles sanguíneos de AEA. Sin embargo, la utilización de uno de estos compuestos (PF-04457845) no indujo analgesia significativa en los ensayos de Fase II (prueba de concepto terapéutico) en pacientes con osteoartritis de larga data. Por otro lado, y lamentablemente, la utilización de otro inhibidor de FAAH, BIA-102474, condujo a la toxicidad neurológica severa, con la muerte de uno de los participantes, y daños neurológicos permanentes en otros 5. Sin embargo, en este caso, es posible que hubiera problemas en el diseño del ensayo y la molécula utilizada, y no de una toxicidad especial del FAAH, ni de su potencial beneficio terapéutico.

En tercer lugar, en un informe publicado el año 2017 de las Academias Nacionales de Ciencia, Ingeniería y Medicina de los Estados Unidos sobre la evidencia existente de la eficacia de los cannabinoides sobre el dolor crónico, en los cuales fueron revisados 28 ensayos clínicos aleatorizados (2454 pacientes), que compararon los cannabinoides (en diferentes formatos que incluyeron fumado o vaporizado de flor de cannabis, extractos de THC o combinaciones de THC y CBD) contra tratamiento habitual, placebo o sin tratamiento, en 10 condiciones de dolor crónico (incluyendo dolor inflamatorio, neuropático, oncológico y por síndrome de inmunodeficiencia adquirida), se concluyó que “*existe evidencia sustancial de que el cannabis es un tratamiento efectivo para el tratamiento del dolor crónico en el adulto*”. Sin embargo, el informe precisó que el análisis podría estar sesgado, ya que varios de los estudios fueron hechos fuera de los Estados Unidos (con lo cual se introducen variaciones regulatorias para la ciencia y la obtención y calidad del cannabis medicinal entre países), y que la flor de cannabis utilizada en los ensayos realizados en los Estados Unidos usaron un solo tipo de proveedor certificado, lo cual contrasta con la gran cantidad de cultivadores en el país que prácticamente nunca pueden garantizar calidad ni concentraciones del cannabis expedido. El informe concluyó que aún se conoce poco de la eficacia, dosis, rutas de administración, o los efectos adversos de productos comúnmente obtenidos en estados donde su venta se encuentra regulada. Asimismo, recomienda mayor investigación sobre las varias formas, rutas de administración y combinaciones de cannabinoides.

Al poco tiempo de emitirse este informe, surgió otro, el Informe Cochrane sobre medicinas basadas en cannabis para el tratamiento del dolor crónico neuropático en adultos, publicado en el 2018. Los criterios de inclusión y exclusión de ensayos clínicos en el informe Cochrane fueron mucho más estrictos que en aquel del 2017, y además se categorizó la información en base a la calidad de la evidencia. Fueron incluidos 16 estudios de 2 a 26 semanas de duración, con 1750 participantes. Todos los estudios compararon medicación basada en cannabis con placebo, con la excepción de uno de ellos que comparó THC sintético con dihidrocodeína (DHC). Los estudios compararon la aplicación de nabiximols (combinación 1:1 THC y CBD, también conocido como Sativex®), hierba de cannabis inhalada, THC sintético (nabilona) y THC derivado del cannabis (dronabinol). Asimismo, fueron incluidos resultados negativos y otros no publicados, no se incluyeron estudios de corta duración (1 o 2 días de tratamiento) o que no explicitaran el origen del dolor crónico, y se analizaron detalladamente efectos adversos y abandono por los mismos. En su conjunto, el informe destaca que existe evidencia de calidad moderada a baja para el alivio del dolor (crónico; para el dolor agudo existe evidencia de muy baja calidad), evidencia de baja calidad para la mejora global del paciente, y evidencia de baja calidad para la reducción de la intensidad del dolor, mejoras en el sueño y estrés psicológico. Asimismo, el informe destacó que más personas dejaron el tratamiento por los efectos adversos asociados al uso de medicinas basadas en cannabis, en comparación con el placebo (evidencia de calidad moderada). Por otro lado, si bien se observó evidencia de baja calidad de que más personas reportaron cualquier evento adverso y efectos adversos específicos del sistema nervioso central y desórdenes psiquiátricos con el uso de todas las medicinas basadas en cannabis, comparado con placebo, la magnitud de los efectos adversos del sistema nervioso fue clínicamente relevante. En suma, el informe concluye que “*no hay evidencia de alta calidad que sugiriera que cualquiera de las medicinas basadas en*”

cannabis analizadas sea de valor para el tratamiento de personas con dolor neuropático crónico". El informe también detectó problemas en: a) la compleción y aplicabilidad de la evidencia, b) resultados inconsistentes y criterios de inclusión y exclusión de pacientes inadecuados, c) signos de subjetividad en las publicaciones (trabajos esponsorados por la industria con resultados negativos, los cuales aún no han sido totalmente publicados), d) fallas en la selección de los pacientes, en dónde muchos de los participantes involucrados en los estudios son consumidores de cannabis, pero no se hacen comparaciones con pacientes que nunca consumieron, e) fallas en el análisis del efecto del cannabis medicinal en las diferentes modalidades sintomáticas de dolor (dolor paroxístico vs. quemante vs. profundo), f) números bajos de pacientes (varios estudios con menos de 10 participantes), g) y como consecuencia, la incapacidad de detectar efectos adversos raros o serios (son necesarios entre 100.000 y 300.000 pacientes para hacerlo).

Finalmente, fueron publicados recientemente (2018) dos estudios sobre el uso de cannabis en pacientes con dolor crónico no-oncológico. El primero, una revisión amplia, exhaustiva y estricta, publicada en la revista Pain, y el segundo un estudio observacional de cuatro años de duración realizado en Australia y publicado en la prestigiosa revista LANCET. Ambos estudios destacan que "no existe evidencia de que el uso de cannabis en cualquiera de sus formas reduzca la severidad del dolor en pacientes con dolor no-oncológico". Más aún, se observó que el consumo de cannabis no condujo a un menor consumo de opioides (lo cual fue una observación contraria a lo que varias publicaciones sugerían era uno de los mayores beneficios del consumo de cannabis medicinal por pacientes con dolor crónico), e inclusive, que estos pacientes reportaron mayor dolor, mayor ansiedad y mayores dificultades para manejar el dolor que los pacientes no consumidores de cannabis. Sólo se justificó el uso de nabiximols como terapia adyuvante en pacientes con dolor relacionado a la esclerosis múltiple (aunque con un número necesario para tratar alto, y un número necesario para dañar bajo, alta incidencia de abandono de tratamiento por efectos adversos y desconociéndose la eficacia y seguridad de largo plazo). Asimismo, se sugirió que es improbable que el cannabis y los cannabinoides pudieran ser utilizados como monoterapia.

Conclusiones

En suma, el camino a recorrer aún es largo para determinar el valor del cannabis en medicina del dolor. La evidencia pre-clínica, si bien no libre de contradicciones, continúa abonando la idea de que la modulación del sistema endocannabinoide, sea por la administración exógena de cannabinoides, o por la intervención de la maquinaria de síntesis hallada en los mamíferos, tendría un valor terapéutico interesante en el contexto del dolor. Por el contrario, la evidencia clínica es aún escueta, y en muchos casos de baja calidad, lo cual no colabora en el juicio crítico que debiera hacerse respecto del uso del cannabis medicinal como estrategia terapéutica en el paciente que sufre dolor. La heterogeneidad aún reinante de los resultados obtenidos en varios ensayos clínicos de variable calidad y rigor, impiden aún aseverar la eficacia terapéutica y seguridad de las diferentes medicinas basadas en cannabis actualmente disponibles.

Sin embargo, la misma pobreza en la calidad de los análisis de los efectos terapéuticos y adversos debe ser un motor para continuar impulsando mayor investigación básica y sobre todo clínica de alta calidad, lo que sin duda aportará información importante que permita posicionar a las medicinas basadas en cannabis en el lugar adecuado del espectro de drogas para el tratamiento del dolor crónico.

Fuentes

1. Lee, G., et al., *Medical Cannabis for Neuropathic Pain*. Curr Pain Headache Rep, 2018. 22(1): p. 8.
2. Mucke, M., et al., *Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 3: p. CD012182.
3. Lotsch, J., I. Weyer-Menkhoff, and I. Tegeder, *Current evidence of cannabinoid-based analgesia obtained in preclinical and human experimental settings*. Eur J Pain, 2018. 22(3): p. 471-484.
4. Woodhams, S.G., et al., *The role of the endocannabinoid system in pain*. Handb Exp Pharmacol, 2015. 227: p. 119-43.
5. Devane, W.A., et al., *Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain*. Mol Pharmacol, 1988. 34(5): p. 605-13.
6. Matsuda, L.A., et al., *Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA*. Nature, 1990. 346(6284): p. 561-4.

7. Hsieh, G.C., et al., *Central and peripheral sites of action for CB(2) receptor mediated analgesic activity in chronic inflammatory and neuropathic pain models in rats*. Br J Pharmacol, 2011. 162(2): p. 428-40.
8. Romero-Sandoval, A. and J.C. Eisenach, *Spinal cannabinoid receptor type 2 activation reduces hypersensitivity and spinal cord glial activation after paw incision*. Anesthesiology, 2007. 106(4): p. 787-94.
9. Starowicz, K. and D.P. Finn, *Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action*. Adv Pharmacol, 2017. 80: p. 437-475.
10. Maldonado, R., J.E. Banos, and D. Cabanero, *The endocannabinoid system and neuropathic pain*. Pain, 2016. 157 Suppl 1: p. S23-32.
11. Russo, E.B. and A.G. Hohmann, *Role of cannabinoids in pain management*, in *The American Academy of Pain Medicine Textbook on Pain Management. Comprehensive treatment of chronic pain by medical, interventional, and integrative approaches*, T.R. Deer, et al., Editors. 2014, Springer: Berlin.
12. Jensen, B., et al., *Medical Marijuana and Chronic Pain: a Review of Basic Science and Clinical Evidence*. Curr Pain Headache Rep, 2015. 19(10): p. 50.
13. Fine, P.G. and M.J. Rosenfeld, *Cannabinoids for neuropathic pain*. Curr Pain Headache Rep, 2014. 18(10): p. 451.
14. Barrie, N. and N. Manolios, *The endocannabinoid system in pain and inflammation: Its relevance to rheumatic disease*. Eur J Rheumatol, 2017. 4(3): p. 210-218.
15. Barrie, N., et al., *Endocannabinoids in arthritis: current views and perspective*. Int J Rheum Dis, 2017. 20(7): p. 789-797.
16. Kazantzis, N.P., et al., *Opioid and cannabinoid synergy in a mouse neuropathic pain model*. Br J Pharmacol, 2016. 173(16): p. 2521-31.
17. Alexander, A., P.F. Smith, and R.J. Rosengren, *Cannabinoids in the treatment of cancer*. Cancer Lett, 2009. 285(1): p. 6-12.
18. King, K.M., et al., *Single and combined effects of Δ9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse model of chemotherapy-induced neuropathic pain*. BMJ, 2018. 174: p. 2832-2841.
19. Bjorling, D.E. and Z.Y. Wang, *Potential of Endocannabinoids to Control Bladder Pain*. Front Syst Neurosci, 2018. 12: p. 17.
20. Pamplona, F.A., et al., *Anti-inflammatory lipoxin A4 is an endogenous allosteric enhancer of CB1 cannabinoid receptor*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. 109(51): p. 21134-9.
21. Woodhams, S.G., et al., *The cannabinoid system and pain*. Neuropharmacology, 2017. 124: p. 105-120.
22. Holt, S., et al., *Inhibitors of fatty acid amide hydrolase reduce carrageenan-induced hind paw inflammation in pentobarbital-treated mice: comparison with indomethacin and possible involvement of cannabinoid receptors*. Br J Pharmacol, 2005. 146(3): p. 467-76.
23. Sasso, O., et al., *Peripheral FAAH and soluble epoxide hydrolase inhibitors are synergistically antinociceptive*. Pharmacol Res, 2015. 97: p. 7-15.
24. Kinsey, S.G., et al., *Blockade of endocannabinoid-degrading enzymes attenuates neuropathic pain*. J Pharmacol Exp Ther, 2009. 330(3): p. 902-10.
25. Guindon, J., et al., *Peripheral antinociceptive effects of inhibitors of monoacylglycerol lipase in a rat model of inflammatory pain*. Br J Pharmacol, 2011. 163(7): p. 1464-78.
26. Abrams, D.I., et al., *Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial*. Neurology, 2007. 68(7): p. 515-21.
27. Wilsey, B., et al., *Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain*. J Pain, 2013. 14(2): p. 136-48.
28. Salottolo, K., et al., *The grass is not always greener: a multi-institutional pilot study of marijuana use and acute pain management following traumatic injury*. Patient Saf Surg, 2018. 12: p. 16.
29. Pawsey, S., et al., *Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of FAAH Inhibitor V158866: A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase I Study in Healthy Volunteers*. Drugs R D, 2016. 16(2): p. 181-91.
30. Moore, N., *Lessons from the fatal French study BIA-10-2474*. BMJ, 2016. 353: p. i2727.
31. The National Academies of Science, I.a.M., *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. 2017, National Academies of Science, Engineering and Medicine: Washington DC.
32. Whiting, P.F., et al., *Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA, 2015. 313(24): p. 2456-73.
33. Fitzcharles, M.A., et al., *Efficacy, Tolerability, and Safety of Cannabinoid Treatments in the Rheumatic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2016. 68(5): p. 681-8.
34. Richards, B.L., et al., *Efficacy and safety of neuromodulators in inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review*. J Rheumatol Suppl, 2012. 90: p. 28-33.
35. Ware, M.A., et al., *Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS)*. J Pain, 2015. 16(12): p. 1233-1242.
36. Stockings, E., et al., *Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic non-cancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies*. Pain, 2018.
37. Campbell, G., et al., *Effect of cannabis use in people with chronic non-cancer pain prescribed opioids: findings from a 4-year prospective cohort study*. Lancet Public Health, 2018. 3(7): p. e341-e350.

Uso de cannabis medicinal en pacientes con dolor crónico oncológico y no-oncológico

Dr. Harry Trigoso Venario ^a, Dr. Ariel Cherro ^b, Dr. Pablo Rodolfo Brumovsky ^{c, d, e}

^a Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario Austral

^b Servicio de Medicina Paliativa, Clínica 25 de Mayo, Mar del Plata, Buenos Aires

^c Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT), CONICET-Universidad Austral

^d Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral

^e Grupo de Interés Especial en Investigación en Dolor (GIEID), Asociación Argentina para el Estudio del Dolor

Introducción

Si bien, como viene describiéndose desde el principio de este informe, aún no existe la suficiente evidencia clínica y científica para utilizar cannabis medicinal de manera segura y conociendo todos los riesgos y beneficios a los que se expone el paciente con dolor crónico, es posible aprovechar la experiencia internacional, al menos para ejercer un juicio crítico que guíe el razonamiento y cualquier recomendación que el médico deba hacerle al paciente, hasta tanto se solidifique el status legal del cannabis medicinal en la Argentina. En esta sección, se sintetizan algunas de las consideraciones prácticas para la administración y dosaje de cannabis medicinal, las objeciones para su uso, y las estrategias que Estados ampliamente regulados han elegido para mantener el control del uso de cannabinoides en dolor crónico oncológico y no-oncológico en pos de la seguridad del paciente y la Sociedad.

Guía Canadiense para la prescripción de cannabinoides medicinales en atención primaria

Canadá cuenta con un Ley para el uso regulado del cannabis medicinal desde el año 2001, y es una de las Sociedades que más ha avanzado en la aceptación y utilización racional del cannabis en medicina. Dieciocho años después, surge la última guía para el uso de cannabinoides en atención primaria, delimitando una línea muy clara entre los beneficios y los riesgos que se hallan en juego para el paciente con dolor crónico para los que el uso de cannabis medicinal podría ser una opción.

Esta guía, que también incluye recomendaciones para uso en náusea, vómitos y espasticidad, se enfocó en cannabinoides medicinales farmacéuticos: el cannabinoide sintético nabilona (acción Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC), nombre comercial, Cesamet®, Valeant Canadá Limitée/Limited), un preparado derivado del cannabis conteniendo THC y cannabidiol (CBD), relación 1:1 (Nabiximol, nombre comercial Sativex®, GW Pharma Ltd, Reino Unido), y la marihuana médica. Fueron seleccionados ensayos clínicos aleatorizados controlados, con el fin de sacar conclusiones basadas en el máximo nivel de evidencia. El comité de revisión fue multidisciplinario, incluyendo generalistas, médicos de familia, oncólogos, enfermeros, farmacéuticos y representantes de pacientes, entre otros. La guía recibió contribuciones adicionales de otros 10 autores y fue revisada por 40 autores más. Finalmente, las observaciones fueron categorizadas en fuertes, medianas y débiles de acuerdo al sistema GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Los puntos más salientes son:

1. **NO se recomienda** el uso de cannabinoides medicinales **para la mayoría de las condiciones médicas** debido a la falta de evidencia de beneficio y de daño conocido (recomendación fuerte); las potenciales excepciones son algunos tipos de dolor, náusea y vómito inducido por la quimioterapia, y espasticidad por esclerosis múltiple o lesión de la médula espinal.

2. **NO se recomienda** al uso cannabinoides medicinales para el **dolor agudo o la cefalea** (*recomendación fuerte*).
3. **NO se recomienda** el uso de cannabinoides medicinales para el **dolor asociado a condiciones reumatológicas** (incluyendo la osteoartritis y la lumbalgia) (*recomendación fuerte*).
4. **NO se recomienda** el uso de cannabinoides medicinales **como terapia de primera o segunda línea del dolor neuropático o el dolor por cáncer en etapa paliativa** (*recomendación fuerte*).
 - i. En casos refractarios, aún cuando la recomendación es débil, los médicos podrían:
 - a. Charlar con el paciente acerca de los riesgos y beneficios de los cannabinoides medicinales para el dolor.
 - b. Considerar su uso en pacientes que hubieran sido sometidos a un ensayo terapéutico razonable con más de 3 analgésicos prescritos, pero continúan con un problemas persistentes de dolor.
 - c. Recordar que los cannabinoides medicinales serían adyuvantes respecto de otros analgésicos prescritos.
5. **Tipos de cannabinoides medicinales para dolor.**
 - i. **SÓLO se recomienda un producto desarrollado farmacéuticamente** (nabilona o nabiximols) como agente inicial (*recomendación fuerte*)
 - a. *Nabilona* es una droga fuera de prospecto y tiene evidencia limitada de beneficio. Sin embargo, es menos cara que el nabiximols y su dosaje es más consistente que con el cannabis fumado.
 - b. *Nabiximol* es caro, y, en algunas provincias (Canadá), sólo se encuentra disponible a través de la prescripción de un especialista o mediante autorización especial. Sin embargo, se cuenta con mayor evidencia para nabiximols.
 - ii. **NO se recomienda la marihuana médica** (especialmente la fumada) como el producto inicial (*recomendación fuerte*)
 - a. La evidencia disponible para el cannabis fumado se halla sujeta a una parcialidad muy alta, y no se conocen las consecuencias de largo plazo.
 - b. Los productos disponibles pueden tener concentraciones mucho más altas de THC y CBD que las que fueron investigadas.

Finalmente, la guía ofrece más detalles sobre el beneficio estimado de los cannabinoides medicinales cuando se trata el dolor crónico, la náusea y los vómitos inducidos por la quimioterapia, y la espasticidad, los eventos adversos y la frecuencia estimada de eventos para los cannabinoides medicinales (información no mostrada en este informe). Sin embargo, quizás sea útil mencionar un cuadro comparativo con otras drogas utilizadas en pacientes con dolor crónico, en donde se toma como referencia una mejora sustancial de la percepción del dolor debe ser de aproximadamente el 30%, respecto de la situación antes del tratamiento, para ser considerada significativa. Entre varias de las drogas comúnmente utilizadas en dolor crónico que se comparan contra los cannabinoides figuran la amitriptilina, dosis altas de opioides, la venlafaxina, la pregabalina y la gabapentina y la duloxetina. Mientras que sólo 9% de los pacientes reportan mejoras con el tratamiento con cannabinoides, 25% mejoran con amitriptilina, 18 % con dosis altas de opioides, 17% con venlafaxina, 16% con pregabalina y gabapentina y 13% con duloxetina. Por otra parte, en todos los estudios que analizaron la función de todas estas drogas, incluyendo los cannabinoides, observaron que el 25% de los pacientes mejoraron aún sin tratamiento o cuando recibían placebo. Finalmente, de la totalidad de los pacientes evaluados para cada droga experimental, fue siempre el grupo tratado con cannabis el que mostró la mayor proporción de pacientes que no mejoran con el tratamiento (hasta un 66% vs. 50% de pacientes tratados, por ejemplo, con amitriptilina).

Recomendaciones posibles para la prescripción de cannabinoides medicinales en el paciente con dolor crónico

Debido a que la Ley Argentina aún no cuenta con la reglamentación que autorice la prescripción y uso de cannabis medicinal en el paciente con dolor crónico, la presente sección sólo tiene carácter informativo. Cualquier recomendación que se lea a continuación no sólo no es aplicable en nuestro contexto por cuestiones legales, sino que además no cuenta con la ponderación correspondiente de los organismos regulatorios tales como ANMAT y la Secretaría de Salud de la Nación, y aún adolece de toda la evidencia clínica y científica estricto que le otorgue carácter de permanente. Finalmente, la falta de productos cannabinoides producidos bajo normas de buena manufactura (es decir, por establecimientos farmacéuticos controlados) enfatiza la seriedad de estas objeciones.

1. Evaluación previa del paciente

Se hacen las mismas recomendaciones que existen para el uso de analgésicos opioides en el tratamiento del dolor no-oncológico. Esto incluye obtención de historia, examen físico y nivel de dolor; contribución psicológica y riesgo de adicción o abuso de sustancia; documentación de historia o uso corriente de drogas ilícitas o de prescripción, incluyendo cannabis y cannabinoides sintéticos, determinación de los efectos del uso previo de cannabinoides en dolor; establecimiento de objetivos de tratamiento con cannabinoides, considerando la reducción del dolor, mejora de las habilidades funcionales, de la calidad del sueño, de la calidad de vida y la reducción del uso de otras medicaciones; discusión de posibles efectos adversos (por ejemplo, en el sistema nervioso central, cardiovascular, respiratorio), y riesgos de adicción. Asimismo, el desarrollo de una agenda de seguimiento para revisar periódicamente al paciente (las 5 As: analgesia, actividades, eventos adversos, conductas abusivas, documentación adecuada).

2. Modos de administración

Las vías de administración descritas para el cannabis hasta el momento incluyen el fumado, la vaporización, el consumo oral e inclusive otras rutas (aplicación tópica, supositorios, etc., pero con nulo nivel de evidencia).

El fumado de cannabis es el más habitual pero no es recomendado. Su inicio de acción va de 5-10 min, con una duración de 2-4 horas, siendo su ventaja la rápida acción en casos de síntomas episódicos de dolor agudo, y sus contras la necesidad de experiencia en el uso. La combustión (hasta 900°C) resulta en tóxicos adicionales, del mismo modo que ocurre con el cigarrillo. El uso crónico se asocia a síntomas respiratorios, y existe el potencial para el desarrollo de cáncer y enfermedad obstructiva crónica, especialmente en los pacientes que mezclan fumado de cannabis y tabaco.

La vaporización calienta el cannabis entre 160-230 °C, reduce la producción de monóxido de carbono, tiene inicio de acción, duración, ventajas y desventajas similares al fumado, aunque no elimina completamente algunos de los tóxicos adicionales a su combustión. Su uso conduce a menores síntomas respiratorios. Sin embargo, el costo de los vaporizadores puede ser alto y no son siempre fácilmente transportables. Asimismo, la vaporización está sujeta a variables como: 1) el tamaño de la cámara, 2) la profundidad de la inhalación, 3) la mantención de la respiración, 4) la concentración de principios activos, etc.

El consumo oral en aceites, cápsulas, y otras formulaciones está ganando popularidad, y cuando son producidos bajo normas de buenas prácticas de manufactura, es más fácil definir dosajes. El inicio de acción de formulaciones orales suele estar entre 60-180 minutos, con duración entre 6-8 horas. Produce menos olor y es más conveniente y discreto. Sería particularmente útil en condiciones crónicas. Pero, la titulación es complicada por su inicio de acción más tardío. Por el contrario, el inicio de acción de formulaciones oromucosas es de 15-45 min, con duración de 6-8 horas, y se cuenta con

un producto de calidad farmacéutica (nabiximols (Sativex®)) bien documentada respecto de su eficacia y seguridad, aunque caro y no siempre disponible. El consumo alimentario es mucho más difícil de controlar en cuanto a dosis ingerida.

3. Usos terapéuticos

En principio, son muchas las recomendaciones de carácter anecdótico que apoyan el uso del cannabis medicinal en dolor crónico. Sin embargo, como ya viene refiriéndose en este informe, y es continuamente enfatizado en varios países con leyes y regulaciones estrictas sobre la temática, la evidencia aún no es lo suficientemente fuerte como para justificar el uso irrestricto del cannabis medicinal en dolor crónico.

Hasta tanto surja mayor evidencia científica sobre el uso de cannabis medicinal en el paciente con dolor crónico, el presente informe, se adhiere a las recomendaciones destacadas más arriba en la Guía Canadiense para la prescripción de cannabinoides medicinales en atención primaria (ver más arriba).

4. Dosificación

Con la excepción de compuestos de calidad farmacéutica (e.g. Sativex®, Nabilona®; ver más abajo), que permiten una dosificación conocida y controlada, es muy difícil establecer protocolos seguros de dosificación de cannabinoides en otros formatos (fumado, consumo alimentario, aceites), lo cual además conlleva a una titulación mucho menos confiable.

Sin embargo, las recomendaciones incluyen inicio con dosis bajas, despacio y tratando de que se mantengan bajas (facilitaría el desarrollo de tolerancia a los efectos psicoactivos del THC, particularmente importante en pacientes no consumidores); las dosis deberían ser determinadas individualmente, ya que su eficacia podría depender del tono endocannabinoide de base; y no es necesario lograr efectos eufóricos para alcanzar el control del síntoma doloroso.

El uso de formulaciones a predominio CBD y muy bajas concentraciones de THC podrían facilitar el control del síntoma, la función y la calidad de vida, con menor cantidad de efectos adversos (por ejemplo, efectos psicotrópicos), aunque podrían requerirse dosis mayores.

Mientras que para las condiciones crónicas el uso de preparaciones orales de larga duración podría ser útil, la vaporización podría adquirir valor para exacerbaciones episódicas de los síntomas (metodología de rescate).

Finalmente, las preparaciones de cannabis deberían ser guardadas en un lugar seguro, o bajo llave en el hogar.

5. Tácticas de titulación

Los efectos de las preparaciones orales producidas bajo normas de buena manufactura son más fáciles de juzgar respecto de las preparaciones inhaladas. En general, y tomando como referencia formulaciones con THC, se recomienda la administración nocturna, para evitar los efectos adversos y desarrollar tolerancia, comenzando con dosis bajas de THC (1.25-2.5 mg), e ir aumentando la dosis de a 1.25 a 2.5 mg hasta alcanzar efecto terapéutico deseado. En el caso de efectos adversos no-deseados, regresar a la dosis menor siguiente que no generara tales trastornos y fuera eficaz. El uso de dosis mayores a 5 mg por día de THC es considerado generalmente innecesario, con la excepción de pacientes con cáncer, y podrían sugerir tolerancia o abuso. La tolerancia al THC podría ser frenada con una interrupción de tratamiento no menor a las 48 hs, y preferiblemente mayor. También es importante mencionar que los pacientes que retomaran la medicación con cannabis luego de un período de abstinencia podrían observar un efecto terapéutico con dosis menores a las que venían consumiendo.

Las versiones predominantes en CBD causan menos efectos adversos, pero no se cuenta aún con guías sobre dosis o dosis máxima que puedan ayudar, salvo para la psicosis (800 mg) y los desórdenes epilépticos (25-50 mg/kg). Para otras indicaciones, se pueden observar beneficios con dosis mucho menores (5-20 mg/día).

6. Sugerencias en el uso de productos comerciales

- *Nabilona (THC sintético, Cesamet®)*. Si bien aún no existen ensayos clínicos aleatorizados con nabilona adecuados para el tratamiento del dolor crónico (tan sólo dos reportes clínicos, mostrando un modesto beneficio), podría sugerirse que ante la falla de cualquier otra estrategia, se podría considerar el inicio de nabilona a 0.5 mg oral por la noche, e incrementar la dosis de a 0.5 mg cada dos o tres días hasta un máximo de 2-3 mg por la vía oral, dos veces al día.
- *Dronabinol (THC sintético, Marinol®, Solvay Pharma Inc, Canadá)*. El uso de dronabinol, normalmente indicado como antiemético, se basa sólo en dos estudios, uno en el cual se observó que con una dosis de hasta 10 mg se lograba un efecto modesto en el tratamiento de dolor central en pacientes con esclerosis múltiple, y otro en un (1) solo paciente con dolor no-oncológico, que mostró mejoría del dolor similar a la observada con codeína a dosis mayores a 10 mg o mayores.
Nuevamente, ante la falla de otras terapias, se recomendó iniciar dronabinol a 2.5 mg oral por la noche, y luego incrementar de a 2.5 mg cada dos o tres días hasta un máximo de 10-20 mg por la vía oral, dos veces al día.
- *Nabiximols (THC:CBD, Sativex®, GW Pharamaceuticals, UK)*. En el año 2005, Sativex fue aprobado en Canadá para su uso en espasticidad asociada a la esclerosis múltiple. En el 2007 recibió una autorización adicional como adyuvante analgésico en el tratamiento del dolor por cáncer del adulto con tumor maligno avanzado (y en casos de pacientes que pese a tomar la más alta dosis tolerada de opioides, aún registra dolor moderado o severo). We recomienda el comienzo del tratamiento con un spray por día (2.7mg THC: 2.5mg CBD), hasta un máximo de 12 sprays por día (32.4 mgTHC/30 mg CBD por día).
- *Epidiolex® (extracto puro de CBD en aceite para administración por vía oral, GW Pharamaceuticals, UK)*. Este producto acaba de ser aprobado por la FDA en los Estados Unidos, con lo cual la información aún es escueta. En los ensayos clínicos que condujeron a su aprobación, realizados en niños con epilepsia refractaria, se sugiere una dosis diaria de entre 5-20 mg/kg en niños. La dosificación en adultos se desconoce.

7. Contraindicaciones

El cannabis y los cannabinoides son en general contraindicados en la lactancia y el embarazo. Las secuelas fetales y neonatales son al menos por el momento contradictorias. El uso en niños y adolescentes permanece obscuro, y se recomienda evitarlo en enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma.

También están contraindicados en pacientes con psicosis y la esquizofrenia. Las versiones a predominancia CBD podrían ser más seguras en estos pacientes. Asimismo, deben ser usados con precaución en pacientes ansiosos o con historia de ansiedad, o en pacientes con desórdenes de pánico por su capacidad inductora de ansiedad. Finalmente, por sus efectos sedativos y cognitivos, los cannabinoides deben ser utilizados con las mismas precauciones que para los opioides, las benzodiacepinas o cualquier agente sedativo.

El cannabis y los cannabinoides deben ser utilizados con precaución en pacientes con condición cardíaca inestable, como por ejemplo angina, debido a la inducción de taquicardia y posible hipotensión debido a THC, aunque parecen no alterar el ritmo QT. Tampoco deben ser administrados a pacientes con hipertensión no controlada, arritmias o enfermedad isquémica activa.

Los pacientes deberían ser advertidos de no manejar u operar maquinaria pesada, si experimentaran cualquier efecto adverso que afectara el desarrollo de sus actividades.

Finalmente, los pacientes deberían ser advertidos de la posibilidad y naturaleza de los efectos agudos, y ser monitoreados durante la titulación inicial.

8. Riesgo de abuso

Se ha descrito que esta posibilidad es baja para el dronabinol (Marinol), debido a que la droga carece de las cualidades deseables de inicio rápido y titulabilidad, comúnmente observadas con drogas de abuso. Lo mismo estaría ocurriendo para la nabilona (Cesamet).

Asimismo, la comparación de las propiedades de refuerzo del THC oral, el cannabis fumado y la nabilona en personas con experiencia previa con cannabis sugieren que el cannabis fumado tiene mayor potencial abusivo que cualquier otro cannabinoide, independientemente de la historia de uso de la droga. Por otra parte, no se cuenta con información sobre posibilidad de abuso del Sativex o el Epidiolex.

Finalmente, si bien varias publicaciones sostienen que el uso de cannabis medicinal en pacientes con dolor crónico podría ayudar en el control de abuso y adicciones a otras drogas analgésicas tales como los opioides, existe evidencia también creciente de que tal beneficio no sería tan cierto como se cree. Asimismo, y con buen grado de evidencia, el uso frecuente de cannabis, sobre todo durante la adolescencia, se asocia a dependencia, e incrementa el riesgo de adicción a otras sustancias.

9. Efectos Adversos

Mayormente, la información disponible sobre los efectos adversos del cannabis derivan de lo que se conoce sobre el uso recreacional de marihuana. Sin embargo, ya existen análisis de los diferentes ensayos clínicos disponibles hasta el momento con uso de cannabis medicinal.

Entre los efectos adversos más comunes asociados se encuentran: fatiga y somnolencia, mareos, boca seca, tos, flema y bronquitis (al ser fumado), ansiedad, náusea y efectos cognitivos (esto es particularmente importante en poblaciones jóvenes, en dónde ya se ha demostrado un efecto deletéreo y de largo plazo por consumo temprano de cannabis). Son efectos adversos comunes la euforia, la visión borrosa y el dolor de cabeza. Finalmente, la hipotensión ortostática, la psicosis/paranoia tóxica, la depresión, la ataxia y falta de coordinación, la taquicardia, la hiperémesis y la diarrea son efectos adversos serios pero raros. Es relevante mencionar que en un ensayo clínico reciente en el que se evaluó la eficacia del Sativex en spray (hasta 8 aplicaciones en 3 horas), THC en spray (2.7 mg por aplicación, hasta 48 actuaciones en 24 horas), y placebo, se observó que 10/60, 7/58 y 3/59 pacientes con dolor por tumor maligno avanzado dejaron de utilizarlos por los efectos adversos, respectivamente.

Al momento, no han sido reportado muertes por sobredosis de cannabis medicinal, probablemente debido a la carencia de receptores CB1 en los centros cardiorespiratorios troncoencefálicos. Sin embargo, es importante destacar la muerte, luego de saltar de un cuarto piso al vacío, de un joven de 19 años en Colorado (Estados Unidos), con intoxicación aguda con marihuana comestible, y en el que fue determinado que no existía historia de abuso de cualquier otra sustancia o patologías mentales. También en Colorado, primer estado en legalizar el consumo recreacional de marihuana, se produjo un aumento en el número de accidentes de tráfico fatales, reducción en la edad de inicio del consumo de cannabis, y el tráfico ilegal de cannabis en diferentes

formatos. Si bien no son ejemplos de efectos o consecuencias adversas del consumo de cannabis medicinal, no pueden ser ignorados, si se considera que en no pocas oportunidades el cannabis recreacional es consumido con fines terapéuticos.

Finalmente, son pocos los ensayos clínicos realizados que reporten de manera fehaciente el impacto de los efectos adversos resultantes del consumo a largo plazo de cannabis o cannabinoides sintéticos de composición conocida en la gran mayoría de las condiciones de dolor que podrían ser tratadas con este tipo de fármacos (aún no se ha llegado al límite mínimo de pacientes para detectar efectos adversos serios, es decir, 100.000 pacientes). Sin embargo, en un estudio reciente se observó que si bien la administración a largo plazo (durante 1 año) de Sativex conlleva a dejar el tratamiento por efectos adversos (23/39 pacientes), los mismos son relativamente bien tolerados y en pocos casos por falta de eficacia terapéutica.

10. Interacciones medicamentosas

La mayoría de las interacciones medicamentosas reportadas hasta el momento ocurren por la administración concurrente con otras drogas depresoras del sistema nervioso central. En general, estas interacciones parecen ser raras. THC es oxidada por las CYP 2C9, 2C19 y 3A4. Por ello, los niveles séricos de cannabis podrían incrementar o disminuir ya sea con inhibidores, o estimuladores de estas enzimas, respectivamente.

Hay muy pocos estudios que analizaran las interacciones medicamentosas en sí mismas. Sirve como ejemplo el uso de una dosis alta de CBD con clobazam, en donde los niveles altos del metabolito sedativo N-desmetil clobazam requieren de reducción en la dosis de la droga.

11. Monitoreo

Los pacientes podrían requerir seguimiento cada 1-6 meses, dependiendo de la familiaridad que tuvieran con el cannabis, las condiciones médicas comórbidas, y la habilidad para adherir al plan terapéutico y de mantener un registro sobre la eficacia del cannabis sobre los síntomas y condiciones del individuo.

Debiera monitorearse eficacia, efectos adversos, revisión de cambios en medicación concomitante, y cuando fuera necesario, comenzar un retiro suave para evitar síntomas de “withdrawal”, los cuales no suelen ser serios en pacientes que utilizan cannabis medicinal.

Finalmente, debe considerarse la implementación de cuestionarios validados y evaluaciones de calidad de vida que permitan la documentación de mediciones objetivas para la observación de mejoras en los síntomas y la función.

El ejemplo israelí

En Israel, desde el año 2016 se comenzó un proceso de medicalización de productos basados en cannabis, creándose la Unidad de Cannabis Medicinal (<https://www.health.gov.il/English/MinistryUnits/HealthDivision/cannabis/pages/default.aspx>), encargada de regular el campo del cannabis para uso medicinal y de investigación. Sus objetivos son asegurar: a) la prescripción adecuada para los pacientes, b) el acceso al cuidado y suplido de productos basados en cannabis de buena calidad, b) el control adecuado de un producto definido como “droga peligrosa”.

Le cabe a la Unidad de Cannabis Medicinal el otorgar licencias para el uso de cannabis con fines medicinales a los pacientes que consumen, a los médicos que prescriben, y a los investigadores que lo utilicen para fines científicos.

La Unidad de Cannabis Medicinal Israelí opera con:

- Personas bajo tratamiento o que soliciten ser tratadas con cannabis.
- Médicos que prescriban cannabis.

- Médicos calificados para la aprobación de recomendaciones de uso de cannabis.
- Cultivadores de cannabis, laboratorios autorizados, compañías de transporte y producción de cannabis.
- Farmacias que dispensen cannabis.
- Proveedores de cannabis.
- Los Ministerios de Agricultura y Desarrollo Rural, de Seguridad Pública, de Justicia, de Finanzas, de Impuestos y Aduanas, Policía y la autoridad contra las drogas.
- Gobiernos firmantes de la Convención de Drogas Narcóticas de 1961.
- Profesionales consultores
- Otras organizaciones y asociaciones.

La obtención de una licencia de uso de cannabis medicinal, ya sea con fines médicos o científicos, no es fácil y debe ser correctamente revisada y llevada a cabo por el médico que desee recomendar cannabis, o el científico que desee utilizarlo en su investigación.

En el caso del paciente, la aplicación para el permiso debe contar con los siguientes pasos:

- Aplicación por un médico especialista que recomiende (formulario online, información médica reciente completa del paciente, reporte médico anual, hoja clínica de seguimiento, formularios adicionales en caso de tratarse de pacientes psiquiátricos).
- Recepción por la Unidad de Cannabis Medicinal.
- La evaluación de la aplicación, basado en criterios relevantes e indicaciones.
- Decisión de aprobar o no la aplicación (existiendo una instancia de apelación).
- Gestión del permiso.

Finalmente, también existe un formulario para la solicitud de cambios de dosis, requiriendo:

- El protocolo de las instrucciones recibidas desde el Proveedor.
- La tabla de consumo.

Conclusiones

Hoy en la Argentina, aún carecemos del marco regulatorio que autorice a los profesionales de la salud a prescribir cannabis o cannabinoides medicinales para pacientes con dolor crónico. Por otro lado, en Estados con regulaciones firmes, muchos de los productos cannabinoides para pacientes con dolor crónico son prescritos fuera de prospecto. Tal es el caso de la nabilona y dronabinol en Canadá, con indicación aprobada como anti-eméticos en la náusea y el vómito asociados a quimioterapia; mientras que la indicación listada para el extracto bucal (Sativex®) es la de tratamiento adyuvante para el alivio sintomático del dolor neuropático en esclerosis múltiple y el dolor por cáncer en estado avanzado. Asimismo, ya se ha visto que en Estados como el israelí, las reglas y las regulaciones son muy específicas y estrictas. Tanto que aún continúa llamándose al cannabis “droga peligrosa”, amén de su potencial terapéutico (<https://www.health.gov.il/English/MinistryUnits/HealthDivision/cannabis/pages/default.aspx>).

Existen varios asuntos pendientes que será importantes responder para garantizar el uso seguro de cannabis medicinal en dolor crónico, entre los que destacan mayores y mejores ensayos clínicos que permitan determinar todos los beneficios y posibles daños causados por cannabis; ensayos con diferentes formulaciones cannabinoides, sean sintéticas o naturales; y un seguimiento a largo plazo estricto en todas las etapas etarias del individuo, con el fin de identificar grupos de riesgo.

En suma, amén de la intensa presión social para el uso de cannabis y los cannabinoides en Medicina, es preciso detenerse y contemplar las muchas incógnitas que aún persisten, y no olvidar que por sobre toda buena intención debe primar el sentido de responsabilidad del médico hacia su paciente, cristalizado en el conocido Juramento Hipocrático que demanda no dañar.

Fuentes

1. MacCallum, C.A. and E.B. Russo, *Practical considerations in medical cannabis administration and dosing*. Eur J Intern Med, 2018. **49**: p. 12-19.
2. Clark, A.J., et al., *Guidelines for the use of cannabinoid compounds in chronic pain*. Pain Res Manag, 2005. **10 Suppl A**: p. 44A-6A.
3. Allan, G.M., et al., *Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care*. Can Fam Physician, 2018. **64**(2): p. 111-120.
4. Jovey, R.D., et al., *Use of opioid analgesics for the treatment of chronic noncancer pain--a consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society, 2002*. Pain Res Manag, 2003. **8 Suppl A**: p. 3A-28A.
5. Russo, E.B., *Current Therapeutic Cannabis Controversies and Clinical Trial Design Issues*. Front Pharmacol, 2016. **7**: p. 309.
6. Huestis, M.A., *Human cannabinoid pharmacokinetics*. Chem Biodivers, 2007. **4**(8): p. 1770-804.
7. Russo, E.B. and A.G. Hohmann, *Role of cannabinoids in pain management*, in *Comprehensive treatment of chronic pain by medical, interventional and behavioral approaches*, T. Deer and V. Gordin, Editors. 2013, Springer: New York. p. 181-197.
8. Tashkin, D.P., *Effects of marijuana smoking on the lung*. Ann Am Thorac Soc, 2013. **10**(3): p. 239-47.
9. Abrams, D.I., et al., *Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: a pilot study*. Clin Pharmacol Ther, 2007. **82**(5): p. 572-8.
10. Loflin, M. and M. Earleywine, *A new method of cannabis ingestion: the dangers of dabs?* Addict Behav, 2014. **39**(10): p. 1430-3.
11. The National Academies of Science, I.a.M., *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. 2017, National Academies of Science, Ingeneery and Medicine: Washington DC.
12. Ware, M.A., et al., *Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS)*. J Pain, 2015. **16**(12): p. 1233-1242.
13. Russo, E., et al., *Chronic cannabis use in the compassionate investigational new drug program: an examination of benefits and adverse effects of legal clinical cannabis*. Journal of Cannabis Therapeutics, 2002. **2**: p. 3-56.
14. Notcutt, W.G., M. Price, and G. Chapman, *Clinical experiences with nabilone for chronic pain*. Phar Sci, 1997. **3**: p. 551-555.
15. Svendsen, K.B., T.S. Jenssen, and F.W. Bach, *Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial*. Britnish Medical Journal, 2004. **329**: p. 253.
16. Naef, M., et al., *The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions*. Pain, 2003. **105**(1-2): p. 79-88.
17. Russo, E., *Cannabis treatments in obstetrics and gynecology: a historical review*. J Cannabis Ther, 2002. **2**: p. 5-35.
18. Grant, K.S., et al., *Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development*. Pharmacol Ther, 2018. **182**: p. 133-151.
19. Conner, S.N., et al., *Maternal Marijuana Use and Adverse Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2016. **128**(4): p. 713-23.
20. Sellers, E.M., et al., *A Multiple-Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group QT/QTc Study to Evaluate the Electrophysiologic Effects of THC/CBD Spray*. Clin Pharmacol Drug Dev, 2013. **2**(3): p. 285-94.
21. Gourlay, D., *Addiction and pain medicine*. Pain Res Manag, 2005. **10 Suppl A**: p. 38A-43A.
22. Russo, E.B., *The role of cannabis and cannabinoids in pain management*. , in *Weiner's pain management: a practical guide for clinicians*, B.E. Cole and M.V. Boswell, Editors. 2006, CRC Press: Boca Raton, FL. p. 823-844.
23. Lucas, P. and Z. Walsh, *Medical cannabis access, use, and substitution for prescription opioids and other substances: A survey of authorized medical cannabis patients*. Int J Drug Policy, 2017. **42**: p. 30-35.
24. Reiman, A., *Cannabis as a substitute for alcohol and other drugs*. Harm Reduct J, 2009. **6**: p. 35.
25. Haroutounian, S., et al., *The Effect of Medicinal Cannabis on Pain and Quality-of-Life Outcomes in Chronic Pain: A Prospective Open-label Study*. Clin J Pain, 2016. **32**(12): p. 1036-1043.
26. Bradford, A.C. and W.D. Bradford, *Medical Marijuana Laws Reduce Prescription Medication Use In Medicare Part D*. Health Aff (Millwood), 2016. **35**(7): p. 1230-6.
27. Bradford, A.C. and W.D. Bradford, *Medical Marijuana Laws May Be Associated With A Decline In The Number Of Prescriptions For Medicaid Enrollees*. Health Aff (Millwood), 2017. **36**(5): p. 945-951.
28. Blanco, C., et al., *Cannabis Use and Risk of Psychiatric Disorders: Prospective Evidence From a US National Longitudinal Study*. JAMA Psychiatry, 2016. **73**(4): p. 388-95.
29. Volkow, N.D., et al., *Adverse health effects of marijuana use*. N Engl J Med, 2014. **370**(23): p. 2219-27.
30. Bridgeman, M.B. and D.T. Abazia, *Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting*. P T, 2017. **42**(3): p. 180-188.
31. Favrat, B., et al., *Two cases of "cannabis acute psychosis" following the administration of oral cannabis*. BMC Psychiatry, 2005. **5**: p. 17.
32. Zendulka, O., et al., *Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions*. Curr Drug Metab, 2016. **17**(3): p. 206-26.
33. Wade, D.T., et al., *Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2006. **12**(5): p. 639-45.
34. Rekan, T., *THC:CBD spray and MS spasticity symptoms: data from latest studies*. Eur Neurol, 2014. **71 Suppl 1**: p. 4-9.
35. Darkovska-Serafimovska, M., et al. *Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve pain in patientes with malignant diseases*. J Pain Res., 2018. **11**:p. 837-42.
36. Schleider, L.B., et al. *Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer*. Eur J Int Med., 2018. **49**:37-43.

Problemas toxicológicos del uso de cannabis recreacional en la población – Implicancias para el uso de cannabis medicinal

Dra. Verónica Torres ^{a, b}

^a Hospital Universitario Austral (HUA)

^b Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral

El cannabis como droga de abuso

El cannabis recreacional, comúnmente denominado marihuana, es la droga ilícita de mayor consumo en nuestro país. Entre 2010 y 2017, el consumo creció en todos los grupos de edad, tanto en varones como en mujeres, siendo en el último año (2017) del 7,8% de la población. Sin embargo, son los varones y los jóvenes comprendidos entre los 18 y 24 años los que presentan las mayores tasas de consumo. Así, en el 2017, el consumo entre varones y mujeres fue del 10,7% y el 5,2%, respectivamente. A edades más tempranas (12 a 17 años), el último relevamiento realizado en Abril del 2017 mostró que el 2,7% de adolescentes en ese rango etario consumió marihuana. Estos datos (SEDRONAR 2017) muestran el crecimiento del consumo que se ve acompañado de una normalización en la percepción del consumo del cannabis recreacional. En décadas pasadas, el consumo de cannabis recreacional se consideraba riesgoso; hoy sin embargo ha ido cambiando y la tolerancia social a este consumo ha crecido incluso frente a la evidencia disponible sobre los daños que ocasiona.

La planta de cannabis ha sido utilizada en varias culturas por cientos de años. En 1964 se definió como principal ingrediente activo de cannabis al delta-9-tetrahidrocannabinol (THC). Su determinación química, seguido del descubrimiento del sistema cannabinoide propio, junto con receptores específicos y ligando endógenos, marcó el comienzo de investigaciones acerca de la relevancia clínica de los medicamentos basados en cannabis.

Junto con el THC, que es el componente psicotrópicamente más activo, el cannabis contiene otros numerosos cannabinoides y fitoquímicos.

Modos de consumo de la marihuana

Marihuana es el término que se utiliza para referirse a las diferentes preparaciones del cannabis cuando su uso es recreacional. A continuación, se describen formas de uso:

- Fumados como cigarrillos “porros”, o en pipa (flores, hojas y tallos desecados y triturados contiene 0,5 – 5 % THC).
- Hachís se fuma en pipa (contiene 3 – 6 % THC). Se forma con resina exudada y flores prensadas, es negro-marrón.
- Aceite de hachís (contiene 30 – 50 % THC).
- Consumo alimenticio. Por ejemplo, brownies y bebidas, entre otros.

Como droga, el cannabis recreacional posee una clasificación propia, ya que se comporta al mismo tiempo como psicoestimulante, psicodestructor y alucinógeno. Entre el 20-50% del THC es absorbido rápidamente por la vía inhalatoria, con un inicio de acción de 6 a 12 minutos y una duración entre 3 y 4 horas. En cambio, el consumo por la vía oral alcanza conlleva a una absorción y aparición en circulación sistémica de un 5 al 20% del THC, con un inicio de acción más tardío (60 min) y mayor duración del efecto (4 a 6hs). Una vez en el organismo, el THC se distribuye ampliamente en el organismo, siendo eliminado lentamente por orina y heces (4 a 6 semanas).

Efectos del uso de cannabis recreacional

<p>Sistema Nervioso Central</p>	<p><i>Efectos Neuropsiquiátricos:</i> Euforia, <u>disforia</u>, aumento de la creatividad, relajación, ansiedad, <u>despersonalización</u>, aumento de la percepción sensorial, <u>alucinaciones</u>, alteración de la percepción del tiempo, <u>psicosis</u>, fragmentación del pensamiento.</p> <p><i>Memoria:</i> Afectación de la <u>memoria</u> a corto plazo.</p> <p><i>Actividad Motora:</i> <u>Menor rendimiento</u> en trabajos motores que requieren atención.</p> <p><i>Temperatura corporal:</i> Descenso</p> <p><i>Apetito:</i> <u>Aumento</u>.</p> <p><i>Otros:</i> efecto <u>antiemético</u>, <u>analgésico</u>, anticonvulsivante, neuroprotector y participación en mecanismos de recompensa del cerebro.</p>
<p>Sistema Cardiovascular</p>	<p><u>Taquicardia</u>, aumento del caudal cardíaco y de la demanda de oxígeno, <u>vasodilatación</u>, hipotensión ortostática, inhibición de la agregación plaquetaria.</p>
<p>Ojo</p>	<p>Inyección conjuntival, disminución de la presión intraocular, quemosis, midriasis, nistagmo.</p>
<p>Sistema Respiratorio</p>	<p>Broncodilatación e irritación de vías respiratorias, puede causar inflamación crónica, infecciones por hongos y cáncer a largo plazo.</p>
<p>Aparato Gastrointestinal</p>	<p>Sequedad de boca, irritación de la úvula, disminución de la motilidad intestinal, el vaciamiento gástrico y la secreción ácida.</p>
<p>Sistema Endócrino</p>	<p>Disminución de las concentraciones plasmáticas de LH, FSH, TST, PL, GH, reducción del número y la motilidad de los espermatozoides.</p>

Intoxicación aguda por cannabis recreacional, complicaciones y razones de consulta

- **Leve:** somnolencia, euforia, risa inmotivada, alteración de la percepción del tiempo y aumento de la percepción sensorial.
- **Moderada:** deterioro de la memoria a corto plazo, incapacidad para tareas mentales complejas, pérdida de destreza motora, despersonalización, falta de atención y desinhibición.
- **Grave:** disminución de coordinación motora y fuerza muscular, sedación, desconcentración, ataxia, aumento del tiempo de reacción, pánico, mioclonías y convulsiones.
- **Complicaciones:** disminución de la frecuencia cardíaca y fallo cardíaco congestivo; al fumar, neumomediastino y neumotórax.
- **En pediatría** (por ingesta accidental) cursa con disminución del nivel de conciencia, midriasis, hipotonía, pudiendo llegar al coma.

El motivo de consulta más frecuente en los departamentos de emergencias es la crisis de ansiedad, generalmente en experimentadores nuevos, aunque también se pueden presentar reacciones psicóticas.

El diagnóstico es clínico y se realiza con la exploración física y la historia de consumo. El tratamiento es sintomático. Y, en el caso de tratarse de marihuana ingerida en alguna comida (por ejemplo brownies), se pueden realizar medidas de rescate para mejorar los síntomas (carbón activado seriado).

A diferencia de lo que se piensa, el consumo recreacional de cannabis medicinal desarrolla tolerancia rápidamente, trae dependencia y puede dar síndrome de abstinencia. Este se caracteriza por temblor sudoración, falta de sueño y apetito. No suele revestir gravedad.

Otra complicación es el síndrome amotivacional caracterizado por la incapacidad de sentir estímulos placenteros en ausencia del cannabis recreacional, donde además la memoria y concentración junto con la capacidad operativa se encuentran afectadas. Esto constituye el deterioro final por consumo de cannabis recreacional a nivel cerebral, ya que la exposición continua genera cambios en el sistema nervioso.

Conclusiones

Es sumamente importante diferenciar los consumos recreacional y medicinal del cannabis. En relación al uso recreacional, es importante reiterar que el cannabis es una droga que provoca dependencia y que tiene efectos adversos. Así, el consumo regular de cannabis recreacional fumado es cancerígeno, y puede además inducir una disminución en la fertilidad. Más importante aún, el consumo de cannabis recreacional conlleva a problemas de aprendizaje, concentración y memoria, sobre todo en la población menor a 18 años, aunque persiste la vulnerabilidad hasta los 24 años de edad como consecuencia de la desregulación del sistema de la recompensa. Este sistema en particular es uno de los últimos en alcanzar maduración completa a nivel cerebral y su deterioro afecta el desarrollo integral del individuo, pudiendo predisponer a diferentes problemas, incluyendo adicciones. Finalmente, los efectos a nivel de la memoria y el aprendizaje conllevan al llamado síndrome amotivacional que hace que la persona tenga poca motivación para generar actividades y conocimientos nuevos, pasividad emocional y menor capacidad de generar proyectos de vida. Muchos de estos efectos están ligados al THC por lo cual es posible creer que los preparados libres de THC tendrían menos efectos adversos en relación al sistema nervioso.

En el caso del cannabis y los cannabinoides utilizados con fines medicinales, los registros aún son escuetos. En los pocos ensayos clínicos correctamente desarrollados, es posible observar buena parte de los efectos adversos demostrados para el cannabis de uso recreacional, aunque su severidad e incidencia en la población tratada aún deben ser plenamente establecidas. Un problema común a ambas formas de administración es el de no conocer mejor cuál es el impacto de varios otros componentes, incluidos los alcaloides. Sin embargo, y en última instancia, ante la necesidad de un fármaco, siempre será necesario establecer la relación riesgo – beneficio, que en muchos casos podría ser favorable hacia el cannabis.

Finalmente, es claro que el uso de cannabis con fines recreativos es un problema de salud pública al igual que el de otras drogas de abuso, pero que no invalida la genuina investigación sobre los componentes de la planta para el dolor y otras afecciones que pudieran beneficiarse de su uso.

Fuentes

1. -<http://www.observatorio.gov.ar/index.php/epidemiologia/item/16-estudios-de-poblacion-general>
2. -Johnston L, O'Malley P, Miech R, Bachman J, Schulenberg J. Monitoring the Future National Survey Results on Drug Use: 1975-2015: Overview: Key Findings on Adolescent Drug Use. Ann Arbor, MI: Institute for Social Research, The University of Michigan; 2015.
3. -National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC: The National Academies Press; 2017.

Cannabis medicinal para el tratamiento del dolor crónico: Dilemas éticos en torno a su uso en la práctica médica y la investigación científica

Dra. Corina Busso^a, Dr. Pablo Brumovsky^{a, b, c}

^a Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral

^b Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT), CONICET-Austral

^c Grupo de Interés Especial en Investigación en Dolor (GIEID) de la Asociación Argentina para el Estudio del Dolor (AAED)

Introducción

El uso de cannabis medicinal en un sujeto humano, ya sea por decisión terapéutica, o con el fin de realizar ensayos clínicos, enfrenta consideraciones éticas poco contempladas. Por ejemplo, tomando como punto de referencia la posibilidad cada vez más cierta de que en la Argentina comiencen a realizarse ensayos clínicos en voluntarios sanos y pacientes, ¿cuál debiera ser la conducta frente a personas que ya consumen cannabis recreacional o que nunca lo han consumido? ¿Cómo juzgar la relación riesgo-beneficio a los que podría ser expuesto un participante, cuando se conoce que al menos una proporción de los mismos podría desarrollar adicción o efectos adversos raros pero potencialmente serios?

Por otro lado, el médico también se enfrenta a decisiones profesionales reñidas con la ética. Así, el médico argentino, que en general no cuenta con la formación necesaria sobre cannabis medicinal para el tratamiento del dolor crónico, hoy no debe ni puede prescribir cannabis medicinal, no sólo porque no han sido establecidos los mecanismos adecuados de prescripción (como por ejemplo sí ocurre para los opioides), sino porque tampoco existen formulaciones comerciales seguras para hacerlo. Sin embargo, el cannabis ya “entró” al consultorio de la mano de miles de pacientes que lo consumen, y que solicitan al médico consejos y recomendaciones. Tal situación constituye en sí mismo otro dilema ético.

Finalmente, la Sociedad misma enfrenta decisiones éticas. La falta de una reglamentación clara sobre el uso de cannabis medicinal, la carencia de médicos específicamente formados en la temática, y la falta de productos confiables, empuja a la Sociedad a prácticas no estandarizadas de autocultivo, la automedicación con productos basados en cannabis, frecuentemente de composición desconocida; a la recomendación para el uso de cannabis basada en la experiencia personal más que en la evidencia clínica rigurosamente controlada; y más serio aún, facilita el comercio de productos no controlados que en ocasiones también ingresan en el ámbito de la práctica delictiva.

Ética en la investigación del dolor en humanos

La investigación científica en pacientes humanos (investigación clínica) es la mejor manera de obtener evidencia de calidad que guíe los procesos diagnósticos y terapéuticos de los médicos. La misma es llevada a cabo en personas enfermas o sanas, pudiendo incluir el provocar dolor o retrasar su alivio en algunos casos; por ello este tipo de investigación presenta dilemas éticos únicos que deben ser atendidos.

Al momento de decidir sobre lo adecuado de estos estudios se debe considerar qué evidencia existe sobre los tratamientos existentes, si hay incertidumbre en la comunidad médica sobre si la intervención en estudio es mejor que aquella en uso—clinical equipoise—, si la información que se espera obtener es relevante, si responderá alguna pregunta de investigación no contestada o agregará conocimiento al que ya se tiene, cuál es el estándar de cuidado para la patología en estudio y cuál es el nivel de dolor adicional al cuidado asistencial habitual que tendrán las personas de la rama placebo.

Uno de los dilemas más importantes en la investigación con personas con dolor es el grupo control, que frecuentemente recibe tratamiento con placebo (sustancia farmacológicamente inerte, pero que puede tener un efecto positivo en ciertos pacientes, en un efecto conocido como “efecto placebo”). Los ensayos

clínicos aleatorizados y controlados (ECAs) con placebo representan la mayor fuerza de evidencia de eficacia y seguridad, requieren de un menor tamaño muestral y utilizan menores recursos económicos. La inclusión del grupo placebo pareciera estar violando el derecho al manejo del dolor en el humano, según la Declaración de Montreal de 2010 (<http://www.iasp-pain.org/DeclarationofMontreal>). Sin embargo, tomando como referencia lo establecido por la declaración de Helsinki sobre tal tipo de problemática, el uso de placebo en estudios que buscan determinar la eficacia terapéutica de una droga en pacientes con dolor crónico no representaría una violación si no existe otra intervención probada (muchos pacientes con dolor no responden de por sí a los tratamientos convencionales), o cuándo por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario el uso de cualquier intervención menos eficaz, placebo o ninguna intervención para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención. Sin embargo, la declaración también establece que en tales casos el paciente no deberá correr riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

El ejemplo recién descrito se ajusta a 4 principios éticos básicos que son: principio de respeto por las personas (respeto de autonomía y protección del vulnerable, que incluye aportar toda la información necesaria sobre la investigación clínica en la que podría participar, para poder dar consentimiento informado), principio de beneficencia (maximización de beneficios potenciales y minimización de riesgos posibles), principio de no maleficencia (no provocar daño), y principio de justicia (no poner en riesgo a una población para beneficiar sólo a otra).

En definitiva, el bien común que aporta la ciencia a través de una investigación clínica no debería estar por encima del bienestar individual del sujeto de investigación. Helsinki 2013 establece que "aunque el objetivo principal de la investigación es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación".

Consideraciones éticas en el uso de cannabis medicinal en ensayos clínicos de dolor crónico

El dolor crónico es una entidad nosológica por derecho propio, de abordaje terapéutico muy complejo, que genera mucho sufrimiento, y que en muchos pacientes aún hoy no tiene solución. Esto conduce a grandes gastos en salud que no resuelven el problema, y por añadidura empujan al paciente y la Sociedad a la búsqueda de "cualquier solución con tal de mitigar el dolor", incluyendo la automedicación. En la búsqueda de alternativas más eficaces para el tratamiento del dolor crónico, la investigación con cannabis medicinal parecería ser prometedora.

Como ya fuera expuesto en otras secciones de este informe, actualmente los ensayos clínicos que analizan la eficacia y seguridad del cannabis y los cannabinoides medicinales son escasos y de baja calidad metodológica. Un resultado negativo de esta escasez y baja calidad de estudios que permitan determinar la eficacia, la curva dosis-respuesta, las interacciones medicamentosas, los efectos adversos esperables y la seguridad a largo plazo del cannabis medicinal es el de no colaborar en evitar que el médico prescriba medicamentos analgésicos que pueden ser más costosos e inclusive poco eficientes. Entonces, ¿qué frena el avance de mayores ensayos clínicos que permitan esclarecer los beneficios y posibles efectos adversos de las medicinas basadas en cannabis? Algunas de las barreras identificadas incluyen el escaso incentivo de las compañías farmacéuticas en términos de falta de protección de patentes, el prejuicio que la comunidad médica y el público en general tiene sobre el uso de estas sustancias, el temor a consecuencias legales y a la adicción, entre otras.

Desde el punto de vista del diseño de ensayos clínicos basados en cannabis medicinal, existen varios riesgos y problemas a tener en cuenta: 1) 10% de las personas que consumen cannabis medicinal se transformarán en adictos y la cesación de su uso puede provocar síndrome de abstinencia; 2) los adolescentes representan un grupo particularmente vulnerable, con 2 a 4 veces más riesgo de desarrollar dependencia que los adultos y con el potencial cierto de deterioro cognitivo y desarrollo de depresión, ansiedad, trastornos psicóticos agudos y esquizofrenia; 3) aún no se sabe si la experiencia previa con cannabis (en cualquiera de sus formatos) permite determinar con mayor exactitud cuáles serán los riesgos

del estudio y si estos son iguales en los consumidores actuales, pasados o en los no-consumidores; 4) si bien aún no es posible determinar el riesgo de adicción, de abuso o de recaída en los pacientes que ingresaran a un ensayo clínico sobre cannabis medicinal, sí es posible afirmar que el mayor riesgo es para quienes tienen antecedentes de abuso de sustancias y enfermedad mental, lo cual obliga a contar con una herramienta adecuada para detectar enfermedades mentales, previo al enrolamiento.

Un aspecto crítico en el desarrollo de ensayos clínicos sobre cannabis medicinal es el de la autonomía de las personas participantes, su capacidad de decidir y la voluntariedad de esas decisiones, expresadas en un consentimiento informado. Si el individuo a ser considerado para un ensayo clínico con CM es competente, no pareciera ser correcto coartar su libertad, sus opciones. Tal es el tipo de conducta que se toma en ensayos y/o tratamientos con opiáceos y drogas psicoactivas que son prescritas por el médico a un paciente competente, capaz de dar su consentimiento informado válido. Por el contrario, y siguiendo el mismo criterio, debe tenerse en cuenta que quien padece un trastorno severo, de alta morbilidad o que altera severamente su calidad de vida, puede tener comprometida su capacidad de decidir debido a su condición. Del mismo modo, si el participante es consumidor habitual de cannabis recreacional, es dudoso que pueda dar un consentimiento informado válido ya que la perspectiva de provisión de cannabis durante el estudio puede constituir una influencia indebida, que coartará sin dudas la libertad de decidir.

Consumo de cannabis medicinal en dolor crónico: implicancias éticas para el paciente y el médico tratante

Además de las cuestiones éticas en torno a la experimentación clínica con cannabis medicinal, existe un número de consideraciones generales que se ponen en juego de manera cotidiana en la Sociedad.

Así, mientras que en el mundo existen 3 formulaciones de cannabis medicinal correctamente aprobadas: Marinol® (THC sintético oral, aprobada en 1985 por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos), Sativex® (THC:cannabidiol, 1:1, spray oromucoso, aprobado en Inglaterra, Canadá y varios otros países a principios de este siglo) y Epidiolex®(formulación natural purificada de cannabidiol oral, aprobado en el 2018 por la FDA), en la Argentina no contamos con acceso formal a ninguno de estos productos. Más aún, la mayoría de las personas que buscan solución para su problema de salud usando cannabis (aquí y en el resto del mundo), consumen preparados comerciales no aprobados ni regulados, normalmente derivados de la planta y con concentraciones variables de THC y CBD (no es infrecuente que tales concentraciones no sean conocidas). Esta situación expone un dilema ético en el seno mismo del marco regulatorio, el cual por ser incompleto y aún necesitado de mayor evidencia científica, no establece reglas claras que ordenen la práctica del uso de cannabis medicinal en diferentes enfermedades, incluido el dolor crónico.

Por otro lado, y tomando como ejemplo países como los Estados Unidos, con muchas similitudes con lo que ocurre en la Argentina, surgen dilemas éticos que implican directamente al médico y sus pacientes. Así, la Sociedad espera que los médicos prescriban un agente no estandarizado y sin la correspondiente aprobación del ente regulador para su uso en diferentes condiciones médicas, con el riesgo potencial de efectos adversos no deseados e incluso, no del todo conocidos. La falta de conocimiento sobre efectos a largo plazo o el impacto psiquiátrico complican aún más la decisión del médico. En países que extienden certificación especial para el uso de cannabis medicinal (por ejemplo en Israel), acción llevada a cabo por médicos y enfermeras autorizados por los ministerios de salud, se corre el riesgo de focalizarse en la extensión de certificados, más que en la provisión de cuidados clínicos acordes a cada situación (y que podrían no requerir cannabis medicinal). Tampoco es adecuadamente ponderado el riesgo del fumador secundario, en el cual es posible demostrar niveles detectables de THC en sangre y orina, así como alteraciones leves en memoria y habilidades psicomotoras. Más aún, se ha demostrado que niños fumadores secundarios poseen una menor función cognitiva y son más propensos a ingresar a guardias de emergencia. Finalmente, también es un problema ético la posibilidad de que pacientes con certificación para el uso de cannabis medicinal lo vendan a terceros con fines comerciales, lo que genera entre otras cosas una mayor

accesibilidad ilegal a cannabis medicinal de personas no autorizadas a utilizarlo o que ni siquiera son pacientes sino consumidores recreacionales.

Conclusiones

El alivio del dolor es un derecho humano y así como ocurre en otras patologías, es necesario lograr mejores tratamientos y más seguros, a través del conocimiento que la investigación científica genera. El cannabis medicinal podría ser una de tales estrategias, aunque aún falta evidencia sólida que lo avale. Aquí, como para cualquier otro tipo de drogas experimentales ensayadas en pacientes con dolor crónico, la investigación clínica con cannabis medicinal se enfrenta a dilemas éticos que no pueden soslayarse. Son asuntos relevantes el tipo de grupo control, la validez del consentimiento informado de un paciente que sufre, el balance riesgo/beneficio, la capacidad de decisión de un participante consumidor de cannabis recreacional, y el potencial de búsqueda de beneficios secundarios al momento del enrolamiento. Por ello, es fundamental tener en cuenta los antecedentes de consumo o enfermedad mental del potencial participante, considerar el riesgo de influencia indebida en consumidores, evaluar la capacidad de dar un consentimiento informado válido y comparar los beneficios y riesgos con el estándar de cuidado.

Finalmente, el dilema ético que viven hoy en la Argentina médicos y pacientes es innegable, no sólo motivado por la falta a nivel mundial de mayores conocimientos que permitan determinar fehacientemente el verdadero potencial terapéutico y los posibles efectos dañinos del CM, sino también por la falta de regulación que garantice el acceso a productos seguros, recomendados o prescritos por profesionales entrenados y previamente autorizados.

Fuentes

1. Shah, P.S., et al., *Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **12**: p. CD004950.
2. Stevens, B., et al., *Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **7**: p. CD001069.
3. Axelin, A. and S. Salanterä, *Ethics in neonatal pain research*. Nurs Ethics, 2008. **15**(4): p. 492-9.
4. *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. JAMA, 2013. **310**(20): p. 2191-4.
5. Whiting, P.F., et al., *Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA, 2015. **313**(24): p. 2456-73.
6. Calabria, B., et al., *Does cannabis use increase the risk of death? Systematic review of epidemiological evidence on adverse effects of cannabis use*. Drug Alcohol Rev, 2010. **29**(3): p. 318-30.
7. Hall, W. and L. Degenhardt, *Adverse health effects of non-medical cannabis use*. Lancet, 2009. **374**(9698): p. 1383-91.
8. Chen, C.Y., C.L. Storr, and J.C. Anthony, *Early-onset drug use and risk for drug dependence problems*. Addict Behav, 2009. **34**(3): p. 319-22.
9. Zalesky, A., et al., *Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity*. Brain, 2012. **135**(Pt 7): p. 2245-55.
10. Patton, G.C., et al., *Cannabis use and mental health in young people: cohort study*. BMJ, 2002. **325**(7374): p. 1195-8.
11. Caspi, A., et al., *Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction*. Biol Psychiatry, 2005. **57**(10): p. 1117-27.
12. Lev-Ran, S., et al., *The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. Psychol Med, 2014. **44**(4): p. 797-810.
13. Sagy, I., et al., *Ethical issues in medical cannabis use*. Eur J Intern Med, 2018. **49**: p. 20-22.

Producción de cannabis medicinal bajo normas estandarizadas en Argentina. Desafíos y posibilidades.

Dr. Alejandro Montaner

Instituto de Ciencia y Tecnología “Dr. César Milstein” (ICT Milstein) – Fundación Pablo Cassará

Introducción

La gran mayoría de los productos basados en cannabis que se obtienen en la Argentina no cumplen con los estándares de seguridad, eficacia y calidad intrínseca a la medicina moderna. Por este motivo, es fundamental establecer un marco metodológico de desarrollo a través de la investigación clínica y farmacológica para promover rápidos avances en la ciencia del cannabis.

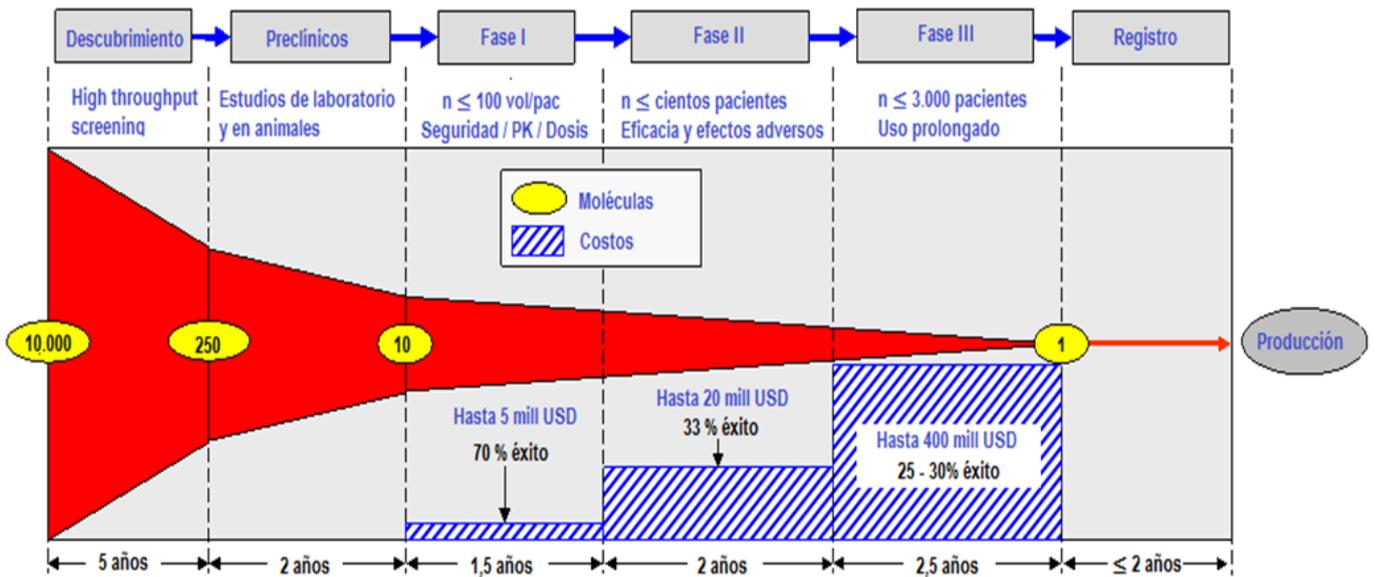
A nivel internacional, se pueden distinguir algunos pioneros respecto del uso legal del cannabis con fines medicinales. Desde la década del 70' el estado de California (Estados Unidos) fue uno de los pioneros, obteniendo la primera aprobación en 1996. Como resultado de la continua acción legislativa a nivel estatal, actualmente más de la mitad de su población tiene acceso a productos medicinales con niveles psicoactivos de THC, y la mayoría tiene acceso a algunos de los productos no-psicoactivos que solo contienen CBD. En 2001, Canadá introdujo un programa de cannabis medicinal en todo el país que, por prescripción médica, los pacientes pueden acceder directamente a la medicación a través de proveedores y suministros designados por HealthCanada. Otros países de América Latina (Argentina, México, Perú) y Europa (Reino Unido, Francia, República Checa, Rumania, Polonia, Israel) permiten medicamentos basados en cannabis, pero la variedad y tipos de productos disponibles son generalmente restringidos. Por otro lado, en 2016, y después de dejar de lado su política de aprobación de uso en territorios individuales, Australia ha legislado el cultivo y el uso de cannabis medicinal en todo su territorio.

Las políticas para el uso de cannabis medicinal son heterogéneas; los tipos de productos disponibles, las normas relacionadas con su fabricación y venta varían entre jurisdicciones. La variabilidad en las condiciones médicas en las que puede ser utilizado es igualmente amplia. Algunas jurisdicciones limitan el acceso a las enfermedades crónicas y/o terminales, mientras que otras permiten su uso en una amplia gama de patologías que incluyen dolencias menos graves. Algunas incluso permiten el tratamiento de condiciones psiquiátricas, como el trastorno de estrés postraumático, y el acceso basado en la “indicación médica” sin supervisión formal. Para la mayoría de las indicaciones, hay limitada evidencia que apoya la eficacia del cannabis como tratamiento. Uno de los informes más completos sobre el uso de cannabis medicinal llevado a cabo hasta la fecha prueba que sólo es efectivo para tres indicaciones: náuseas y vómitos asociados a quimioterapia, espasticidad relacionada con la esclerosis múltiple y dolor crónico (National Academics of Sciences, Engineering, & Medicine, 2017). Por otro lado, las guías de prescripción clínicas no están disponibles en la mayoría de las jurisdicciones, y la heterogeneidad de los productos disponibles hace que la mayoría de los médicos no se sientan preparados para prescribir cannabis medicinal.

La falta de consistencia y objetividad en los programas médicos de cannabis ponen en juego el marco regulatorio para el desarrollo de medicamentos modernos. La característica distintiva de los protocolos de estudio clínico deberían considerar estudios en doble ciego, controlados contra placebo, de múltiples dosis y formulaciones (incluyendo potencia, vía de administración, relación THC:CBD, contenido de cannabinoides/terpenos, etc.) e incluir una variante bien estudiada como compuesto de referencia.

Por otro lado, es poco probable que cualquiera de las formulaciones propuestas resulte en productos patentables. Esto pone en jaque la investigación clínica necesaria para que un nuevo medicamento sea aprobado ya que estos estudios son muy costosos y pocas empresas farmacéuticas están dispuestas a invertir sin un reaseguro en las utilidades. A modo ilustrativo, la Fig. 1 resume las etapas necesarias para que un medicamento sea aprobado por las agencias regulatorias, su porcentaje de éxito y los costos asociados.

Figura 1: Etapas en el desarrollo de un nuevo fármaco



A pesar de los costos y el riesgo mencionados anteriormente, algunas empresas farmacéuticas apuntan a obtener un pedazo del creciente mercado de cannabis, estimado en USD 1-3 billones anuales. En este sentido, la empresa GW Pharmaceuticals fue la primera en lograr la aprobación de la FDA para Epidiolex, un medicamento de prescripción a base de CBD. Fuera de los Estados Unidos, la compañía también comercializa Sativex, un fármaco indicado para tratar las convulsiones en pacientes con esclerosis múltiple que está formulado en base a THC y CBD (<https://www.gwpharm.com>).

Mercado farmacéutico en Argentina

La Industria Farmacéutica en Argentina es sólida y tiene gran capacidad instalada de producción, con productos que pueden competir a nivel global. Sin embargo, y a pesar del crecimiento sostenido del sector durante los últimos años, la inversión en Investigación y Desarrollo (I+D) sigue siendo pobre (Fig. 2).

Este fenómeno local obedece a múltiples factores:

- Desde el punto de vista de las empresas: un mercado relativamente pequeño, falta de costumbre en inversión de riesgo, poca interacción con el sector científico/académico y falta de protección intelectual internacional.
- Desde el punto de vista de las agencias regulatorias: normas astringentes, falta de evaluadores expertos y resistencia para el registro de nuevos fármacos.
- Desde el punto de vista científico/académico: falta de interacción con el sector privado en etapas tempranas del desarrollo tecnológico, desconocimiento de la normativa vigente, resistencia de la comunidad científica para invertir en proyectos con potencial de transferencia, entre otros.

Figura 2: Evolución del gasto en I+D vs. facturación en el sector farmacéutica Argentino (expresado en millones de pesos).



Más allá de las limitaciones expuestas anteriormente, y teniendo en cuenta que cualquier fármaco a base de cannabis deberá cumplir con las exigencias inherentes a un nuevo fármaco, las empresas farmacéuticas que pretendan competir en este mercado no podrán eludir las exigencias de producción de medicamentos bajo normas estandarizadas de calidad. Estas inversiones incluyen equipamiento, materia prima de origen validado, insumos específicos, controles de procesos, controles del producto terminado, validación de lotes contra estándares internacionales certificados, entre otros. En resumen, este beneficio en la seguridad, trazabilidad y calidad de fármaco se traducirá ineludiblemente en mayores costos para el sistema de salud en general y el paciente en particular.

Principio activo, extracción y producción

Las exigencias de calidad de la industria farmacéutica son muy altas y requieren de análisis meticulosos del ingrediente activo. Lograr esto utilizando extractos vegetales complejos como materia prima es especialmente difícil. Las proporciones de los ingredientes activos (CBD/THC) se ven afectadas por una serie de factores que incluyen: la genética de la planta, las condiciones de cultivo y almacenamiento, el estado de madurez en la cosecha, el método de secado y los métodos utilizados para extraer los principios activos. Además se deberán tener en cuenta el contenido de cannabinoides y terpenos, y contaminantes como hongos y pesticidas. Finalmente será necesario el desarrollo galénico que incluye la formulación, elección de excipientes, vías de administración, entre otros.

Iniciativas locales e internacionales

En función de lo expuesto, resulta improbable que el sector farmacéutico local pueda desarrollar fármacos basados en principios activos de cannabis. Esta realidad es común a varios países. Para hacer frente a estas dificultades algunos Estados han adoptado una estrategia de desarrollo público-privado, con participación de todos los sectores involucrados: el sector productivo, los organismos regulatorios, la academia y el área de salud pública. El caso Israelí es el más emblemático, siendo en la actualidad uno de los pioneros en el desarrollo, producción y venta de fármacos a base de cannabis.

En nuestro medio, existen algunas iniciativas de este tipo. Hace poco más de un año, la ANMAT, el CONICET y el INTA han firmado un convenio para abordar este desafío desde un punto de vista integral. Así, el Laboratorio Industrial Farmacéutico de la Provincia de Santa Fé (LIF) entre otros, ha firmado un convenio entre la cartera de salud y la Agencia Nacional de Laboratorios Públicos. En la propuesta original, estos laboratorios, fabricarían el aceite de cannabis a partir de cultivos controlados y monitoreados por el

INTA, que luego serían controlados por Institutos de CONICET con capacidad analítica instalada. Sin embargo, esta etapa de cultivo ha sido difícil de implementar, por lo que en la actualidad se considera importar el principio activos o sus derivados. El número de pacientes que podrían beneficiarse con la producción local de ese fármaco es incierto. A modo de ejemplo se menciona que la obra social de la Provincia de Santa Fé (IAPOS) tiene 43 afiliadas que podrían beneficiarse con este tratamiento.

En otro contexto, el Ministerio de Salud Nacional autorizó el mes pasado al gobierno de Jujuy a cultivar cannabis para producir aceite medicinal a través de un laboratorio privado chileno. Este ejemplo es válido para poner en evidencia las fallas en la comunicación institucional. Por otro lado, ninguna de las propuestas mencionadas involucra actores privados locales, con gran capacidad instalada de producción en condiciones de trazabilidad.

Fuentes

1. Herrmann ES, Jarvis BP, Sparks AC, Cohn AM, Koszowski B, Rosenberry ZR, Coleman-Cowger VH, Pickworth WB, Peters EN. 2018. Sweet flowers are slow, and weeds make haste: leveraging methodology from research on tobacco, alcohol, and opioid analgesics to make rapid and policy-relevant advances in cannabis science *Int Rev Psychiatry*.30(3):238-250.
2. Bifulco M, Pisanti S. 2015. Medicinal use of cannabis in Europe: the fact that more countries legalize the medicinal use of cannabis should not become an argument for unfettered and uncontrolled use. *EMBO Reports*, e201439742
3. National Academics of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for future research. Washington, DC: The National Academies Press.
4. Evanoff AB, Quan T, Dufault C, Awad M, Bierut LJ. 2017. Physicians-in-training are not prepared to prescribe medical marijuana. *Drug and Alcohol Dependence*, 180, 151–155.
5. Potter DJ. 2014. A review of the cultivation and processing of cannabis (*Cannabis sativa* L.) for production of prescription medicines in the UK. *Drug Test Anal*.6(1-2):31-8.

¿De qué hablamos cuando hablamos de Cannabis Medicinal?

Dr. Mariano Asla ^{a, b}

^a Facultad de Ciencias Biomédicas (FCB), Universidad Austral

^b Grupo de Interés Especial en Investigación en Dolor (GIEID) de la Asociación Argentina para el Estudio del Dolor (AAED)

Introducción

A pesar de su importancia, las cuestiones médicas no suelen ser precisamente *hot topics* para los medios de comunicación y las redes sociales. Sin embargo, la utilización medicinal del Cannabis es un tema que genera curiosidad, polémica y apasionamiento, incluso en el ámbito de la ciencia. Esto se debe, principalmente, a que a pesar de las altas expectativas generadas en la sociedad, la evidencia empírica sobre su valor terapéutico resulta todavía insuficiente (ver Romero-Sandoval 2018 y Brumovsky 2018 en el presente Informe). Por otra parte, a esta falta de elementos de juicio se suma que la legalización terapéutica del cannabis tiene la capacidad potencial de impactar el uso recreativo de esta droga, ya sea facilitando su acceso o disminuyendo los reparos morales y la conciencia de sus riesgos. Así las cosas, esta discusión supone muchas veces una serie de desacuerdos más profundos, desacuerdos filosóficos relativos a la naturaleza del bien humano, del rol de la medicina y de la función y alcance de la ley en una sociedad democrática.

En este contexto, el presente análisis filosófico del problema hace foco en dos interrogantes fundamentales. En primer lugar, por qué existe una polémica, cuando lo más razonable sería encontrar un cálculo relativamente sencillo de costos, riesgos y beneficios, como sucede habitualmente con cualquier propuesta de tratamiento terapéutico. Para dar razones a tal controversia, la cuestión médica y de política sanitaria será enmarcada en un problema antropológico más amplio y profundo, que se suscita a partir de la relación, al mismo tiempo problemática, ambivalente e inevitable, que toda vida humana tiene con el placer y con el dolor. El segundo interrogante es más bien coyuntural y práctico, e interpela sobre cuáles serán los parámetros que permitan juzgar qué es razonable hacer (y qué no), mientras la discusión persista y no se disipe el presente clima de incertidumbre.

Dolor y placer: polos de un problema humano inevitable

En condiciones normales, el placer y el dolor resultan protagonistas ineludibles de la existencia humana. Son, en tal sentido, dos polos opuestos de las vivencias sensibles, inequívocamente agradable el uno y desagradable el otro.

Desde una perspectiva fenomenológica, el placer y el dolor representan dos formas antagónicas en las que el cuerpo propio se manifiesta a la conciencia. Así, la presencia habitual del propio cuerpo, su modo de comparecer ante el yo, es paradójicamente su “des-aparición” (*dis-appearance*). Se trata de una presencia oculta, muda, prerreflexiva, por la que el cuerpo sencillamente se transparenta, haciendo posible que el sujeto lo use como puente o como ventana para relacionarse con el mundo y con los demás, y facilitando una vida proyectada hacia afuera y hacia adelante, tanto en el espacio como en el tiempo. Pero esta compañía silenciosa es destruida por el dolor, que es vivido precisamente como la aparición traumática del cuerpo, su “dis-aparición” (*dys-appearance*). En el dolor, el cuerpo se patentiza, se transforma en intruso y en obstáculo que impide al yo tanto la introspección como el poder trascenderse y vincularse con el mundo. En el dolor, la conciencia del sujeto es obligada a coincidir con el cuerpo doliente, y entonces lo que era ventana se opaca, el puente se torna intransitable, y el sujeto no puede ser quien verdaderamente es. Por eso, cuando el dolor es intenso y se prolonga en el tiempo, el individuo vive como alienado en su propio cuerpo. Finalmente, el placer es la armonía sentida del yo con su cuerpo. Es un aparecer del cuerpo que, gozosamente demandante (*eu-appearance*), también exige su precio. Esto se debe a que el éxtasis de

placer, como un encantamiento, no es posible sin un cierto replegarse del yo, sin una pareja pérdida de la conciencia de sí. Desde el embrujo de una melodía, hasta la sensación agradable del sol tibio sobre la cara, todo eso se esfuma en cuanto la consciencia más profunda del yo se hace presente.

De lo anterior, que no es más que una explicitación de las vivencias humanas más elementales, se sigue que tanto el dolor como el placer, son instancias sensibles primitivas y que su carga emotiva resulta evidente. Parafraseando a C. S. Lewis, se podría decir que el dolor es mal no enmascarado, inmediatamente reconocible e imposible de ignorar. Algo parejo pero de sentido contrario ocurre con el placer, que es un bien transparente e inmediato al que no se le puede volver la cara. Sin embargo, también es posible observar que el dolor siendo malo no es sólo malo y que el placer siendo bueno no es solo bueno.

En el plano más elemental, la bondad del placer y del dolor se manifiesta en que son signos al servicio de la vida, son como el reaseguro con el que la evolución quiso inclinarnos hacia determinadas conductas y desalentar otras. De esta suerte, en nuestra naturaleza dolores y placeres están implicados de un modo necesario, y quizás una parte importante de nuestra vida consista precisamente en aprender a lidiar con los primeros y a administrar a los segundos. Por eso, la discusión en torno a la utilización medicinal del cannabis y, en mucha mayor medida, la de otras sustancias como los opiáceos tiene algo de inevitable, ya que se centra en un asunto que nunca vamos a poder resolver de un modo completo y definitivo ni en la sociedad ni en nosotros mismos.

Naturalmente, el dolor debe ser combatido, ya que en ello muchas veces lo que está en juego es la posibilidad de devolverle a una persona su vida normal, su trabajo y sus relaciones sociales. Pero en ese intento no hay que perder de vista, que, aunque con un rostro más amable, el placer puede implicar también un riesgo alienante.

El placer como una tentación potenciada por la técnica

Es experiencia común que hay pocas cosas más difíciles de desatender que el llanto de un bebé. Perfectamente diseñado para interrumpir el sueño, punzante e hiriente, ese sonido nos obliga a acudir en su ayuda. Entonces, uno se acerca y a tientas en la oscuridad (para no despertar a otros) busca desesperadamente el chupete. Cuando finalmente lo encuentra y lo coloca en la boca del niño, el alivio es inmediato, el llanto cesa y se restituye la tranquilidad. Sin embargo, detrás de ese procedimiento en apariencia inocente, hay un riesgo oculto, ya que con el uso del chupete se desvincula el reflejo y el acto de la succión de su potencia alimenticia. El pacifier —como se dice en inglés— disocia al placer de su función vital, al tiempo que resulta casi inútil para lograr la sensación de saciedad. La sensación de placer gira sobre sí misma, y en los maleables trazos neurales del niño, comienza a esbozarse así la faceta compulsiva de un adicto.

Todo lo anterior resulta, evidentemente, una exageración. Sin embargo, se apoya en el hecho de que desde el nacimiento (e incluso antes) los seres humanos experimentamos una fortísima tendencia al placer, aun con independencia de sus funciones vitales.

Esta inclinación al placer, entendido en un sentido amplio e incluyendo las sensaciones (más difusas) de bienestar, es natural en varios sentidos. En primer lugar, corresponde a algo dado, no aprendido ni adquirido; algo que además cuenta con claros precursores y paralelismos en otras especies animales. Como ya se ha visto, el desarrollo ontogenético de esta tendencia es también muy temprano, y aunque resulta ampliamente maleable a las influencias del ambiente, es posible reconocerle patrones transculturales. Algunos de esos aspectos comunes resultan incontrovertidos como la afición por lo dulce, mientras que otros son menos obvios, como la preferencia por determinadas metáforas o los gustos por determinados paisajes. Sea como fuere, que una tendencia sea natural no significa que sea infalible y que no pueda desordenarse.

La falibilidad planteada bien puede explicarse, por ejemplo, a partir del gusto por lo dulce y por lo grasoso que heredamos de nuestros antepasados y que, justamente a raíz de su vehemencia, puede resultar no-adaptativo (maladaptive) en un contexto de superabundancia de recursos nutricionales como el nuestro. En todo caso, incluso una tendencia tan natural como la que nos inclina al alimento requiere de un proceso

de autoregulación racional para evitar que el uso derive en un abuso y hasta, quizás, en una relación de dependencia.

En esta posibilidad de desorden, que afecta a muchas tendencias humanas, radica el carácter de tentación, esto es, de atracción y de riesgo que supone todo lo placentero. Por otro lado, a este peligro intrínseco debe sumarse que nada en el hombre es sólo naturaleza, sino que todo está abierto y atravesado por la influencia de la cultura y de la técnica.

Así, ya a partir de sus primeros pasos, la industria y el arte humanos se han aplicado a la posibilidad de potenciar y de mejorar nuestras experiencias de placer. Desde el cocinar los alimentos hasta el construir cómodos refugios, desde los baños de agua tibia hasta la fabricación de instrumentos musicales, o de adornos y de perfumes, todo ello demuestra cómo la búsqueda de lo agradable alcanza en nuestra especie límites inéditos. Un capítulo aparte, en esta línea, lo representan las sustancias producidas artificialmente con el solo fin de suscitar experiencias hedónicas, entre las que el alcohol es quizás el mejor ejemplo. Esto no significa que el alcohol no pueda haber cumplido, a lo largo de 10 mil años acompañando nuestra evolución filogenética, alguna utilidad biológica, como facilitador de las relaciones sociales, como antiséptico y anestésico e incluso como fuente de calorías y de líquido no contaminado. La clave está en que todas esas ventajas son posibles precisamente porque su consumo es placentero. De alguna manera, no sería descabellado afirmar que el alcohol formó parte del proceso de coevolución biológico-cultural que moldeó nuestra historia como hombres.

Si, como se ha visto, la tendencia al placer resulta constitutiva y ambivalente, la producción del alcohol y de otras drogas que lo potencian, aumenta esa ambivalencia, pues cuando se trata del agrado, la atracción y el riesgo de desorden se encuentran fuertemente correlacionados. En este contexto, se entiende que la utilización de una sustancia psicoactiva que produce placer nunca puede dejar de ser problemática, en mayor o menor medida, y que debe estar sometida a un riguroso proceso de autocontrol. Cuando su utilización es medicinal ese autocontrol debe ser complementado, además, por un seguimiento adecuado por parte de las autoridades sanitarias competentes.

Cannabis medicinal: una controversia con poco espacio para las razones

A pesar de que en nuestro mundo aun las causas más curiosas encuentran sus lobistas, los remedios rara vez tienen esa suerte. No existen (o al menos no se conocen) asociaciones pro carbón activado, y la amoxicilina, aun con todo lo que le debemos, no es precisamente una vedette en los medios. El cannabis, sin embargo, no sólo alcanza de tanto en tanto los titulares de los diarios, sino que ha suscitado a su alrededor una autodenominada “cultura”, con sus propios voceros, sus asociaciones, sus congresos y publicaciones científicas, sus festivales, etc., etc.

Este es precisamente el primer punto que no se debe olvidar, ya sea con una opinión favorable o contraria, la sociedad no percibe al cannabis como un fármaco más, sino en primer lugar como una droga de uso recreativo. Sin este elemento de presión, la discusión en torno al tema médico se diluiría en la aplicación de criterios bastante objetivos, relativos a la utilidad-futilidad, a la accesibilidad y costos, y a los riesgos y efectos de largo plazo. Esto es, después de todo, lo que sucede con cualquier tratamiento terapéutico.

La discusión en torno al Cannabis se explica entonces mejor por su contexto de deseos e intereses contrapuestos, que por la simple falta de información fehaciente. Este contexto, a su vez, la complica y dificulta el acuerdo, ya que las voces cantantes de la disputa suelen situarse en posiciones extremas, entre las que deberían considerarse una gran variedad de matices.

Del lado de la cultura cannábica, y sin considerar los motivos espurios que podrían derivar de la apertura de un negocio varias veces multimillonario, se muestra frecuentemente una evaluación un tanto infantil del consumo recreativo. Esta actitud acrítica en el plano moral recibiría un fuerte espaldarazo psicológico, de cara a la sociedad, con la legalización terapéutica. Por eso, no es infrecuente observar entre los participantes de esta cultura una clara subestimación de sus riesgos, cuando no la presentación de la droga como una verdadera panacea. Se apoyan, en tal sentido, en líneas de investigación bastante conocidas,

como las de dolor crónico, epilepsia, trastornos del sueño y del apetito, esclerosis múltiple, etc. Y aunque hay que reconocer que la evidencia positiva de estos estudios es moderada, tampoco se puede desestimar de plano. Ya fuera del ámbito científico, en los sitios de internet pro cannábicos, las expectativas en la potencialidad terapéutica de la droga se disparan y la acercan casi a los límites de lo mágico.

Del otro lado de la controversia, entre los que ponen más reparos a la legalización terapéutica, es verdad que a veces puede haber intereses igualmente espurios, como la renuencia de los laboratorios a solventar investigaciones en las que no hay una patente de por medio. No se puede legalizar porque no hay datos suficientes y de calidad, y no hay datos porque no se investiga: el círculo se cierra. Tampoco es posible desconocer que en algunas personas (pocas) la sola mención del cannabis suscita una especie de reacción alérgica, como si se tratara de algo necesariamente vinculado a la delincuencia y la marginalidad, o algo malo en sí mismo y, por lo tanto, injustificable. Evidentemente, este tipo de actitud impide siquiera el tratamiento racional de la cuestión terapéutica.

El problema con la polarización es que en la disputa, de un lado y del otro, se piden razones de por qué o de por qué no se avanza con la legalización, cuando en realidad el sujeto que pide razones no está dispuesto (o no puede) escucharlas, porque su propia posición no se basa en razones.

Una discusión que esconde muchas otras

Cuando una discusión se establece en términos apasionados suelen acentuarse dos vicios epistémicos muy comunes. El primero es el sesgo de confirmación, que consiste en una selección y evaluación parciales de la evidencia disponible. La segunda dificultad es que no se respetan las condiciones para un verdadero discernimiento, porque el veredicto ya está fijado de antemano cuando, consciente o inconscientemente, se determina sobre qué hombros pesa la carga de la prueba. De este modo, el que está obligado a demostrar, las más de las veces, lleva las de perder.

En el tema que nos toca, el que está a favor de la legalización tiene a su favor que nuestra sociedad mira con antipatía a las prohibiciones. Con lo cual, presentará su causa como una lucha por la extensión de derechos y pedirá a su adversario las pruebas pertinentes. Solicitará pruebas irrefutables —como si existiera algo así en las ciencias sociales— de que la legalización terapéutica incide positivamente en el uso recreativo de la droga. No contento con esto, pedirá una demostración fehaciente de que el cannabis tiene efectos dañinos graves y permanentes en la salud o en las capacidades cognitivas, y demandará para ello estudios longitudinales con variables perfectamente controladas. Todo lo cual es prácticamente imposible con una sustancia que en la mayor parte de los países ha sido ilegal hasta hace pocos años, y con una población de consumidores que rara vez está exenta de otros factores que operan en detrimento de la salud. Luego, en caso de que esos estudios se pudieran realizar, pediría pruebas de que esta clase de prohibiciones resulta realmente efectiva, lo que introduce todo un océano de nuevas discusiones y la cuestión irresoluble de los contrafácticos históricos. Finalmente, podría objetar la licitud con la que el Estado se entromete en el ámbito más privado de las libertades individuales. Por otra parte, en la vereda de enfrente, el que se opone a la legalización terapéutica, ya sea por una cuestión de principios o porque la considera apresurada, recurre a la misma estrategia. Consciente de que es mucho más fácil destruir que construir, le cargará a su oponente la obligación de demostrar su tesis, para luego dedicarse, cómodamente, a criticarla. Apuntará contra la lógica de los argumentos, señalará la insuficiencia de los datos recogidos o discutirá cuestiones metodológicas. Este proceso de deconstrucción lo aplicará también, minuciosamente, a cada uno de los supuestos que la posición de su antagonista implica. Le pedirá entonces a su adversario que demuestre que la legalización terapéutica no incide en el uso recreativo, o que la droga es inocua o que las prohibiciones son ineficientes o que el Estado no tiene derecho a limitar los comportamientos individuales, ya sea porque afectan a terceros —como el costo del proceso de rehabilitación de un adicto, por ejemplo— o porque resultan gravemente autolesivos. Finalmente, argumentará que el problema es el poder adictivo de las drogas, que llevan a un sujeto a comprometer su salud y sus capacidades mentales, y que este problema no lo elimina la prohibición, pero tampoco una legalización terapéutica demasiado permisiva, como parece haber sucedido en el caso de la crisis de los opioides.

Conclusión

La discusión en torno al cannabis medicinal no sólo hoy no está resuelta a nivel médico, sino que no puede razonablemente prescindir —nos guste o no—, de la discusión sobre su uso recreativo. La sociedad no percibe al cannabis como un medicamento más. Por ello, este desacuerdo resulta el emergente de desacuerdos más fundamentales de tipo filosófico e ideológico. Desacuerdos estos, que probablemente no admitan una respuesta que sea única para todas las sociedades e inmutable en el tiempo.

En segundo término, no se puede desconocer que a pesar del clima de incertidumbre, que se refleja incluso a nivel regulatorio, cada uno de los actores involucrados se ve obligado a actuar, ya sea investigando, legislando, aconsejando o recetando. Por eso, es necesario dar con estrategias que permitan gestionar razonablemente las decisiones en un clima de incertidumbre y de presiones.

Un buen principio sería el de reconocer y exponer las presiones para no dejarse llevar por ellas. Sólo así, se puede evitar la tentación del fatalismo que supone el someter las decisiones de política sanitaria a intereses espurios o a encuestas de opinión.

Luego, sabiendo que lo que está en juego no se percibe como un medicamento más, se podría llegar a un acuerdo mínimo. Este acuerdo mínimo, implicaría el no aplicarle al Cannabis un régimen de excepción, es decir, no renunciar al mismo rigor científico y a los mismos estándares de seguridad en la investigación (ni más ni menos) que los que se exigen a todas las demás opciones terapéutica. Cualquier otro rumbo, ya sea el de una legalización apresurada o el de impedir la investigación por motivos espurios, sería inmoral y podría acarrear graves consecuencias negativas.

Por último, si finalmente los estudios confirman su efectividad terapéutica, corresponde a cada profesional médico una razonable ponderación de los efectos negativos para la sociedad, entre los que debe incluirse el potencial efecto psicogénico.

Fuentes

1. Blocker Jr, J. S. (2006). Did prohibition really work? Alcohol prohibition as a public health innovation. *American journal of public health*, 96(2), 233-243.
2. Bostwick, J. M. (2012). Blurred Boundaries: The Therapeutics and Politics of Medical Marijuana, *Mayo Clin Proc.* 87(2):172-186.
3. Breslin, P. A. (2013). An evolutionary perspective on food and human taste. *Current Biology*, 23(9), R409-R418.
4. Carrión, B. M. C. (2014, January). Construcciones culturales del sabor: comida rarámuri. In *Anales de Antropología* (Vol. 48, No. 1, pp. 33-57). Elsevier.
5. Clark, P. A. (2000). The ethics of medical marijuana: Government restrictions vs. medical necessity. *Journal of Public Health Policy*, 21(1), 40-60.
6. Cook, P. J. (2007). *Paying the tab: The costs and benefits of alcohol control*. Princeton University Press.
7. Corlett, J. A. (2013). Taking drugs very seriously. *Journal of Medicine and Philosophy*, 38(2), 235-248.
8. Hall, W., & Weier, M. (2015). Assessing the public health impacts of legalizing recreational cannabis use in the USA. *Clinical pharmacology & therapeutics*, 97(6), 607-615.
9. Hornsey, I. S. (2016). Alcohol and its role in the evolution of human society. *Royal Society of Chemistry*.
10. Hsiao, T. (2017). Why Recreational Drug Use Is Immoral. *The National Catholic Bioethics Quarterly*, 17(4), 605-614.
11. Hsiao, T. (2018). The Case for Marijuana Prohibition. *Ethics and Medicine*. 35: 1 Forthcoming.
12. Huemer, M. (2009). America's unjust drug war. *The Right Thing to Do*, 223-36.
13. Kilmer, B., Everingham S., Caulkins J., Midgette G., Pacula R., Reuter P., Burns R., Han B., Lundberg R., (2014) What America's Users Spend on Illegal Drugs: 2000-2010, Report prepared for: Office of National Drug Control Policy
14. KOVECSSES, Z., «Metaphor, language, and culture», *DELTA: Documentação de Estudos em Lingüística Teórica e Aplicada*, 26, 2010, pp. 739-757.
15. Leitzel, J. (2007). *Regulating vice: misguided prohibitions and realistic controls*. Cambridge University Press.
16. Lewis, C. S., *El problema del dolor*, Trad. Paulina Matta, Andrés Bello, Barcelona, 2001.
17. Lovering, R. (2015). *A Moral Defense of Recreational Drug Use*. Springer.
18. MacCoun, R., & Reuter, P. (1997). Interpreting Dutch cannabis policy: reasoning by analogy in the legalization debate. *Science*, 278(5335), 47-52.
19. MacCoun, R., & Reuter, P. (2001). Evaluating alternative cannabis regimes. *The British Journal of Psychiatry*, 178(2), 123-128.
20. MacCoun, R. J. (2011). What can we learn from the Dutch cannabis coffeeshop system?. *Addiction*, 106(11), 1899-1910.
21. Machan, T. R. (2012). Drug prohibition is both wrong and unworkable. *Think*, 11(30), 85-92.
22. McBain R., Rose AJ., LaRochelle MR. (2018) The U.S. opioid epidemic: One disease, diverging tales. *Preventive Medicine* (12) 176-178.
23. Mukherjee, S. (2014). El emperador de todos los males: Una biografía del cáncer. *Debate*.

24. Nickerson, R. S. (1998). Confirmation bias: A ubiquitous phenomenon in many guises. *Review of general psychology*, 2(2), 175.
25. O'connell, T. J., & Bou-Matar, C. B. (2007). Long term marijuana users seeking medical cannabis in California (2001–2007): demographics, social characteristics, patterns of cannabis and other drug use of 4117 applicants. *Harm reduction journal*, 4(1), 16.
26. Romero-Sandoval, A. (2018). Cannabis Medicinal y dolor crónico en Estados Unidos, trabajo esponsoreado por el GIEED de la AAED.
27. Vetlesen, A. (2009) *A Philosophy of Pain*, Reaktion Books, London.
28. Shulman, C., Bostrom, N. (2014). “Embryo Selection for Cognitive Enhancement; Curiosity or Game-changer?”, *Global Policy*, 5 (1) 85-92.
29. Vallee, B. L. (2015). Alcohol in the western world. *Scientific American*, 24, 72-77.
30. Wen, H., Hockenberry, J. M., & Cummings, J. R. (2015). The effect of medical marijuana laws on adolescent and adult use of marijuana, alcohol, and other substances. *Journal of health economics*, 42, 64-80.
31. Zeiler, K. (2010). “A phenomenological analysis of bodily self-awareness in the experience of pain and pleasure: on dys-appearance and eu-appearance”. *Medicine, Health Care and Philosophy*, 13(4), 333-342.

Cannabis Medicinal y Dolor Crónico en Estados Unidos

Dr. E. Alfonso Romero-Sandoval

Wake Forest University School of Medicine, Department of Anesthesiology, Pain Mechanisms Laboratories. 1 Medical Center Blvd. Winston-Salem, NC 27157. U.S.A.

Introducción

El acceso y utilización de cannabis, principalmente medicinal, está aumentando en nuestras sociedades (www.unodc.org/wdr2016). Curiosamente, la mayoría de los pacientes que usan cannabis (30-87%, mediana de 78%) esgrimen como principal razón “dolor” o “dolor crónico”. Pero, ¿de qué modo es que se popularizó la idea de utilizar cannabis medicinal en los Estados Unidos (EE.UU.) y cómo adquirió la relevancia suficiente como para ocupar la agenda institucional y política?

Evolución del cannabis en la sociedad estadounidense

El cultivo de la planta de cannabis de forma doméstica y en granjas en los EE.UU. Unidos data del siglo XVII, en gran medida por incentivos promovidos por el propio gobierno (para la producción de cáñamo, cuerdas, textiles, etc). Más tarde, a finales del siglo XIX el cannabis era ya un ingrediente muy común en productos medicinales que se vendían en farmacias públicas. Posteriormente, a inicios del siglo XX, el uso recreacional de cannabis comenzaba a extenderse después de ser introducido por inmigrantes mexicanos. La asociación al desempleo, la inmigración y la criminalidad del uso recreacional del cannabis conllevó, en 1937, a que el gobierno de EE.UU. hiciera efectivo “Marijuana Tax Act” que criminalizaba y restringía la posesión de cannabis inclusive para usos médicos o industriales. Tal criminalización, y la inclusión del cannabis como droga sin uso médico alguno y con un alto índice de abuso (“Schedule I”) en el “Controlled Substance Act” se mantuvieron por varias décadas, e incluyeron las declaraciones con impacto federal del “Anti-Drug Abuse Act” por el entonces presidente de los EE.UU. Ronald Reagan (1989), con el endurecimiento de las penas por uso, posesión y tráfico de cannabis e incluyó la posibilidad de la pena de muerte para narcotraficantes. Estas fueron las acciones que hasta el día de hoy se conocen como “guerra contra las drogas” (War on Drugs) y que continúa hasta nuestros días.

Sin embargo, ya en 1970 varios estados comenzaron a descriminalizar el uso del cannabis, y muchos otros estados redujeron la dureza de las penalizaciones legales. Finalmente, a mediados de los 90 California se convirtió en el primer estado en legalizar (a nivel estatal) el uso medicinal del cannabis para pacientes con SIDA, cáncer y otras condiciones dolorosas y graves. Esto dio inicio a una serie de tensiones entre las leyes federales (que siguen siendo altamente restrictivas y severas, y mantienen al cannabis como ilegal en cualquier forma) y las leyes estatales que permiten el uso de cannabis de forma medicinal y/o recreacional.

La posición del gobierno federal no puede ser más paradójica puesto que mantiene al cannabis en el escalón más alto de la escalera legal de la criminalización (“Schedule I”), a la vez que permite la existencia de fármacos que utilizan los compuestos activos más importantes de la planta como el cannabidiol (Epidiolex®, aprobado por la FDA en Junio 25 de 2018 para el síndrome de Dravet), y formas sintéticas de THC (Nabilona y Dronabinol, aprobados en 1985 para náusea y vómitos por quimioterapia y para aumentar el apetito en pacientes con SIDA). Asimismo, es preciso recordar que en los EE.UU. los médicos no pueden recetar cannabis, sino en muchos casos únicamente avalar o certificar que el paciente tiene una dolencia listada entre algunas de las indicaciones para las que la expedición de cannabis es legal (dolor, por ejemplo).

Finalmente, la reacción de la sociedad en contra de la dureza de las leyes federales y de la incongruencia de posiciones se ha traducido en incrementos continuos en la proporción de la población que aprueba el uso del cannabis en cualquier forma. Esto se ve reflejado en el último informe Pew (Pew Research Center; enero de 2018) mostrando que el 61% de la sociedad estadounidense apoya la legalización del cannabis

(37% en contra), en claro contraste con el 16% de 1990 y el 31% de 2000 que pensaban igual [3].

La información anecdótica dirige el estado actual del cannabis en EE.UU.

Pese a que aún es insuficiente la cantidad y calidad de los estudios disponibles sobre el cannabis y sus efectos medicinales (y adversos), amplios y fuertes movimientos sociales hayan convencido a sus legisladores estatales para que aprobaran programas de uso medicinal del cannabis en la mayoría de los estados del país sin la correspondiente asesoría científica objetiva y sin sesgo. Hasta la fecha, 29 estados y el distrito de Washington D.C. han legalizado programas que permiten el uso medicinal de cannabis. De estos, 9 estados y Washington D.C. también han legalizado su uso recreacional. Estos programas no son legales bajo la jurisprudencia federal a nivel nacional, y por lo tanto son susceptibles de ser severamente sancionados y penalizados por el gobierno federal.

Así, la “cultura” del cannabis tiene aspectos sociológicos muy particulares y casi sin precedentes en la historia de la medicina moderna. Por otro lado, cabe preguntarse seriamente si la presión social para la legalización del cannabis medicinal no persigue otros objetivos, como la del acceso para uso recreativo, y de modo similar a como ocurrió con la legalización del alcohol en EE.UU. La diferencia con el alcohol es que su falta de potencial médico lo convertía en un producto de consumo puramente recreacional a pesar de sus claros efectos adversos. Por ello con el cannabis se corren riesgos muy serios, ya que es mucho más factible el mezclar el uso recreacional con el uso médico.

De la anécdota a la práctica y luego a la ciencia

La presión social fue el gran motor que hizo posible que el cannabis se legalizara en EE.UU. para uso medicinal en diferentes estados del país, y muchas decisiones fueron tomadas al margen de las autoridades sanitarias que regulan el uso de compuestos o dispositivos para fines médicos y terapéuticos (la FDA). Entre los factores que han influenciado la aceptación del cannabis para el tratamiento médico en la sociedad estadounidense figuran: la actual crisis de muertes por opioides en EE.UU. (muchas debidas al uso de fármacos aprobados por la FDA), el perfil más favorable del cannabis sobre los opioides (u otras sustancias) con respecto a su potencial adictivo y de abuso, la falta de superioridad analgésica de los opioides vs. fármacos no-opioides (por ejemplo, AINES o acetaminofén) en dolor crónico y la escasez de tratamientos efectivos y seguros para este tipo de dolor crónico.

La falta de asesoría científica (medicina, farmacia) en los programas de cannabis medicinal generó un espacio que fue llenado por botánicos y amantes de la cultura del cannabis, mientras que los médicos fueron aprendiendo sobre la marcha y basándose sobre la observación anecdótica para manejar el cannabis y el dolor de sus pacientes con no pocas dificultades. Por otro lado, la aprobación empírica y precipitada de programas de cannabis medicinal en muchos estados impulsó a un número de médicos para posicionarse ventajosamente y “administrar” la extensión de certificados de cannabis necesarios para acceder al cannabis.

Un problema adicional es el del solapamiento del uso de productos diseñados para uso recreacional (alto contenido de THC) en el contexto médico. De hecho, hay estudios que demuestran que el uso de cannabis medicinal se mezcla con el uso recreacional muy frecuentemente. Los beneficios terapéuticos para el manejo de dolor crónico con cannabis se consiguen con concentraciones más bien bajas de THC (entre 4-7%), y nunca (o en muy pocos casos) mayores de 10%. Estas concentraciones terapéuticas se alejan de las concentraciones que son típicamente buscadas y usadas por consumidores recreacionales de cannabis, que rondan el 20% o más. Exponer a un paciente que nunca ha probado el cannabis a un producto con una concentración de THC de más del 15% y sin una guía adecuada de administración podría resultar en efectos psicotrópicos indeseables y perjudiciales. Esto también conllevaría el rechazo de pacientes a productos que administrados de forma correcta y a dosis recomendables podrían ser beneficiosos para el manejo de dolor crónico.

Finalmente, existe una esperanza muy marcada en el potencial de los cannabinoides para la

reducción en el uso de opioides, ansiolíticos o antidepresivos por pacientes con dolor crónico. Por un lado, se ha sugerido que la legalización del cannabis medicinal ha resultado en la disminución del gasto y la prescripción de opioides en EE.UU. Por otro lado, algunos estudios apuntan a que el cannabis no contribuye a la reducción del uso de opioides, que su uso no mejora el dolor crónico severo y que es posible que algunos pacientes con dolor crónico que consumen cannabis y opioides concomitantemente se exponen a un mayor riesgo de abusar de opioides. En todo caso, el riesgo de abuso con cannabis aumenta con el uso de cantidades mayores, mientras que el riesgo de abuso de opioides aumenta con la presencia de más dolor. Sin embargo, parece ser que el uso inadecuado (abuso) de opioides debidamente prescritos por médicos es mucho más prevalente que el del cannabis cuando se usa de forma medicinal por pacientes con dolor crónico.

Mejoras necesarias para los programas de cannabis medicinal

Un aspecto serio es el de la falta de separación entre las formulaciones recreacionales vs. las formulaciones medicinales en EE.UU. Los dispensarios de cannabis medicinal suelen ofrecer productos con concentraciones de THC mucho más elevadas (>15% o 20%) que las demostradas científicamente como suficientes para manejar el dolor crónico (<10%). A diferencia de los criterios médicos y farmacológicos, en la cultura del cannabis recreacional se celebran las altas concentraciones de THC, ya que garantizan la ocurrencia de potentes efectos psicotrópicos, o aseguran la experiencia del usuario de cannabis recreacional de larga data, quien ha desarrollado cierta tolerancia a concentraciones más bajas de THC. Tales circunstancias se ven reflejadas en el aumento progresivo de las concentraciones de THC encontradas en cannabis incautado por las fuerzas de seguridad en EE.UU a lo largo de los últimos 40 años, y la oferta pública de productos con concentraciones de THC mayores al 20% en los dispensarios de cannabis medicinal.

Siendo el cannabis susceptible de producir tolerancia, dependencia, y en algunos casos adicción, las concentraciones altas o de más de 10% (o quizá de 15% para pacientes que usan regularmente cannabis) no deberían tener lugar en un dispensario médico. Este principio se utiliza en la medicina y farmacia moderna con medicamentos que no tienen potencial de abuso. Por ejemplo, el ibuprofeno, uno de los fármacos más comunes, se vende sin receta médica en farmacias (y supermercados) únicamente en su presentación de 200 mg por tableta (o cápsula, comprimido, etc.); las presentaciones de dosis mayores requieren prescripción médica. Trasladar este principio de seguridad para el paciente a los dispensarios de cannabis medicinal no debería de ser difícil, pero requiere de la participación activa de la comunidad científica y médica en estos programas.

Una de las razones más plausibles por las cuales la comunidad médica no se haya involucrado en el proceso de legalización de programas de cannabis para uso médico, es la falta de preparación en el tema. Más de 20 años después de haberse legalizado el cannabis para uso medicinal en algunos estados de EE.UU., la gran mayoría de las facultades de medicina del país (>90%) no contempla la farmacología del cannabis o cannabinoides en sus pensum de estudios. Asimismo, la mayoría de los decanos (>65%) de estas facultades opinan que sus médicos recién egresados no están capacitados para recetar cannabis ni para responder a preguntas sobre cannabis medicinal, opiniones que comparten la gran mayoría de médicos recién graduados (aproximadamente entre 65-90%). Asimismo, en Colorado, donde el uso del cannabis es legal en cualquier forma (recreacional o medicinal) los médicos han empezado a indagar a sus pacientes sobre su consumo, sin embargo, no se sienten cómodos o seguros al hablar del tema con sus pacientes porque no tienen los conocimientos necesarios sobre los beneficios o riesgos que entraña el consumo de cannabis. Por ende, una mejora necesaria sería la inclusión en los temarios de las escuelas de medicina, farmacia, enfermería, y otras áreas de la educación en salud y servicios sanitarios, la farmacología del cannabis y cannabinoides, que no es sencilla y representa retos mayúsculos dependiendo de la ruta de administración entre otros factores.

Por supuesto, estas falencias se trasladan a la comunidad, tal cual lo refleja la ausencia de personal sanitario debidamente entrenado en los dispensarios de la mayoría de estados en donde existen estos

programas en EE.UU. Un estudio de 2016 reveló que mientras que únicamente 20% del personal de los dispensarios en programas de cannabis medicinal en EE.UU. tiene entrenamiento médico o científico, el 60% de tal personal proporciona orientación terapéutica a pacientes. Los temas sobre los que orientan a pacientes incluyen: métodos de administración, efectos terapéuticos y efectos secundarios, tipo de cannabis, etc. Los tipos de cannabis y su contenido de cannabinoides son recomendados basados en el tipo de enfermedad o dolencia del paciente, en casos anecdóticos de pacientes, en la preferencia del paciente o experiencia personal, y en algunos casos basados en artículos científicos o información encontrada en internet. No son considerados temas importantes como interacciones medicamentosas, contraindicaciones, etc. Es evidente que el manejo y tratamiento de pacientes requiere años de entrenamiento y educación, y que dejarlos en las manos de personas sin el entrenamiento o educación adecuados es un asunto que debería preocupar a las autoridades pertinentes.

En suma, los programas de cannabis medicinal deberían nutrirse de las recomendaciones habituales surgidas de la práctica médica, y con el aval que otorga la especialización farmacéutica. En este sentido, es primordial garantizar la calidad del producto que se administrara a pacientes. Los estándares para evitar la presencia de posibles tóxicos o contaminantes en los productos (cannabis o derivados de cannabis) deben ser similares a los utilizados para los fármacos. Asimismo, las concentraciones exactas de los compuestos activos, al menos de los principales compuestos cannabinoides, deben ser garantizada y monitorizada con los estándares de la industria farmacéutica moderna. En EE.UU, de los 27 estados más Washington D.C., que tenían programas de cannabis medicinal al 1 Febrero 2017, únicamente 18 de estos programas tienen leyes que obligan a tener pruebas de contaminantes, pesticidas y/o perfil de cannabinoides de cualquier producto antes de venderse al público [40]. Solamente 12 de estos programas deben incluir en el etiquetado la advertencia de que el producto es para uso médico, o incluir los ingredientes para productos comestibles [40]. Solamente 11 de estos programas requiere que el etiquetado incluya indicaciones de que el producto no debe consumirse si se va a utilizar alguna maquinaria, y solo 10 de estos programas requiere que la etiqueta incluya que el producto puede tener ciertos riesgos para la salud [40].

Algunos riesgos de índole social, sanitarios y regulatorios

Un estudio reciente demuestra que en EE.UU. las leyes que permiten el uso de cannabis medicinal han influido, contrariamente a lo esperado, en el aumento del uso ilícito del cannabis y de la prevalencia del abuso de cannabis. Sin duda alguna, estos efectos sociales y sanitarios deben ser considerados por estados o jurisdicciones que planeen o tengan programas legales de cannabis medicinal.

Por otro lado, una de las consecuencias negativas del mayor acceso al cannabis puede ser el aumento de casos de intoxicación, sobre todo en productos con una alta concentración de THC. De hecho, en el estado de Colorado se ha observado un aumento de visitas al departamento de emergencias en los hospitales, hospitalizaciones y llamadas al centro regional de intoxicaciones (Regional Poison Center) por problemas relacionados con cannabis. Curiosamente, las llamadas al centro regional de intoxicaciones de Colorado aumentaron en más del doble cuando se legalizó el cannabis para uso medicinal, y años más tarde aumentaron en más del 75% cuando el cannabis se legalizó para uso recreacional. Es alarmante observar que los casos de intoxicación por cannabis aumentaron en la población pediátrica (menores de 10, mediana de 2.4 años de edad) dos años después de la legalización del cannabis para uso recreacional en Colorado en comparación con la media de casos de EE.UU. Cabe mencionar que al menos la mitad de los casos de intoxicación infantil se debieron a productos comestibles que incluían derivados del cannabis. No parece haber otra droga psicotrópica con potencial de abuso que se venda de forma legal como producto comestible, y menos aún que se haga en productos diseñados para ser atractivos al paladar y al gusto: galletas, gominas, confituras, caramelos, bebidas gaseosas o sodas, etc. Curiosamente, estos productos son virtualmente imposibles de distinguir de un caramelo u otro producto comestible normal, lo que resulta particularmente peligroso para toda la población en general y para la población pediátrica en particular. Debido a la errática farmacocinética del cannabis o cannabinoides cuando se administran de forma oral, no es raro que este medio de consumo sea uno de los más difíciles de controlar y por lo tanto entrañe mayor

riesgo. Aunque los derivados de la planta de cannabis no causen paro cardiorrespiratorio, y por tanto no tengan un riesgo letal directo, el consumo de comestibles con alto contenido de THC puede resultar en el consumo repetitivo del producto antes de que el compuesto activo tenga efecto, lo que puede resultar en una intoxicación severa que se manifiesta con comportamiento agresivo e incontrolado, ansiedad, paranoia, etc. Este cuadro clínico puede llevar a conductas de riesgo que pueden causar la muerte, como parece ser el caso de una persona que saltó de un cuarto piso por consumir una galleta con cannabis en Colorado. El caso de Colorado es difícil de revertir ya que la mitad del mercado del cannabis se basa en productos comestibles, lo que implica que la mitad de las ganancias económicas vienen de estos productos.

Algunas ideas del marco regulatorio para programas de cannabis comercial se han planteado la posibilidad de relajar ciertas regulaciones para contrarrestar posibles efectos sociales indeseados en términos de seguridad y salud pública, una idea intrigante pero que debería ser parte de la discusión ya que es un asunto complejo que muchas veces no encaja bien con las políticas de regulación fiscal, objetivos económicos o marcos legales diferentes en instancias superiores (gobierno federal) [45]. Por su parte, las reglas para programas no comerciales de cannabis pueden ser distintas. Estas regulaciones deberían estar asociadas a estrategias para minimizar el impacto negativo a nivel social y sanitario. Por ejemplo, se ha discutido cómo los precios de los productos pueden ser regulados en base a su potencia por medio de una tasa impositiva que aumente con la concentración de THC de los productos. Este tipo de regulación podría compararse con la dinámica de los precios y las concentraciones de THC de los productos en estados donde es el mercado el que autorregula el precio del producto, como en el estado de Washington [47]. Como se dijo anteriormente, la falta de uniformidad en las reglas que regulan los programas de cannabis medicinal en los diferentes estados de EE.UU. complica la extracción de datos a nivel global en el país, pero brinda la oportunidad de conocer qué sistema puede funcionar mejor.

Conclusiones

El caso del uso de cannabis en EE.UU. ha sido históricamente complejo, diverso y cambiante. La sociedad estadounidense tiene ahora una opinión favorable con respecto al uso del cannabis y eso puede impulsar más cambios a nivel institucional, como la relajación de la clasificación actual del cannabis como producto altamente adictivo y sin potencial médico. No cabe duda que los cambios de los últimos 20 años en las políticas estatales sobre el cannabis han proporcionado datos que pueden utilizarse para mejorar muchos aspectos del cannabis para uso medicinal. Quizá la lección más clara y menos difícil de aprender es que el uso recreacional del cannabis no es compatible con su uso medicinal, y que ambos programas no deberían de ser intercambiables. El principal cambio que debería de hacerse es el de excluir el cannabis con concentraciones de THC mayores a 10-15%. Se sabe que el aumento de su uso o altas concentraciones de THC están relacionadas a un mayor riesgo de abuso y mayores problemas de salud e intoxicaciones accidentales. Cabe preguntarse si la exclusión de cannabis con concentraciones de THC superiores a 10-15% resultaría en un aumento del mercado ilegal de estos productos, y cómo la regulación del cannabis medicinal afectaría los precios en el mercado ilegal y el mercado legal. Sin embargo, estas consideraciones no justifican la presencia de cannabis diseñado para uso recreacional en los programas de cannabis medicinal.

Fuentes

1. Mechoulam, R., *The pharmacohistory of Cannabis sativa in Cannabinoids as Therapeutic Agents*, R. Mechoulam, Editor. 1986, CRC Press: Boca Raton, FL. p. 1-19.
2. PBS. *Marijuana Timeline*. [cited 2018 July 25, 2018]; Available from: <https://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/shows/dope/etc/cron.html>.
3. Geiger, A. *About six-in-ten Americans support marijuana legalization*. Fact Tank, 2018.
4. UNODC, U.N.O.o.D.a.C., *World Drug Report 2016 (United Nations publication, Sales No. E.16.XI.7)*, 2016.

5. Park, J.Y. and L.T. Wu, *Prevalence, reasons, perceived effects, and correlates of medical marijuana use: A review*. Drug Alcohol Depend, 2017. **177**: p. 1-13.
6. National Academies of Sciences, E., and Medicine, *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*, 2017: <https://doi.org/10.17226/24625>.
7. Devinsky, O., et al., *Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome*. N Engl J Med, 2017. **376**(21): p. 2011-2020.
8. Devinsky, O., et al., *Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome*. N Engl J Med, 2018. **378**(20): p. 1888-1897.
9. Stockings, E., et al., *Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic non-cancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies*. Pain, 2018.
10. Mucke, M., et al., *Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **3**: p. CD012182.
11. Nugent, S.M., et al., *The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review*. Ann Intern Med, 2017. **167**(5): p. 319-331.
12. Andrae, M.H., et al., *Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data*. J Pain, 2015. **16**(12): p. 1221-32.
13. Abrams, D.I., et al., *Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial*. Neurology, 2007. **68**(7): p. 515-21.
14. Ellis, R.J., et al., *Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial*. Neuropsychopharmacology, 2009. **34**(3): p. 672-80.
15. Ware, M.A., et al., *Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial*. CMAJ, 2010. **182**(14): p. E694-701.
16. Wilsey, B., et al., *Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain*. J Pain, 2013. **14**(2): p. 136-48.
17. Wilsey, B., et al., *A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain*. J Pain, 2008. **9**(6): p. 506-21.
18. Wallace, M.S., et al., *Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy*. J Pain, 2015. **16**(7): p. 616-27.
19. Meng, H., et al., *Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis*. Anesth Analg, 2017. **125**(5): p. 1638-1652.
20. ADHS, *Report to Arizona Department of Health Services: First Annual Medical Marijuana Report A.R.S. §36-2809*, 2012, Arizona Department of Health Services Bureau of Public Health Statistics and University of Arizona Mel & Enid Zuckerman College of Public Health.
21. O'Connell, T.J. and C.B. Bou-Matar, *Long term marijuana users seeking medical cannabis in California (2001-2007): demographics, social characteristics, patterns of cannabis and other drug use of 4117 applicants*. Harm Reduct J, 2007. **4**: p. 16.
22. Romero-Sandoval, E.A., et al., *Cannabis for Chronic Pain: Challenges and Considerations*. Pharmacotherapy, 2018. **38**(6): p. 651-662.
23. Bellnier, T., G.W. Brown, and T.R. Ortega, *Preliminary evaluation of the efficacy, safety, and costs associated with the treatment of chronic pain with medical cannabis*. Ment Health Clin, 2018. **8**(3): p. 110-115.
24. Corroon, J.M., Jr., L.K. Mischley, and M. Sexton, *Cannabis as a substitute for prescription drugs - a cross-sectional study*. J Pain Res, 2017. **10**: p. 989-998.
25. Boehnke, K.F., E. Litinas, and D.J. Clauw, *Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain*. J Pain, 2016. **17**(6): p. 739-44.
26. Liang, D., et al., *Medical Cannabis Legalization and Opioid Prescriptions: Evidence on US Medicaid Enrollees during 1993-2014*. Addiction, 2018.
27. Vigil, J.M., et al., *Associations between medical cannabis and prescription opioid use in chronic pain patients: A preliminary cohort study*. PLoS One, 2017. **12**(11): p. e0187795.
28. Wen, H. and J.M. Hockenberry, *Association of Medical and Adult-Use Marijuana Laws With Opioid Prescribing for Medicaid Enrollees*. JAMA Intern Med, 2018. **178**(5): p. 673-679.
29. Campbell, G., et al., *Effect of cannabis use in people with chronic non-cancer pain prescribed opioids: findings from a 4-year prospective cohort study*. Lancet Public Health, 2018. **3**(7): p. e341-e350.
30. DiBenedetto, D.J., et al., *The Association Between Cannabis Use and Aberrant Behaviors During Chronic Opioid Therapy for Chronic Pain*. Pain Med, 2017.
31. McDermott, K.A., et al., *Pain interference and alcohol, nicotine, and cannabis use disorder in a national sample of substance users*. Drug Alcohol Depend, 2018. **186**: p. 53-59.
32. Krebs, E.E., et al., *Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2018. **319**(9): p. 872-882.
33. Turk, D.C., H.D. Wilson, and A. Cahana, *Treatment of chronic non-cancer pain*. Lancet, 2011. **377**(9784): p. 2226-35.
34. ElSohly, M., *Quarterly Report: Potency Monitoring Project*, N.I.o.D. Abuse, Editor 2015: https://http://www.ncjrs.gov/pdffiles1/ondcp/mpmp_report_104.pdf.
35. Evanoff, A.B., et al., *Physicians-in-training are not prepared to prescribe medical marijuana*. Drug Alcohol Depend, 2017. **180**: p. 151-155.
36. Brooks, E., et al., *The clinical implications of legalizing marijuana: Are physician and non-physician providers prepared?* Addict Behav, 2017. **72**: p. 1-7.
37. Romero-Sandoval, E.A., A.L. Kolano, and P.A. Alvarado-Vazquez, *Cannabis and Cannabinoids for Chronic Pain*. Curr Rheumatol Rep, 2017. **19**(11): p. 67.
38. Haug, N.A., et al., *Training and Practices of Cannabis Dispensary Staff*. Cannabis Cannabinoid Res, 2016. **1**(1): p. 244-251.
39. Peiper, N.C., et al., *Medical Decision-Making Processes and Online Behaviors Among Cannabis Dispensary Staff*. Subst Abuse, 2017. **11**: p. 1178221817725515.

40. Klieger, S.B., et al., *Mapping medical marijuana: state laws regulating patients, product safety, supply chains and dispensaries, 2017*. *Addiction*, 2017.
41. Hasin, D.S., et al., *US Adult Illicit Cannabis Use, Cannabis Use Disorder, and Medical Marijuana Laws: 1991-1992 to 2012-2013*. *JAMA Psychiatry*, 2017. **74**(6): p. 579-588.
42. Wang, G.S., et al., *Marijuana and acute health care contacts in Colorado*. *Prev Med*, 2017. **104**: p. 24-30.
43. Wang, G.S., et al., *Unintentional Pediatric Exposures to Marijuana in Colorado, 2009-2015*. *JAMA Pediatr*, 2016. **170**(9): p. e160971.
44. Hancock-Allen, J.B., et al., *Notes from the Field: Death Following Ingestion of an Edible Marijuana Product--Colorado, March 2014*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015. **64**(28): p. 771-2.
45. Carnevale, J.T., et al., *A practical framework for regulating for-profit recreational marijuana in US States: Lessons from Colorado and Washington*. *Int J Drug Policy*, 2017. **42**: p. 71-85.
46. Pardo, B., *Cannabis policy reforms in the Americas: a comparative analysis of Colorado, Washington, and Uruguay*. *Int J Drug Policy*, 2014. **25**(4): p. 727-35.
47. Smart, R., et al., *Variation in cannabis potency and prices in a newly legal market: evidence from 30 million cannabis sales in Washington state*. *Addiction*, 2017. **112**(12): p. 2167-2177.

Conclusiones finales

El alivio del dolor es un derecho humano. Aún así, muchísimas personas en el mundo continúan sufriendo, sobre todo por la carencia de tratamientos efectivos con los cuales combatirlo. Por ende, es necesario lograr mejores tratamientos y más seguros, a través del conocimiento que la investigación científica genera. El cannabis medicinal podría ser una de tales estrategias.

El uso de cannabis medicinal, así como ha sido discutido a lo largo de este informe, impone un análisis cuidadoso de varios aspectos que incluyen a los ámbitos científico, médico, legal, productivo, ético y humanístico. En tal contexto, la Argentina enfrenta un largo camino en pos de la instalación del cannabis medicinal como herramienta terapéutica estandarizada para pacientes con dolor crónico. La experiencia adquirida en el país es prácticamente nula; aquella proveniente del exterior, en el mejor de los casos, de modesta calidad y aún inconclusa; y persiste la sensación que las observaciones anecdóticas o los eventuales registros de médicos sobre los efectos del cannabis en formatos no-farmacéuticos son suficiente garantía para el uso seguro de una droga que, por añadidura, no cuenta con protección regulatoria para garantizar su calidad en la Argentina.

Quizás sorprenda saber que tal situación se replica en varios Estados a lo largo y ancho del Mundo. Y, complicando aún más la situación, los pocos ensayos clínicos confiables disponibles al momento sólo ofrecen un modesto apoyo al concepto del uso de cannabis medicinal en pacientes con dolor crónico. Ante un escenario como este, ¿debe asumirse que el cannabis medicinal no sirve? Todo lo contrario. La Argentina se encuentra ante una oportunidad con múltiples facetas.

Por un lado, existe la oportunidad de hacer las cosas realmente bien, y generar un ámbito legal y regulatorio serio que garantice a la población el acceso a un producto basado en cannabis para uso medicinal. Para esto será necesario primero involucrar a médicos, investigadores y legistas, para tomar decisiones correctamente informadas. Esto permitirá establecer lineamientos claros e inequívocos sobre qué pacientes pueden recibir cannabis medicinal, qué médicos (y cómo) pueden recetar cannabis medicinal, qué entrenamiento deben recibir médicos, enfermeros y farmacéuticos, qué registros deben existir y las normas de farmacovigilancia que deben ser empleadas. De este modo, se evitarán problemas serios como por ejemplo efectos psicogénicos indeseados o efectos a largo plazo más indeseados aún como la alteración del desarrollo cognitivo de poblaciones vulnerables como lo son niños y adolescentes. Más aún, se evitaría el uso de cannabis medicinal cuando otras opciones terapéuticas sean mucho más efectivas (hoy en el Mundo el cannabis medicinal es considerado, en el mejor de los casos, como droga de tercera línea en el vademécum disponible para el tratamiento del dolor; es decir como un adyuvante).

Por otro lado, la regulación debe ser clara respecto de la diferencia que existe entre el cannabis medicinal y el recreacional, impidiendo que tales conceptos se mezclen e incluyendo medidas que permiten detectar el uso indebido del cannabis medicinal que haga presuponer abuso y adicción, o que sugieran actividades ilegales como ser la re-venta de cannabis medicinal obtenido en instituciones de salud y dispensarios.

Acompañando cualquier acción que pueda ser tomada de cara al paciente, existe la gran oportunidad de seguir generando información valiosa con alto impacto científico, médico y social que permita llenar los aún muchos “agujeros negros” existentes sobre la temática. En esto, la Ciencia argentina tiene mucho que aportar. Por ello, será esencial favorecer con fondos e infraestructura estatales y privados, el desarrollo de proyectos de investigación pre-clínica y clínica que contribuyan a mejorar el escueto bagaje de conocimiento con el que contamos actualmente sobre cannabis medicinal. Y, sobre todo en el ámbito de la importantísima investigación clínica, agilizar los mecanismos regulatorios gestionados por ANMAT, para que tal tipo de investigación pueda en efecto ver la luz del día. Quizás el anunciado inicio del primer ensayo clínico de cannabis medicinal en pacientes pediátricos del Hospital Garrahan sea un reflejo de una regulación más rápida de este tipo de estudios tan necesarios.

La oportunidad es también productiva. Actualmente, la Argentina no está capacitada para producir ningún tipo de producto basado en cannabis, siguiendo las estrictas normativas farmacéuticas que aseguren su calidad y seguridad. Por el contrario, lo que se adquiere hoy en la Argentina, sea por conocidos o en diferentes tipos de comercios, es un producto imposible de estandarizar, y por ende, muy inseguro: y esto

es lo que la población está usando para tratar sus dolencias. Invertir en el desarrollo de medicinas basadas en cannabis no sólo corregiría una situación tan grave como esta, sino que también colaboraría en la generación de empleo y tendría impacto financiero útil para el país.

Finalmente, es necesario mencionar que nada de lo que se propone para el uso de cannabis medicinal se aleja de lo que ya se hace hoy para sus primos hermanos, los opioides. Los opioides son probablemente las herramientas más efectivas contra el dolor crónico; también están sujetos a muchos efectos adversos, algunos de ellos comunes con los cannabinoides, y otros inclusive más serios. Entonces, he allí una “hoja de ruta” que debiera guiar criterios y decisiones. Porque en última instancia, cualquier decisión debe regirse por lo que expresa el juramento Hipocrático, y que puede sintetizarse en: “La salud y la vida del enfermo serán las primeras de mis preocupaciones”.