

Guía de manejo clínico de Cannabis Medicinal

Versión 01
Julio de 2021

PLAN TERAPÉUTICO ESPECIAL
GRUPO DE TRABAJO DE CANNABIS MEDICINAL
(Decreto 2.686 – 10/02/2021)

TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

A

A.C.: antes de Cristo
AC: enzima adenilato ciclasa
ACV: accidente cerebro vascular
AINES: antiinflamatorios no esteroideos
AMPc (cAMP): adenosín monofosfato cíclico
ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
ATP: adenosín trifosfato

C

Ca²⁺: canales de calcio
Cannava SE: Cannabis Avatara Sociedad del Estado
CB: receptor de cannabinoides
CBC: cannabichromene
CBD: cannabidiol
CBDA: ácido cannabidiólico
CBG: cannabigerol
CBN: cannabinol
5HT: 5 hidroxitriptamina
5HT_{1A}: receptor de 5 hidroxitriptamina de tipo 1 A
Cmax: concentración máxima
CONICET: Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
COX 1 y 2: enzimas ciclooxigenasas 1 y 2
CVF: capacidad vital forzada
CYP o CIP: citocromo P 450

D

DA: D-aspartato
DAG: diacilglicerol
DAGL: diacilglicerol lipasa
Δ 9 THC: delta 9 tetrahidrocannabinol
Δ 8 THC: delta 8 tetrahidrocannabinol
2 AG: araquidonoilglicerol

E

EEUU: Estados Unidos
etc.: etcétera

D

FAAH: ácido graso amida hidrolasa
FDA: Food and Drugs Administration (Administración de Alimentos y Drogas)
FSH: hormona foliculoestimulante

G

GABA: ácido gamma aminobutírico
GMP: good manufacturing practices (buenas prácticas de manufacturación)
GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas
gr: gramos

H

HIV: virus de inmunodeficiencia adquirida
hs: horas

I

IFAs: ingredientes farmacéuticos activos
INTA: Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria
INTI: Instituto Nacional de Tecnología Industrial

J

JWH 018: 1 pentil 3 (1 naftoil) indol
JWH 250: 1 pentil 3 (2-metoxifenilacetil) indol
JWH 398: 1 pentil 3 (4 cloro 1 naftoil) indol

K

K⁺: canales de potasio

L

LH: hormona luteinizante

l/h: litro por hora

l/kg: litro por kilo

l/kg-h: litro por kilo de peso corporal por hora

M

MAGL: monoacilglicerol lipasa

MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos

N

NAPE: N araquidonoilfosfatidiletanolamina

ng/ml: nanogramo por mililitro

O

OMS: Organización Mundial de la Salud

P

Por ej.: por ejemplo

PKA: proteína quinasa

R

®: marca registrada

REPROCANN: registro del programa de cannabis

S

SEC: sistema endocannabinoide

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SOAPP: screener and opioid assessment for patients with pain

T

THC: tetrahidrocannabinol

THCA: ácido tetrahidrocannabinólico

THCV: tetrahidrocannabivarina

T max: tiempo máximo

TRH: hormona liberadora de tirotropina

TRPV1: receptor de potencial transitorio de tipo V1

V

VEF1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo

Tabla de contenidos

03. INTRODUCCIÓN

05. SITUACIÓN ACTUAL DEL CANNABIS MEDICINAL

- Marco Legal en Argentina
- Marco Legal en la Provincia de Jujuy
- Cannabis Medicinal Producido en Jujuy
- Programa Terapéutico Especial

15. CANNABIS Y SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

- La Planta de Cannabis
- Sistema Endocannabinoide
- Endocannabinoides
- Cannabinoides Sintéticos
- Fitocannabinoides
- Expresión y Distribución de los Receptores Cannabinoides
- Mecanismo Bioquímico de Acción del Sistema Endocannabinoide
- Desregulación y Modulación del Sistema Endocannabinoide
- Sistema Endocannabinoide y Desarrollo del Sistema Nervioso

33. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Farmacodinamia
- Farmacocinética
- Interacciones Farmacológicas
- Eventos Adversos

51. INDICACIONES DEL CANNABIS MEDICINAL

- Recomendaciones Clínicas Internacionales
- Recomendaciones Clínicas en Argentina (ANMAT)
- Recomendaciones Clínicas en la Provincia de Jujuy

57. TRATAMIENTO CON CANNABIS FARMACÉUTICO

- Descargo de Responsabilidad
- Abordaje Inicial del Paciente
- Determinación del Tipo de Cannabis Farmacéutico
- Titulación de Dosis Terapéutica
- Prevención de Accidentes
- Advertencias Generales
- Falla Terapéutica y/o Suspensión del Tratamiento
- Abuso, Dependencia y Adicción

77. REFERENCIA Y CONTACTO PARA EL EQUIPO DE SALUD

78. BIBLIOGRAFÍA

Introducción

El uso medicinal del cannabis es definido como la modalidad de utilización de la planta de cannabis o sus derivados con el objetivo de aliviar síntomas o tratar una condición médica.

Existen registros históricos de la aplicación de la planta de cannabis en ritos medicinales y religiosos que datan del año 2.700 A.C. Durante la edad media y moderna, el cáñamo ha sido una importante materia prima en la industria textil, del papel, la navegación y la construcción. A comienzos del siglo XX el cannabis fue desplazado de su aplicación medicinal su clasificación como droga ilícita, dentro de la lista IV de la Convención Única de Estupefacientes del año 1961. Esta prohibición ocasionó un retraso en la investigación científica y clínica de sus componentes y derivados.

A partir de la década del 90´ comienza a renovarse el interés científico por el uso medicinal de la planta de cannabis y sus componentes característicos, llamados cannabinoides, tanto por la demanda de pacientes que experimentaron sus beneficios como por la aparición de nuevas investigaciones científicas que vuelven a hacer foco en su potencia terapéutica.

El descubrimiento y primera descripción del sistema endocannabinoi-de, realizados por el Dr. *Raphael Mechoulam* de la Universidad Hebrea de Jerusalén, pusieron de manifiesto la existencia de una compleja red molecular que interviene en funciones fisiológicas humanas y animales relevantes, tales como la cognición, la memoria, el dolor, el sueño y la inmunidad.

En la actualidad, países a lo ancho y largo del planeta han iniciado un cambio en su legislación con el propósito de expandir las fronteras del conocimiento sobre el uso medicinal de la planta de cannabis y su interacción con el sistema endocannabinoi-de, garantizando la producción y aplicación de cannabis de grado médico para tratar una variedad de patologías crónicas con un adecuado nivel de evidencia clínica.

“El cannabis tiene un gran potencial en el campo de la salud que debe ser fortalecido con más y mejor evidencia clínica”

Las sociedades científicas internacionales y los países que cuentan con un programa gubernamental de cannabis medicinal consideran que los peligros percibidos a partir del consumo de cannabis no superan los efectos beneficiosos para ciertos grupos de pacientes con enfermedades crónicas.

Hoy estamos ante un nuevo paradigma respecto al uso medicinal del cannabis, el cual sienta las bases que permiten que el profesional sanitario y la población general accedan a conocimientos fehacientes en la materia, superando las barreras existentes para su empleo adecuado en el tratamiento de numerosas patologías.

05

Situación actual del cannabis medicinal

Marco Legal en Argentina

Marco Legal en la Provincia de Jujuy

Cannabis Medicinal Producido en Jujuy

Programa Terapéutico Especial

A. MARCO LEGAL EN ARGENTINA

En el año 2017 se sancionó la Ley nacional N° 27.350 que regula la investigación y el uso medicinal del cannabis (**Ley de Uso Medicinal de la Planta de Cannabis**). Los artículos 2° y 8° promueven la creación de un programa nacional para la investigación del uso medicinal y un registro nacional voluntario de usuarios de cannabis medicinal respectivamente. A su vez, autoriza al CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas) y al INTA (Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria) a realizar el cultivo de cannabis para la investigación medicinal. En el art. 7°, se establece que la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) permitirá su importación para uso medicinal. En el art. 10°, se impulsa la producción pública e industrialización para uso medicinal y de investigación.

En el año 2020 se publica en el Boletín Oficial el decreto N° 883, reglamentación de la ley N° 27.350, que autoriza el **autocultivo de cannabis con fines terapéuticos** a través del registro en el programa de cannabis llamado *REPROCANN* del Ministerio de Salud de la Nación quien emitirá la autorización correspondiente.

El 12 de febrero de 2021 se publicó la resolución N° 654/2021 que establece la posibilidad de **ampliar las indicaciones clínicas de cannabis** a otras patologías además de la epilepsia refractaria del infante, determinadas por el Ministerio de Salud Nacional, siendo responsabilidad exclusiva del médico prescriptor. Así también es responsabilidad del facultativo el

seguimiento clínico del paciente con esta indicación medicinal.

El 15 de julio de 2021 el Senado de la nación dio media sanción a un proyecto de ley que busca dotar de un nuevo marco jurídico a la producción de cannabis medicinal e industrial.

MARCO LEGAL EN LA PROVINCIA DE JUJUY

- B. La provincia de Jujuy adhirió a la ley nacional N° 27.350 en el mismo año de su promulgación, a través de la ley provincial N° 6.012 de **investigación científica y uso medicinal y terapéutico del cannabis y sus derivados**, estableciendo al Ministerio de Salud de la provincia como autoridad de aplicación del *Programa Terapéutico Especial, herramienta institucional* destinada a dar cumplimiento al objetivo de esa Ley.

En el año 2018 el Gobierno Provincial dictó el decreto provincial N° 6.622-S/2018 que crea el *Programa Provincial de Promoción del Cultivo y Producción de Cannabis y Sus Derivados con Fines Científicos, Medicinales y/o Terapéuticos, definiendo* las bases de una política pública provincial dirigida a poner al alcance de la población productos médicos derivados de cannabis de grado farmacéutico.

Este proceso se corona con la sanción de la ley provincial N° 6.088 de creación de una empresa pública, 100% estatal, denominada *Cannabis Avatara Sociedad del Estado* (Cannava SE), dedicada al cultivo, producción, industrialización y elaboración de cannabis y sus derivados de grado farmacéutico.

El 10 de febrero de 2021, a través del decreto N° 2.686, se crea el *Grupo de Trabajo de Cannabis Medicinal* conformado por el Ministerio de Salud Provincial, el Instituto de Seguros de Jujuy y la sociedad estatal Cannava, con el fin de diseñar, implementar, monitorear y actualizar el *Programa Terapéutico Especial* establecido en el art. N° 3° de la ley provincial N° 6.012. El equipo designado trabaja junto a organismos no gubernamentales, colegios profesionales de la salud y asociaciones afines pertenecientes a la comunidad, garantizando un espacio de trabajo amplio que permite socializar y optimizar sus objetivos.

El Grupo de Trabajo de Cannabis Medicinal ha diseñado un plan integral de abordaje estatal que comprende todos los componentes del sistema de salud provincial, desde la formación del personal de salud hasta la dispensación de los productos de grado médico a la comunidad, acciones éstas que se detallan y planifican en el *Programa Terapéutico Especial*.

C. CANNABIS MEDICINAL PRODUCIDO EN JUJUY

En la provincia de Jujuy, el cannabis medicinal es una política de Estado.

En predios estatales de finca El Pongo funciona actualmente el complejo de biotecnología de Cannava, que consta de establecimientos de cultivo y producción agrícola, poscosecha y preparación del material vegetal, un laboratorio de investigación y desarrollo y una planta farmacéutica de grado GMP destinada pura y exclusivamente a la extracción, destilación y purificación de IFAs (ingredientes farmacéuticos activos) derivados de la planta de cannabis y la posterior formulación y elaboración de productos finales de grado farmacéutico.

La estabilidad farmacológica, eficacia terapéutica y calidad de los cannabinoides, flavonoides y terpenos extraídos de la planta de cannabis dependen del grado de control del proceso de industrialización farmacéutica. Las formulaciones de cannabis medicinal elaboradas en este complejo de biotecnología son el resultado de una extensa y rigurosa fase de investigación y desarrollo que lleva ya tres años de planificación y permite hoy que la provincia tenga en producción una serie de productos de grado médico que cumplen con todos los estándares de calidad y estabilidad que pacientes y médicos esperan de un producto medicinal, asegurando sus efectos clínicos a largo plazo.

La flor de la planta de cannabis es el órgano vegetal que contiene la mayor concentración de metabolitos activos y es la que se somete a un proceso de extracción etanólica, seguido de una evaporación para obtener un aceite llamado de espectro completo (o resina *full spectrum*) que contiene todos los componentes de la planta, es decir los cannabinoides, terpenos, flavonoides y otras moléculas como pigmentos, ácidos

grasos y azúcares. Este extracto vegetal luego es la base química de formulaciones terapéuticas posteriores que garantizan los beneficios de sus variados componentes y provee un efecto sinérgico entre ellos (efecto de séquito o *entourage effect*) caracterizado por una potenciación y modulación de las moléculas entre sí, obteniendo mejores resultados terapéuticos para el paciente.

En una secuencia posterior, con la ayuda de tecnología adquirida por la provincia y especialmente diseñada a tal efecto, el extracto vegetal completo se somete a un proceso de cristalización y purificación para obtener los diferentes subtipos de cannabinoides (el cannabinoide aislado o *cannabinoid isolated*). Esto permite aislar uno o más cannabinoides específicos en purezas muy altas (mayores al 99%), denominados IFAs y utilizarlos para elaborar un producto terapéutico.

Los productos finales de cannabis de grado farmacéutico elaborado por Cannava se formula a partir de los IFAs obtenidos durante este proceso, diluido en excipientes y en concentraciones estables y predeterminadas, con el objetivo de lograr un efecto terapéutico específico. Luego, los productos son sometidos a controles de calidad, seguridad y estabilidad bioquímica para garantizar la ausencia de cualquier agente tóxico o microorganismos (microbios, pesticidas, hongos, metales pesados, etc) que puedan afectar la salud del usuario.

Todos estos pasos de elaboración farmacéutica se enmarcan en un proceso integral de control de calidad, guiado por buenas prácticas agrícolas, buenas prácticas de manufactura y las normas para la elaboración de medicamentos que establece la ANMAT, y se desarrollan en establecimientos especialmente acondicionados y habilitados para la producción farmacéutica.

D. PROGRAMA TERAPÉUTICO ESPECIAL

En concordancia con los buenos resultados de programas estatales de cannabis medicinal implementados en otros países con mayor experiencia como Israel, Estados Unidos y Canadá, el Gobierno de Jujuy definió una estrategia pública para la producción de derivados de cannabis de calidad farmacológica y garantizar el acceso a los mismos como

una política de Estado.

Los **objetivos del monitoreo estatal** de todas las instancias productivas del cannabis medicinal en la provincia son:

- *Proveer a los pacientes un suministro constante y adecuado de cannabis medicinal de calidad garantizando el bienestar y la seguridad de la población con un abordaje integral de salud pública.*
- *Prevenir el uso indebido del medicamento en cuestión.*
- *Generar recursos económicos genuinos para la provincia como se demostró en otras regiones de América Latina y del mundo.*

Los **principios que justifican la regulación por parte del estado provincial del cannabis medicinal** se basan en los siguientes aspectos:

- La falta de un producto medicinal de cannabis de calidad validada y accesible. Actualmente los pacientes recurren a productos de cannabis de fabricación doméstica o proveniente del mercado ilegal, sin garantías de su composición y seguridad sanitaria. En otros casos los productos farmacéuticos de cannabis medicinal deben ser importados de países extranjeros y se comercializan con un elevado costo económico, con la consiguiente demora y dificultad en el acceso regular a esta medicación para los pacientes que la requieren. Estas barreras relacionadas con el suministro de un medicamento derivado del cannabis constituyen un obstáculo sanitario.
- La mayoría de la información científica publicada referida al cannabis con fines médicos se encuentra dispersa y mucha proviene de reportes anecdóticos e históricos no validados, de casos aislados o con insuficiente número de pacientes evaluados, con falta de seguimiento clínico a largo plazo, y/o proveniente de pacientes residentes de países anglosajones. Este hecho exige que el Estado condense la evidencia científica de calidad para facilitar su estudio y además exige una política de investigación activa que genere evidencia en nuestra población local respecto a la eficacia y seguridad terapéutica del cannabis para tratar dolencias conocidas y emergentes, definir de manera fidedigna la composición, dosificación, interacciones y vías de administración más factibles y seguras de un producto cannábico farmacéutico certificado por las autoridades sanitarias pertinentes.
- La falta de capacitación de los médicos para la prescripción del

cannabis medicinal y el control clínico de los pacientes con esta indicación. La terapia cannábica no se encuentra contemplada en el esquema curricular de la mayoría de las escuelas de medicina de Argentina. Como resultado preliminar de una encuesta anónima realizada a los médicos matriculados de la provincia de Jujuy en 2021, entre un 70% a 80% de los profesionales manifestó un conocimiento insuficiente respecto al cannabis medicinal y cree necesaria una mayor capacitación en esta disciplina.

- El cannabis medicinal debe cumplir la regulación vigente como cualquier otro medicamento, en especial considerando su particularidad: un derivado medicinal de una planta natural, en lugar de un producto sintético fabricado en un laboratorio.
- La clasificación internacional del cannabis como estupefaciente: THC (tetrahidrocannabinol) en la lista IV y CBD (cannabidiol) en la lista I, recientemente excluido de la lista IV (estupefaciente sin beneficios terapéuticos) por la Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas por recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) promulgado en fecha 02 de diciembre de 2020.
- El estado provincial debe asegurar la protección de la salud pública. Es deber del Estado garantizar condiciones de acceso a la salud; ello implica supervisar el acceso a productos médicos derivados del cannabis, utilizando sus diversas agencias gubernamentales para tal fin.

La cadena de suministro consta de **tres pilares principales**, interrelacionados y dependientes, con calidad y reproducibilidad validada:

01. CONTEXTO CLÍNICO que incluye las siguientes consideraciones

- a. Aprobación estatal** de una guía de manejo clínico de cannabis medicinal de acceso libre y gratuito para el médico prescriptor registrado en el *Programa Terapéutico Especial*. Esta guía concentra la información existente y actualizada de la temática, establece una metodología clínica homogénea y se transforma en una herramienta práctica que sirve para recomendar un plan de tratamiento con cannabis medicinal.
- b. Seguimiento** y actualización de las indicaciones clínicas aprobadas por el Ministerio de Salud de la provincia para la prescripción medicinal de cannabis en determinadas dolencias y patologías.

c. **Capacitación** a profesionales médicos para posibilitar el acceso a los conocimientos científicos que requiere la prescripción de cannabis medicinal a través de esta guía de manejo de clínico sumada a programas capacitación continua en cannabis medicinal.

d. Asegurar el **acceso** de la medicación cannábica a los pacientes, mediante:

- La transición de un régimen previo de prescripción de excepción a uno de prescripción estandarizada de cannabis medicinal, a través de una receta digital única incorporada al sistema informático vigente en la provincia, el cual ya demostró buenos resultados con respecto a la trazabilidad, acceso, control y seguridad en la prescripción.
- La creación de un registro provincial de profesionales médicos habilitados para la prescripción y garantizar la distribución de los productos de cannabis previamente autorizados en forma correcta, segura y efectiva.

02. CONTEXTO DE FABRICACIÓN Y CADENA DE SUMINISTRO.

a. **Cadena de suministro y trazabilidad**, los principales eslabones de esta cadena son: cultivo de la planta de cannabis – elaboración farmacéutica de productos medicinales de cannabis – almacenamiento apropiado y seguro del cannabis medicinal – distribución de cannabis de grado médico. Todas las instancias cuentan con un control de trazabilidad certificado, desde la semilla hasta la distribución en hospitales y farmacias.

b. **Producto de cannabis medicinal de grado médico y certificado por autoridades sanitarias**, en concentraciones definidas de sustancias activas y excipientes.

c. **Verificación de la calidad de la cadena de suministro**. De acuerdo a procedimientos de buenas prácticas vigentes (*GMP, good manufacturing practices*):

- ✓ Buenas prácticas agrícolas
- ✓ Buenas prácticas de fabricación
- ✓ Buenas prácticas de elaboración de medicamentos
- ✓ Buenas prácticas de distribución
- ✓ Buenas prácticas de seguridad

03. CONTEXTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO, en esta instancia se promoverán las siguientes acciones:

a. Estudios de investigación en el área de salud en cumplimiento con la normativa vigente para la investigación pre clínica y la investigación en seres humanos:

- **Registro obligatorio de pacientes usuarios de cannabis medicinal**, durante al menos 2 años consecutivos, para obtener evidencia científica robusta de la eficacia y seguridad del cannabis medicinal producido en la provincia de Jujuy. El registro funcionará dentro de la órbita del Ministerio de Salud en el marco del *Programa Terapéutico Especial* y posibilitará la realización de un estudio clínico observacional prospectivo de farmacovigilancia (o ensayo clínico fase IV). Esta base de datos clínica proporcionará, por primera vez en la literatura médica publicada, información con nivel de evidencia relevante referida a nuestra población local, generará nuevos conocimientos del cannabis medicinal y estará disponible para ser compartida con otros colegas de la salud en foros y publicaciones científicas, para fomentar la interacción entre investigadores y organismos que realizan proyectos referidos al cannabis medicinal. El registro de farmacovigilancia aplicado desde 2015 a más de 3000 pacientes en Quebec (Canadá), tomado como base de este desarrollo local, produjo evidencia científica del cannabis medicinal como un fármaco seguro y eficaz.

- **Investigación de nuevas aplicaciones de cannabis medicinal** en estudios preclínicos, y ensayos farmacológicos, químicos, bioquímicos, fisiológicos y moleculares en seres humanos.

b. Estudios multidisciplinarios de innovación biotecnológica y de promoción del conocimiento y aprovechamiento de la planta de cannabis.

- **Mejoramiento genético y banco de germoplasma:** Está destinado a la conservación de la diversidad genética de la planta de cannabis y sus variantes. Existe una gran variedad de semillas de cannabis; el objetivo de Cannava a través de este programa es hallar, caracterizar y procesar para conservar la variante que mejor se adapte por sus atributos medicinales a las condiciones ambientales de nuestra región. Además de aportar un conocimiento científico orientado a la optimización de la conservación y uso de estos recursos fitogenéticos, esta producción permitirá el autoabastecimiento de semillas para la producción local de

cannabis de grado médico, eliminando la necesidad de importación de este recurso esencial.

15

Cannabis y sistema endocannabinoide

La Planta de Cannabis

Sistema Endocannabinoide

Endocannabinoides

Cannabinoides Sintéticos

Fitocannabinoides

*Expresión y Distribución de los Receptores
Cannabinoides*

*Mecanismo Bioquímico de Acción del
Sistema Endocannabinoide*

*Desregulación y modulación del sistema
endocannabinoide*

*Sistema Endocannabinoide y Desarrollo
del Sistema Nervioso*

A. LA PLANTA DE CANNABIS

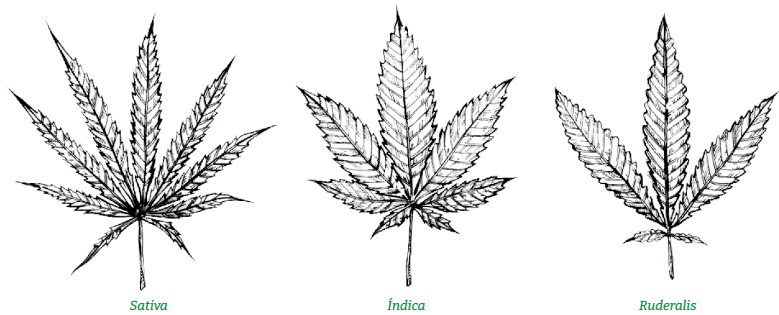
La planta de cannabis es la mejor conocida entre once géneros de la familia *Cannabaceae*. Es una planta dioica (esto significa que cuenta con una variedad macho y otra variedad hembra) y comprende tres especies principales que difieren en la morfología de la planta, sus proporciones y compuestos farmacológicamente activos (Figura N° 1):

- *Cannabis sativa*
- *Cannabis indica*
- *Cannabis ruderalis*

La planta de cannabis sativa es una planta más alta y fina en comparación con la especie indica y sus hojas son relativamente más finas y largas. Indica es la segunda especie más común. Esta planta herbácea es de menor tamaño y más ancha, se caracteriza por sus hojas más anchas y cortas en comparación con la variedad sativa.

La variedad *ruderalis* es una cepa rara de crecimiento consistente con menor relación al fotoperiodo de luz y oscuridad. *Ruderalis* posee inflorescencias solo en sus extremos y contiene mínimos porcentajes de la sustancia psicoactiva tetrahidrocannabinol (THC).

Figura N° 1. Especies principales de la planta de Cannabis



En la actualidad es difícil encontrar variedades puras. Por el contrario, es más frecuente hallar variedades con predominancia de alguna cepa, llamadas especies *híbridas*, debido a que tanto por su domesticación como por su manipulación genética se han venido combinando para lograr mejores características de uno y otro tipo de variedad. Estas hibridaciones generaron una amplia variedad de cepas de cannabis, cada una de ellas con un diferente perfil genético y conformación de compuestos activos. Es común usar la expresión de *carácter sativa* y *carácter indica* para designar la característica predominante de una variedad de planta determinada, correlacionando la fuente genética y el efecto clínico sobre el paciente. Los dos perfiles pueden ser caracterizados por sus efectos farmacológicos (Tabla N° 1)

Tabla N° 1. Características de la predominancia de la cepa sativa e indica

Características Sativa	Características Indica
Incrementa la actividad mental	Incrementa la actividad psíquica
Estimulante psíquico	Relajante psíquico
Estimula el apetito	Reduce la ansiedad
Estimula la creatividad	Induce el sueño
Reduce la depresión	Disminuye el dolor
Recomendada usar durante el día	Recomendada usar durante la noche

Se sabe que hay más de 500 compuestos en la planta de cannabis. Estos compuestos se dividen en 18 clases químicas. Las tres familias de metabolitos o compuestos más relevantes son **los terpenoides, flavonoides y cannabinoides**, y tienen un amplio rango de funciones dentro de la planta, relacionadas con su desarrollo, aroma, sabor, protección contra plagas, atracción de los polinizadores y un amplio espectro de efectos terapéuticos en la salud humana. La presencia relativa de estos componentes en la planta depende de una serie de factores como la variedad genética de cannabis, el suelo, las condiciones climáticas y las técnicas de cultivo.

Los cannabinoides son los compuestos más activos desde el punto de vista farmacológico. Son sintetizados naturalmente en los tricomas glandulares de la planta, cuya función principal es producir una resina como mecanismo de defensa natural contra diversas agresiones externas (por ej., radiación ultravioleta, insectos, sustancias perjudiciales). Los tricomas están presentes en toda la planta, pero se expresan con mayor concentración en los cogollos o flores formados en la etapa de floración por las plantas hembras no fecundadas. Por ello los cannabinoides se acumulan principalmente en el área de florescencia, pero pueden hallarse en otras partes de la planta, en mucha menor concentración.

Se sabe relativamente poco sobre las acciones farmacológicas de los otros compuestos (terpenos, flavonoides). In vitro, a los terpenos se les atribuye un amplio espectro de acciones (por ejemplo, como antioxidante, ansiolítico, antiinflamatorio, antibacteriano, antineoplásico, antipalúdico). Son los responsables del aroma de la planta y podrían modificar o mejorar los efectos de los cannabinoides a través del efecto de séquito.

Los flavonoides son metabolitos secundarios polifenólicos presentes en la planta. Un estudio reciente ha concluido que un flavonoide de cannabis no cannabinoide y no psicoactivo, FBL-03G, tiene el potencial de tratar el cáncer de páncreas.

B. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

El sistema endocannabinoide (SEC) es una compleja red de transmisión de señales moleculares hallada en seres humanos y en animales. Incluye un grupo de receptores expresados en diferentes tejidos y ligandos endógenos dirigidos a estos receptores denominados endocannabinoides con una función principal como neuromodulador.

Esta amplia red de interacción molecular comprende los siguientes componentes conocidos hasta ahora:

- **Endocannabinoides:** son moléculas lipolíficas, descritas como anandamida (también llamado N-araquidonoiletanolamida) y 2 AG (o bien llamado 2-araquidonoilglicerol).
- **Enzimas:** responsables de la síntesis y degradación de los endocannabinoides. Las enzimas de síntesis son, N-aciltransferasa, fosfolipasa D, fosfolipasa C-B y diacilglicerol lipasa (DAGL). Las enzimas degradantes son ácido graso amida hidrolasa (FAAH) y monoacilglicerol lipasa (MAGL).
- **Receptores cannabinoides (denominados CB) de tipo CB1 y CB2,** acoplados a proteínas G, cuya activación por ligandos cannabinoides produce una cascada de señalización que determina entre otras acciones la disminución en la concentración del AMP cíclico (adenosina monofosfato cíclica) y en consecuencia un efecto inhibitorio fisiológico.

Los cannabinoides son compuestos químicos que se clasifican en tres grupos de acuerdo a su origen:

1. **Endocannabinoides,** producidos naturalmente en los tejidos de seres humanos y animales.
2. **Cannabinoides** sintéticos, producidos en un laboratorio por síntesis artificial.
3. **Fitocannabinoides,** producidos por la planta de cannabis, son las sustancias activas de grado médico del cannabis.

C. ENDOCANNABINOIDES

Los endocannabinoides son derivados del ácido araquidónico y se sintetizan a demanda, es decir, en respuesta a un estímulo biológico a partir de moléculas precursoras localizadas en la membrana celular, lo que asegura que esta vía de señalización se controle estrechamente de manera espacial y temporal. Están presentes en mínimas cantidades en el cuerpo y su tiempo de vida es muy corto debido a su degradación principalmente por la enzima FAAH.

La síntesis de anandamida se inicia con la degradación del ácido araquidónico, de fosfatidilcolina a fosfatidiletanolamina, por acción de la enzima N-aciltransferasa y da como resultado N-araquidonoilfosfatidiletanolamina (NAPE). El NAPE se hidroliza por la fosfolipasa D para formar anandamida. Otras rutas sintéticas de anandamida incluyen la eliminación de las cadenas acilo de NAPE por la enzima α/β hidrolasa 4 para obtener glicerofosfo-N-araquidonoiletanolamina y luego la hidrólisis de los enlaces fosfodiéster de glicerofosfo-N-araquidonoiletanolamina utilizando la enzima fosfodiesterasa 1 para obtener anandamida. Anandamida atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica para unirse con alta afinidad al receptor CB1 (como agonista parcial) ubicado en el sistema nervioso central. Se une con una baja afinidad al receptor CB2 con una acción agonista parcial. Su acción farmacológica es similar al fitocannabinoide THC, a pesar de tener estructuras químicas diferentes (Figura N° 2).

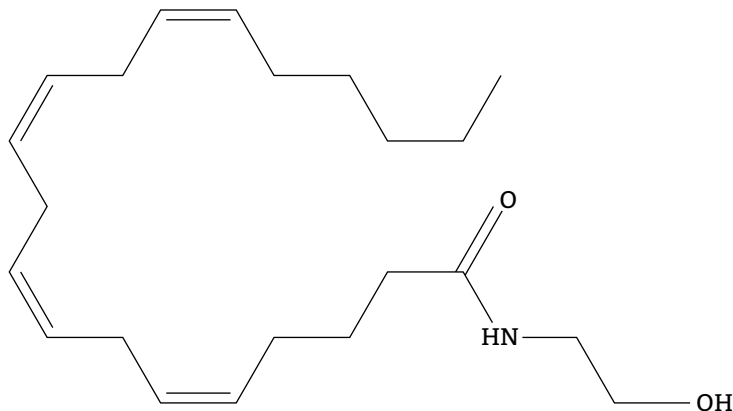


Figura N° 2. Estructura química de anandamida o N-araquinoiletanolamida (endocannabinoide)

El 2 AG se sintetiza principalmente por hidrólisis, mediada por la enzima fosfolipasa C β , a partir del precursor fosfatidilinositol-4-5-bisfosfato, con ácido araquidónico en la posición sn-2, para producir diacilglicerol (DAG). DAG es luego hidrolizado por DAGL para formar 2 AG (Figura N° 3). Este endocannabinoides se comporta de manera similar con los receptores CB1 y CB2 como un agonista completo de ambos. Los mayores niveles de concentración de 2 AG se localizan en el cerebro y el bazo, esta última localización probablemente justifique su función en el sistema inmune y los procesos de regulación de la presión sanguínea periférica.

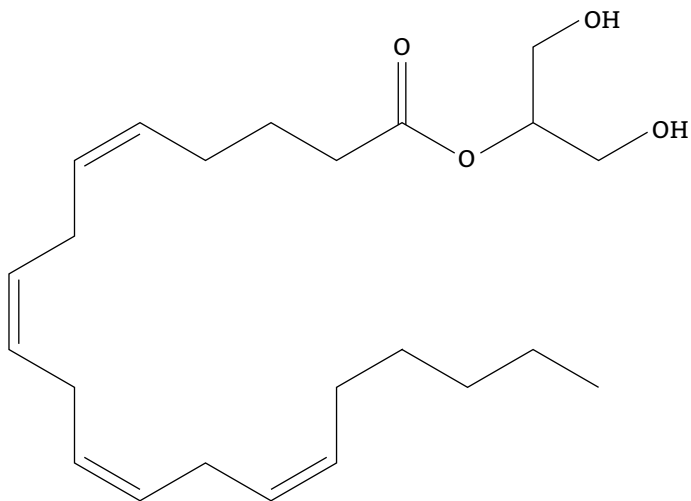


Figura N° 3. Estructura química de 2 AG o 2 araquidonoilglicerol (endocannabinoides)

D. CANNABINOIDES SINTÉTICOS

Son moléculas sintetizadas en un laboratorio como compuestos análogos a los endocannabinoides naturales. Algunos de estos compuestos químicos tienen una alta afinidad de unión a los receptores cannabinoides de tipo CB1 y CB2, mostrando efectos psicotrópicos más intensos que los fitocannabinoides y los endocannabinoides, por ello podrían ser peligrosos para la salud humana y su uso está prohibido bajo la denominación de drogas peligrosas. En consecuencia no se ha testeado su toxicidad y/o efectos secundarios en seres humanos (Figura N° 4).

Rimonabant (Acomplia®) es un antagonista selectivo de CB1 aprobado por la FDA (Food and Drugs Administration) de EEUU para tratar la obesidad, se retiró del mercado por sus reacciones adversas severas como depresión grave.

Nabilona (Cesamet®) y dronabinol (Marinol®) son cannabinoides sintéticos (Figura N° 4) análogos del fitocanabinoide Δ^9 -tetrahidrocannabinol (o delta 9 THC). Son agonistas potentes del receptor CB1 comercializado en EEUU en forma de cápsula oral para el tratamiento profiláctico de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia antitumoral en pacientes resistentes a los antieméticos tradicionales y en el tratamiento de anorexia en pacientes con SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida). Hasta la fecha, no se comercializan en el país.

JWH 018 O 1 PENTIL 3 (1 NAFTOIL) INDOL

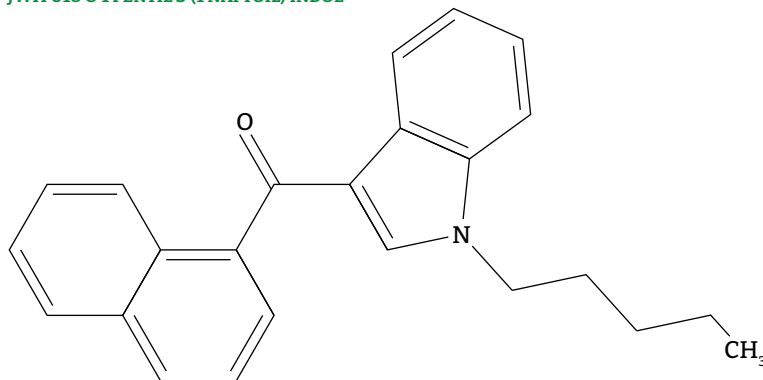
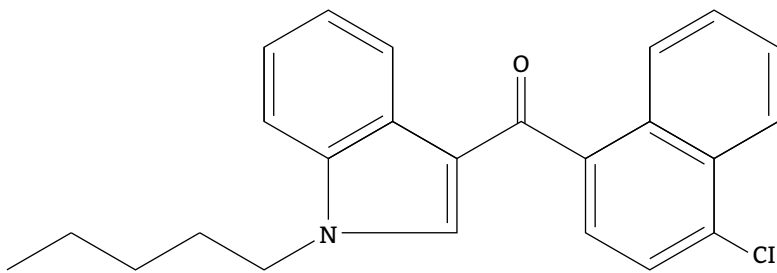
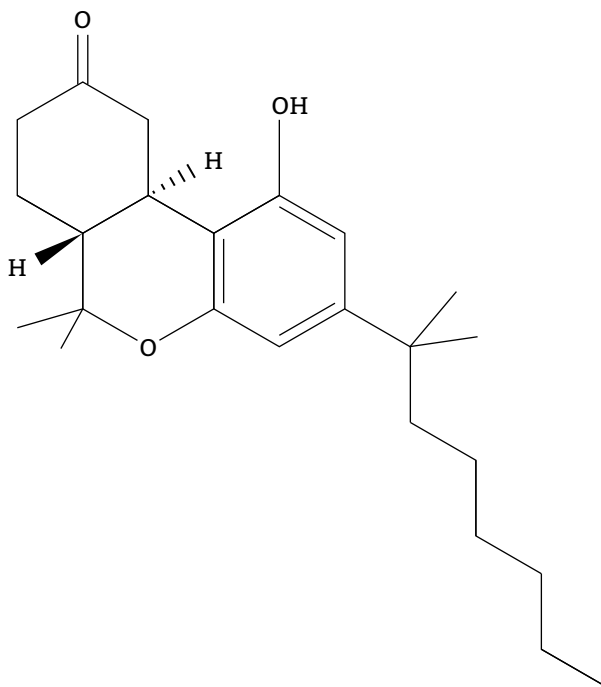
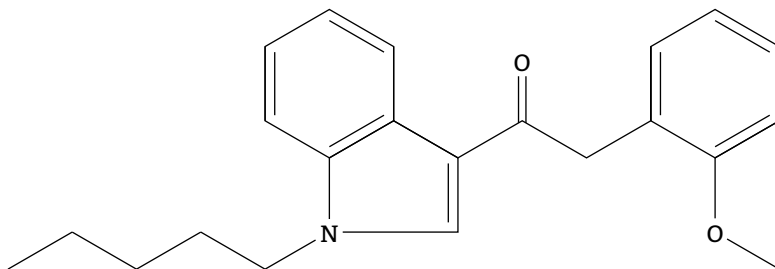
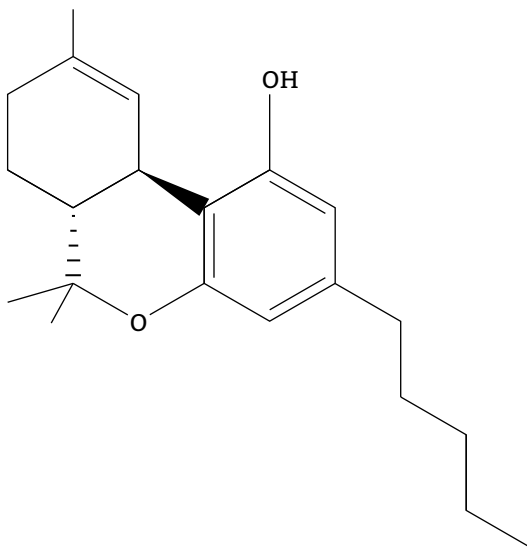


Figura N° 4. Estructura química de los cannabinoides sintéticos

JWH 398 o 1 PENTIL 3 (4 CLORO 1 NAFTOIL) INDOL**NABILONA (CESAMET[®] CANNABINOIDE SINTÉTICO)**

JWH 250 O 1 PENTIL 3 (2 METOXIFENILACETIL) INDOL**DRONABINOL (MARINOL[®] CANNABINOIDE SINTÉTICO)**

E. FITOCANNABINOIDES

Son los cannabinoides de origen vegetal y provienen exclusivamente de la planta de cannabis. En la naturaleza, los fitocannabinoides se encuentran en forma de ácido mono carboxílico inactivo (por ej., ácido tetrahidrocannabinólico o THCA, y ácido cannabidiólico o CBDA) y en su forma descarboxilada activa (por ejemplo, THC y CBD). La exposición de la planta al calor produce una reacción de descarboxilación, donde se pierde un grupo carboxilo, que genera la forma activa de los cannabinoides con acción farmacológica. Esta reacción espontánea y natural es lenta a temperatura ambiente pero su velocidad aumenta en forma exponencial a temperaturas elevadas (por ej., por pirólisis durante el consumo de cigarrillos de cannabis o durante la cocción de alimentos con cannabis, utilizando temperaturas entre 98° y 200°C) transformando cada uno de los cientos de compuestos contenidos en el cannabis en otros compuestos, muchos de los cuales aún faltan caracterizar desde el punto de vista químico y farmacológico.

Cabe señalar que el humo producido durante la combustión por pirólisis en el cigarrillo de cannabis contiene muchos compuestos que no se han detectado en su extracto vegetal ni en su vapor y muchos de ellos son reconocidos o sospechosos de ser cancerígenos o mutagénicos. Estudios comparativos entre el humo de cannabis y el humo del tabaco, han revelado que el humo del cannabis contiene muchos carcinógenos químicos que se encuentran en el humo del tabaco por ello esta vía de administración de cannabis no se considera de primera elección terapéutica.

Hasta la fecha se han identificado cerca de 100 fitocannabinoides en la planta de cannabis. Los fitocannabinoides más importantes debido a su concentración relativa en la planta y su conocimiento farmacológico son: Δ^9 THC, CBD y CBN (cannabinol). Otros fitocannabinoides en menor concentración en la planta son cannabigerol (CBG), cannabichromene (CBC), tetrahidrocannabivarina (THCV).

El fitocannabinoides THC es poco soluble en agua, pero tiene buena solubilidad en solventes orgánicos, particularmente en aceite y alcoholes. Actúa como agonista parcial de los receptores CB1 y CB2 (Figura N° 5).

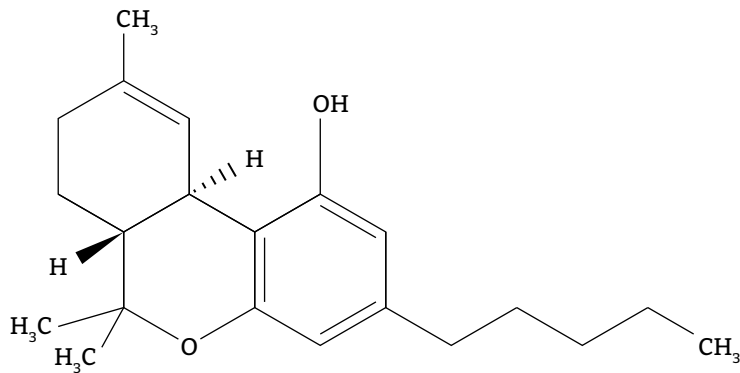


Figura N° 5. Estructura química de Δ9-tetrahidrocannabinol (THC. Fitocannabinoide)

El fitocannabinoide CBD no es soluble en agua y se disuelve muy bien en solventes orgánicos. Tiene baja afinidad con los receptores CB1 y CB2. CBD se comporta principalmente como un modulador alostérico negativo de CB1, pero además ejerce un efecto farmacológico proteico sobre otros sistemas que incluyen TRPV1 (receptor de potencial transitorio de tipo V1), 5HT1A (receptor de 5 hidroxitriptamina de tipo 1A), adenosina A2A e interviene en mecanismos no relacionados con receptores (Figura N° 6).

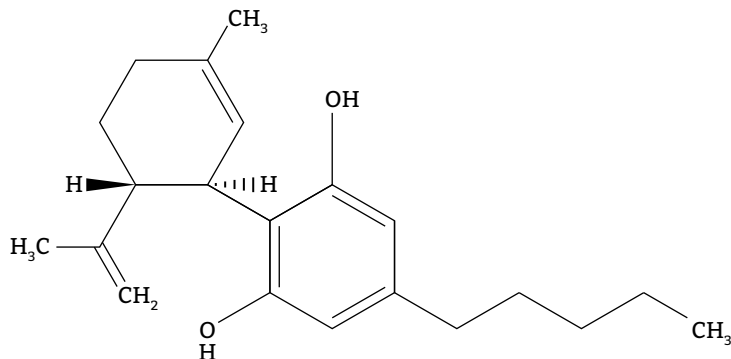


Figura N° 6. Estructura química de cannabidiol (CBD. Fitocannabinoide)

El fitocannabinoide CBN es un metabolito que se forma por la degradación de THC. Se encuentra en cantidades mínimas en la planta de cannabis y puede hallarse en elevadas concentraciones en productos cannábicos de estabilidad vencida.

El calor, la luz, la humedad, la acidez y la oxidación afectan la estabilidad de los fitocannabinoides y en consecuencia su actividad farmacológica.

Los fitocannabinoides pueden permanecer estables durante meses si se almacenan a temperaturas por debajo de 0°C, en un ambiente oscuro (alejado de la luz solar) y dentro de recipientes bien cerrados. En almacenajes de fitocannabinoides a -18°C durante 5 años se detectó una pérdida de sólo un tercio de Δ^9 THC, con un pequeño aumento en la concentración de CBN (su producto de degradación). Esto señala la importancia de conocer y respetar las condiciones de conservación de los productos de cannabis medicinal recomendadas en el prospecto de estos medicamentos para mantener su eficacia farmacológica.

F. EXPRESIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LOS RECEPTORES CANNABINOIDES

La mayoría de los tejidos de los sistemas orgánicos del ser humano tiene un SEC funcional. Sin embargo, los receptores CB1 y CB2 tienen diferentes patrones de expresión tisular.

El receptor CB1 es más abundante en el sistema nervioso central y periférico, su densidad es alta en la corteza cerebral, el hipocampo, la amígdala, los núcleos grises centrales, la sustancia negra de la retícula, los segmentos internos y externos del globo pálido y el cerebelo (capa molecular) y niveles centrales y periféricos de los conductos del dolor, incluida la materia gris periacueductal, la médula ventrolateral rostral, las regiones de las neuronas aferentes primarias del asta dorsal de la médula espinal, los nociceptores periféricos y las interneuronas espinales. El receptor CB1 también se expresa en varios otros órganos y tejidos, incluidos los adipocitos, leucocitos, bazo, corazón, pulmones, sistema gastrointestinal (hígado, páncreas, estómago, intestino delgado e intestino grueso), riñones, vejiga, órganos reproductivos, músculo esquelético, huesos, articulaciones y piel.

Los receptores CB2 están altamente concentrados en los tejidos y las células del sistema inmune, como leucocitos y el bazo, pero también pueden estar presentes en los huesos y en menor medida en las células hepáticas y nerviosas, incluyendo astrocitos, oligodendrocitos y células microgliales y subpoblaciones neuronales.

G. MECANISMO BIOQUÍMICO DE ACCIÓN DEL SISTEMA CANNABINOIDE

Los receptores cannabinoides son activados por sus ligandos ya sean de tipo endógeno, sintético, o de origen vegetal (fitocannabinoides), causando la inhibición de la enzima adenilato ciclasa y en consecuencia la inhibición de la formación de AMPc, la disminución de la actividad de la proteína quinasa A, la inhibición de la entrada de calcio (Ca^{2+}) a través de los canales de Ca^{2+} de la membrana celular, la estimulación de los canales de potasio (K^{+}) rectificadores entrantes y la estimulación de las cascadas de señalización de las proteínas quinasas activadas por agentes mitogénicos (Figura N° 7).

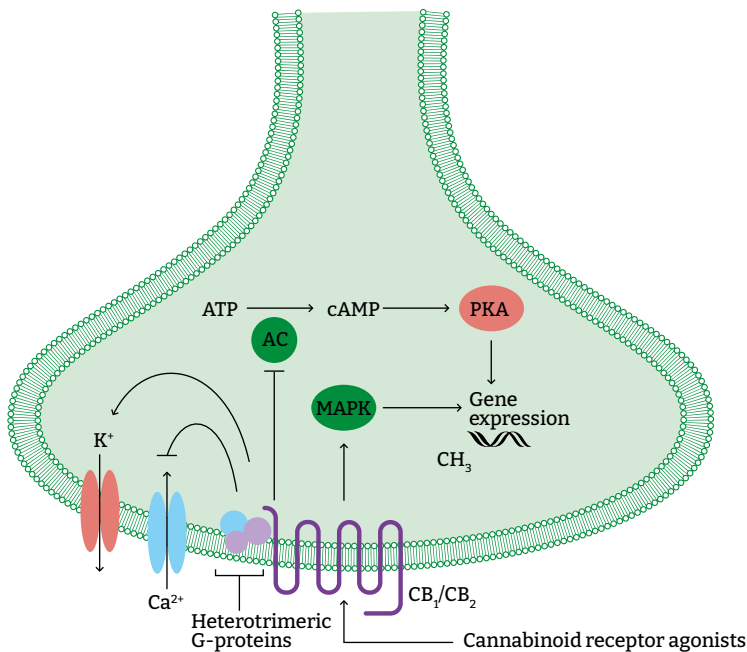


Figura N° 7. Mecanismo de acción del sistema endocannabinoide

Referencias de la figura N° 7:

- ATP: adenosín trifosfato
- AC: enzima adenilato ciclasa
- cAMP (AMPc): adenosín monofosfato cíclico
- PKA: proteína quinasa
- Gene expression: expresión génica
- MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos
- Ca^{2+} : canales de calcio
- K^{+} : canales de potasio
- Heterotrimeric G-proteins: proteína G heterotrimérica
- CB_1/CB_2 : receptores de cannabinoides de tipo CB_1 y CB_2
- Cannabinoid receptor agonists: agonistas del receptor cannabinoide

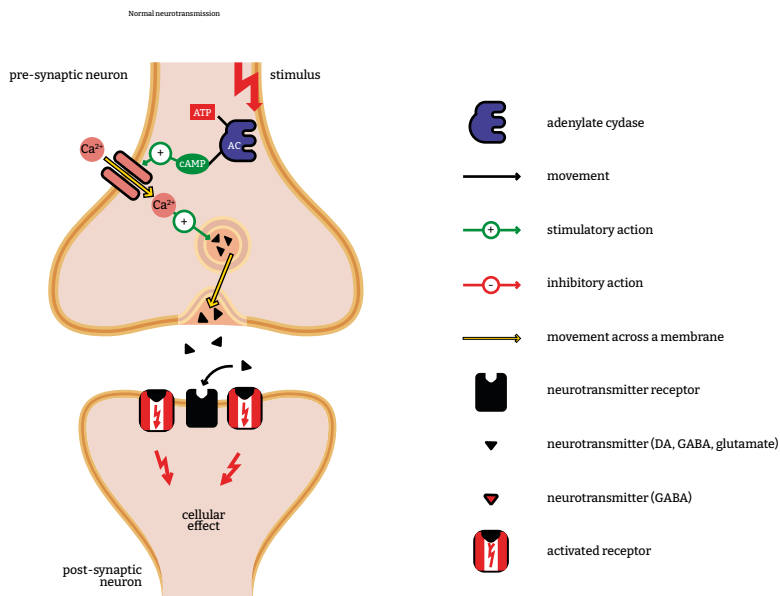
Figura N° 8. Efecto regulatorio del sistema endocannabinoide

En el sistema nervioso central, el efecto de la activación del receptor CB1 es la supresión de la liberación de neurotransmisores como 5 hidroxitriptamina -5HT-, glutamato, acetilcolina, ácido gamma aminobutírico -GABA-, noradrenalina, dopamina, D aspartato, colecistoquinina, a través de un mecanismo de señalización retrógrado por el cual los endocannabinoides sintetizados y liberados desde la membrana celular de las neuronas postsinápticas se propagan hacia atrás a través de la hendidura sináptica y se unen a los receptores CB1 de las terminaciones presinápticas. Este mecanismo de regulación retrógrado permite que la neurotransmisión se regule de manera muy precisa a nivel espacio y tiempo (Figura N° 8).

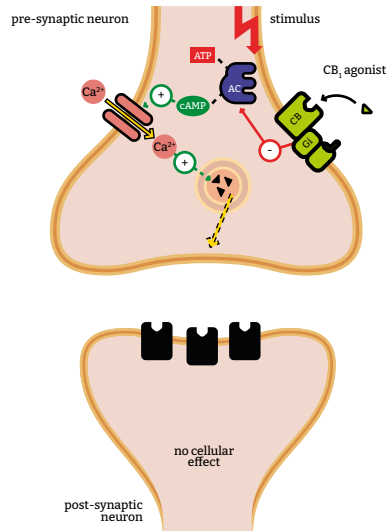
La activación de los receptores CB2 en las células inmunes previene la liberación de citocinas o quimiocinas y la migración de neutrófilos y macrófagos, lo que conduce a efectos reguladores complejos sobre la función del sistema inmunitario.

Referencias de la figura N° 8:

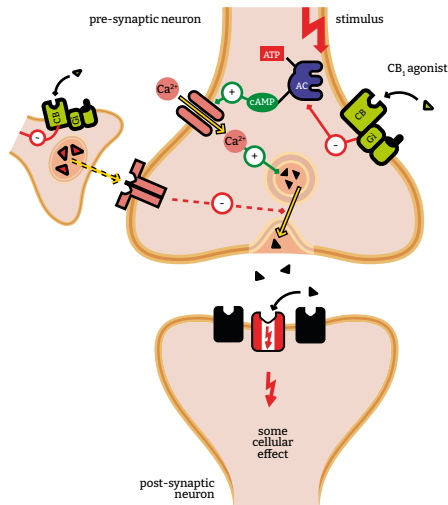
Normal neurotransmission: neurotransmisión normal
Pre synaptic neuron: neurona presináptica
Stimulus: estímulo neuronal
Movement: dirección del proceso bioquímico
Stimulatory action: acción estimuladora excitatoria
Inhibitory action: acción inhibitoria
Movement across a membrane: movimiento a través de la membrana neuronal
ATP: adenosina trifosfato
AC: enzima adenilato ciclasa
cAMP: adenosin monofosfato cíclica
Neurotransmitter receptor: receptor del neurotransmisor
Neurotransmitter (DA, GABA, glutamato): neurotransmisor (D-aspartato dopamina -DA-, ácido gamma aminobutírico -GABA-, glutamato)
GABA: ácido gamma aminobutírico
Activated receptor: receptor activado
Cellular effect: efecto a nivel celular
Post synaptic neuron: neurona postsináptica
Regulatory effect of cannabinoids: efecto regulatorio de los cannabinoides
CB1 agonist: agonista del receptor CB1
No cellular effect: sin efecto a nivel celular
CB: receptor CB
Normal neurotransmission in a network: neurotransmisión normal en red
Less cellular effect: menor efecto a nivel celular



Regulatory effects of cannabinoids



Regulatory effects of cannabinoids



Referencias de la figura N° 8:

Normal neurotransmission:

neurotransmisión normal

Pre synaptic neuron: neurona presináptica

Stimulus: estímulo neuronal

Movement: dirección del proceso bioquímico

Stimulatory action: acción estimuladora excitatoria

Inhibitory action: acción inhibitoria

Movement across a membrane: movimiento a través de la membrana neuronal

ATP: adenosina trifosfato

AC: enzima adenilato ciclasa

cAMP: adenosin monofosfato ciclica

Neurotransmitter receptor: receptor del neurotransmisor

Neurotransmitter (DA, GABA, glutamato): neurotransmisor

(D-aspartato dopamina - DA -, ácido gamma aminobutírico - GABA -, glutamato)

GABA: ácido gamma aminobutírico

Activated receptor: receptor activado

Cellular effect: efecto a nivel celular

Post synaptic neuron: neurona postsináptica

Regulatory effect of cannabinoids: efecto regulatorio de los cannabinoides

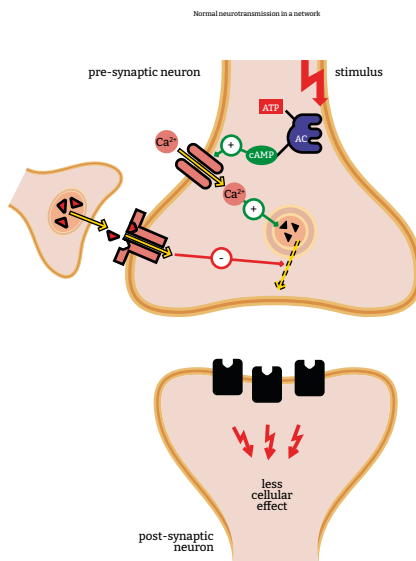
CB1 agonist: agonista del receptor CB1

No cellular effect: sin efecto a nivel celular

CB: receptor CB

Normal neurotransmission in a network: neurotransmisión normal en red

Less cellular effect: menor efecto a nivel celular



H. DESREGULACIÓN Y MODULACIÓN DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

La desregulación del SEC parece estar vinculada a una serie de situaciones patológicas, determinando consecuencias protectoras o perjudiciales.

La modulación exógena del SEC por la inhibición específica de sus rutas metabólicas y/o agonismo o antagonismo de sus receptores es un campo terapéutico promisorio. El desafío en este caso es lograr una acción selectiva en un sitio de regulación específico para tratar una enfermedad o sus síntomas y a su vez evitar influir en otras áreas del cuerpo como los centros cerebrales que se ocupan de la función cognitiva y el estado de ánimo. Esto implica proporcionar beneficios terapéuticos con pocos o nulos efectos secundarios psicoactivos.

I. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

Estudios en animales demostraron que el receptor CB1 se encuentra expresado en el cerebro inmaduro, en su etapa de formación y desarrollo desde las primeras fases de la conformación fetal, aumentando y modificando su expresión hasta la edad adulta.

Después del nacimiento, la expresión del receptor CB1 comienza a disminuir en algunas estructuras del sistema nervioso como el cuerpo caloso, el fórnix, la lámina terminal y el fascículo retroflejo. En las células neuronales del cerebro adulto, el receptor CB1 está ubicado principalmente en la membrana plasmática axonal y en los endosomas somato dendríticos, mientras que en el cerebro fetal, se encuentra principalmente en los endosomas, los axones y en la región somato dendrítica.

Esta evidencia sugiere que el SEC tiene un rol fisiológico en el neurodesarrollo del ser humano participando en los mecanismos de supervivencia, proliferación, migración y diferenciación de los progenitores neurales. La activación del receptor CB1 por endocannabinoides, promueve estas funciones, pero retrasa la transición de un fenotipo neuronal multipotente, proliferativo y migratorio a un fenotipo de neurona post mitótica bien diferenciada y estable.

Estudios *in vitro* en cultivos neuronales sugieren que el receptor CB1 es un regulador negativo del crecimiento de las neuritas, ya que su activación provoca la detención, repulsión o colapso de los conos de crecimiento y por lo tanto influye en la capacidad de los axones para alcanzar sus objetivos funcionales. Esta acción está limitada a nivel local por factores de crecimiento. El equilibrio entre los efectos de los endocannabinoides y los factores de crecimiento determinaría el normal desarrollo neuronal del sistema nervioso. El receptor CB1 también parece actuar como un regulador negativo de la sinaptogénesis y ello impactaría en la futura comunicación inter neuronal.

La exposición durante el período embrionario a cannabinoides exógenos que activan el receptor CB1, como el THC, podría afectar el desarrollo normal de la descendencia neuronal y alterar funciones cerebrales a largo plazo a nivel cognitivo y conductual en el sistema nervioso inmaduro. Un estudio demostró que administrar una dosis baja de THC a ratones preñados cambia el nivel de expresión de proteínas en el cerebro del feto gestante. Otro estudio *in vitro* con células ganglionares de la retina demostró que la administración de CBD reduce el tamaño de los conos de crecimiento neuronal, el número de filópodos, la longitud de las proyecciones neuronales, e induce la retracción de las neuritas a través del receptor GPR55.

33

Farmacología clínica

Farmacodinamia

Farmacocinética

Interacciones Farmacológicas

Eventos Adversos

A. FARMACODINAMIA

La mayor parte de la información farmacodinámica del cannabis se refiere a uno de sus componentes, el $\Delta 9$ THC. Su principal y más conocido efecto es de tipo psicoactivo, pero además muestra otras acciones como anestésico local, antiinflamatorio, antiemético, disminuye los temblores físicos, estimula el apetito y provoca cambios en la percepción visual, auditiva y olfativa.

El $\Delta 8$ THC es un isómero del $\Delta 9$ THC y se encuentra en menor cantidad en la planta. Tiene un efecto agonista parcial en los receptores CB, su efectividad y potencia in vitro son similares a $\Delta 9$ THC. Un estudio en animales y un ensayo clínico le atribuyen una acción antiemética más potente que $\Delta 9$ THC.

Cannabinol (CBN) tiene sólo un 10% de la actividad del $\Delta 9$ THC en el receptor CB1. Pocos estudios informan su farmacodinamia, estudios in vitro reportan propiedades inmunosupresoras y un débil efecto psicoactivo.

El CBG es un agonista parcial del receptor CB y según un número limitado de estudios in vitro posee propiedades antiinflamatorias y analgésicas a través de la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas COX 1 y 2, una leve inhibición de la producción prostaglandinas, el bloqueo de los receptores 5HT1A y una acción agonista del receptor adrenal $\alpha 2$.

A CBD no se le atribuye ningún efecto psicoactivo y es considerado un componente clave terapéutico porque neutraliza y reduce los efectos psicoactivos del THC al actuar como un modulador no alostérico, nega-

tivo y competitivo a través de su unión al receptor CB1. Se le atribuyen otras acciones como bloquear la actividad de la FAAH que determina niveles aumentados de anandamida, actúa como un agonista del canal TRPV1, inhibe la absorción de adenosina al actuar como un agonista indirecto de los receptores de adenosina, es un agonista del receptor 5HT1A, actúa como un modulador alostérico positivo de los receptores de glicina, como antioxidante y purificador de las especies reactivas de oxígeno, regula la homeostasis del calcio a través del intercambio mitocondrial de sodio y calcio. Los efectos clínicos de CBD se asocian con acciones antiinflamatorias, analgésicas, antieméticas, antipsicóticas, anti isquémicas, ansiolíticas y antiepilépticas.

El THCV es un antagonista del receptor CB1, agonista parcial del receptor CB2 y agonista del receptor 5HT1A. Estudios preclínicos sugieren que puede tener propiedades como antiepiléptico, analgésico y antipsicótico.

La mayor parte de la información disponible sobre los efectos agudos del cannabis proviene del consumo recreacional, no medicinal, y en menor medida del uso medicinal. Los efectos agudos del cannabis consumido por vía oral o inhalatoria incluyen euforia, efectos cardiovasculares (taquicardia e hipotensión arterial), broncopulmonares, oculares, psicológicos y psicomotores. La euforia máxima ocurre rápidamente después de fumar y tarda más tiempo en manifestarse si el cannabis se administra por vía oral.

Los efectos adversos agudos provocados por la inhalación del humo del cannabis incluyen euforia, relajación, distorsión del tiempo, mayor percepción sensorial y pérdida de las inhibiciones que pueden provocar una risa recurrente. Estos efectos son seguidos por un período de depresión.

El consumo de cannabis a largo plazo parece estar relacionado con un deterioro de la memoria de corto plazo. Los niveles plasmáticos del $\Delta 9$ THC medidos después de fumar cannabis parecen producir un deterioro de la función cognitiva dependiente de la dosis, el tiempo de consumo y la concentración del cannabinoide consumida.

B. FARMACOCINÉTICA

La descripción farmacocinética en seres humanos proviene de la información referida principalmente a THC (aunque puede equipararse a los otros cannabinoides), del cannabis fumado y vaporizado, de fármacos cannábicos orales como dronabinol (Marinol[®], cápsulas blandas de 2.5 mg, 5 mg o 10 mg) y Sativex[®] (spray bucal con una solución de 27 mg de THC y 25 mg de CBD por ml, proveniente de cannabis sativa), y de otras vías de administración (de tipo rectal y tópica).

ABSORCIÓN DE LOS CANNABINOIDES

Existen diferentes vías de administración de los cannabinoides exógenos que provocan su absorción a través del epitelio de los pulmones, del intestino delgado, del colon o de la piel y mucosas respectivamente (Tabla N° 2).

La absorción y la concentración de los cannabinoides en el espacio extracelular es muy variable en función de su unión a las proteínas séricas (lipoproteínas, albúmina), del almacenamiento en los tejidos corporales (grasas, proteínas), del metabolismo en los microsomas hepáticos y órganos no microsomales extrahepáticos, de su excreción biliar y recirculación entero hepática y de su excreción renal a través del filtrado glomerular, la secreción tubular y la reabsorción pasiva. Por la característica lipofílica de los cannabinoides, su nivel de absorción durante la administración oral puede aumentar en presencia ácidos grasos, aceites y solventes polares como etanol.

El metabolismo de los cannabinoides produce a su vez otros metabolitos que también se encuentran en el espacio extracelular ejerciendo un efecto clínico.

La concentración de cannabinoides en el espacio extracelular determina su concentración en el sitio de acción y el consecuente efecto terapéutico, ya que su acción ocurre cuando interactúa con los receptores de cannabinoides u otros objetivos (targets) a nivel tisular.

Características	Oral	Inhalatoria	Oro mucosa	Tópica
Inicio de efecto terapéutico (Min)	60 - 180	5 - 10	15 - 45	Variable
Duración de efecto terapéutico (Hs)	6 -8	2 - 4	6 - 8	Variable
Ventajas	Para dolencias crónicas. Discreto. Simple	Para síntomas agudos	Forma farmacéutica aprobada (Sativexr)	Para efecto local
Desventajas	Retraso en el inicio del efecto terapéutico	Requiere dispositivo y entrenamiento	Caro. No disponible	Bajo efecto sistémico

Tabla N° 2. Características farmacocinéticas de los productos de cannabis según la vía de administración

Cannabis ahumado

La inhalación del humo de cannabis provoca, en comparación con la administración oral, un inicio más rápido de los efectos clínicos (en pocos minutos), niveles más altos de los cannabinoides en sangre y una menor duración de los efectos farmacodinámicos. La cantidad de cannabinoides producida a partir de la combustión de los cigarrillos de cannabis no es uniforme y constituye una variable esencial de la absorción posterior. La fuente vegetal, la composición del cigarrillo, la eficiencia y forma de fumar del consumidor, son factores difíciles de controlar que influyen la absorción por esta vía de administración.

La absorción de THC por inhalación produce una biodisponibilidad muy variable, entre el 2 al 56%, dependiendo de la profundidad de la inhalación, la duración de la apnea y la retención del humo. En la práctica, se estima que entre 2 y 44 µg de THC ingresan al cerebro después de fumar un cigarrillo de cannabis que contiene de 2 a 22 mg de THC (es decir, un cigarrillo de 1 gr que contiene de 0.2 a 2.2 % de THC, entrega entre 0.2 y 5.5 mg de THC dependiendo de una biodisponibilidad en el humo entre 10 a 25% de THC).

Son menores los datos referidos a la absorción de CBD ahumado. Un cigarrillo de cannabis con 19 mg de CBD (o aproximadamente 2.4% de CBD) se asoció con un pico plasmático promedio de CBD de 110 ng/mL (y un margen de 42 a 191 ng/ml), tres minutos después del consumo.

La biodisponibilidad sistémica estimada del CDB por el humo fue del 31% (con un intervalo de 11 a 45%), similar a la observada con Δ 9 THC.

Cannabis vaporizado

Se ha estudiado el cannabis vaporizado como una alternativa al cigarrillo de cannabis debido a sus beneficios potenciales que incluyen una menor formación de subproductos tóxicos (monóxido de carbono, hidrocarburos aromáticos policíclicos y alquitrán) y la extracción más eficiente de los cannabinoides a partir del material vegetal de cannabis. Los efectos subjetivos y las concentraciones plasmáticas del cannabis vaporizado son comparables al cannabis fumado, es mejor tolerado y no suele mostrar efectos secundarios.

Sin embargo, es susceptible de auto dosificación y aún debe establecerse el uso adecuado del vaporizador para una administración óptima y terapéutica. La cantidad y el tipo de cannabis colocado en el vaporizador, la temperatura y la duración de la vaporización, así como el volumen de la gota del vapor, son parámetros que pueden influir en la emisión de los fitocannabinoides.

La bioequivalencia de la vaporización no se ha establecido completamente. Un estudio clínico ha informado que vaporizar 500 mg de cannabis que contiene dosis baja (2.9%) de THC (aproximadamente 14.5 mg de THC) o una dosis alta (6.7%) de THC (aproximadamente 33.5 mg de THC) se asoció con valores medios de concentración máxima plasmática de 32.7 ng/mL (con la dosis baja de THC) y 42.2 ng/mL (con la dosis alta) de THC, y con valores de concentración máxima plasmática de 46.5 ng/mL (con la dosis baja de THC) y 62.1 ng/mL (con la dosis alta) de THC, 10 minutos después de la inhalación, respectivamente. Otro estudio clínico demostró que 8 a 12 inhalaciones de cannabis vaporizado conteniendo 2.9% o 6.7% de THC (400 mg cada una de THC) se asoció con una concentración máxima plasmática de THC de 68.5 y 177.3 ng/mL, respectivamente, y una concentración media en plasma de THC de 23 y 47 ng/mL, respectivamente.

Administración oral

La administración oral produce un inicio de los efectos farmacodinámicos más lento y con mayor duración en comparación con la inhalación.

Esta podría ser la razón por la cual la vía de administración inhalada es la ruta preferida de los usuarios de cannabis con fines no médicos.

Para los medicamentos cannabinoides suministrados por vía oral tales como dronabinol (Marinol®), sólo el 10 al 20% de la dosis administrada entra en la circulación sistémica, lo que indica un importante metabolismo hepático de primer paso. La administración de una dosis única de 2.5 mg de dronabinol en voluntarios sanos se asoció con una concentración plasmática media máxima (C max) de Δ^9 THC de 0.7 ng/ml (con un margen de 0.3 a 1 ng/ml), en un tiempo promedio de 2hs (rango de 30 minutos a 4hs) para alcanzar dicha concentración.

Un estudio de fase I que evalúa la farmacocinética de 3 dosis de THC (3 mg, 5 mg y 6.5 mg) por vía oral en 12 sujetos sanos mayores de edad (entre 65 a 80 años) revela una gran variación entre las personas con respecto a las concentraciones plasmáticas de THC. En sujetos con una C max dentro de las 2 hs, la concentración promedio de THC fue de 1.42 ng/ml (rango 0.53 a 3.48) para la dosis de 3 mg, 3.15 ng/ml (rango 1.54 a 6.95) para la dosis de 5 mg y 4.57 ng/ml (rango 2.11 a 8.65) para la dosis de 6.5 mg.

La absorción del cannabis contenido en preparados alimenticios (mantquilla, aceite, brownies, galletas y té de hojas y flores) es lenta e incierta, con una biodisponibilidad sistémica de solo 4 a 12% y concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas entre 1 a 6 horas. El consumo de brownies que contienen una dosis baja de Δ^9 THC (9 mg de Δ^9 THC por cada unidad de brownie) se asoció con concentraciones plasmáticas máximas de 5 ng/ml. En las infusiones de cannabinoides es probable que la biodisponibilidad del cannabis sea menor que la alcanzada con la vía inhalatoria debido a la baja solubilidad del cannabis en el agua y a los efectos del metabolismo de primer paso hepático.

Tomar 5.4 mg de CBD por vía oral causó niveles de CBD en plasma sanguíneo entre 0.2 a 2.6 ng/ml (media de 0.95 ng/ml) después de 1 hora. Se ha estimado que la biodisponibilidad oral es del 6%.

La biodisponibilidad máxima de THC y CBD fue mayor en las fórmulas

farmacéuticas que contienen lípidos en comparación con las fórmulas sin lípidos. El rango de asociación entre los cannabinoides con los quilomicrones naturales de los seres humanos se encuentra entre 70 a 80%. Los quilomicrones son transportadores de moléculas en el intestino, y posiblemente transfieren THC y CBD a la circulación sanguínea a través del sistema linfático evitando el metabolismo de primer paso hepático; esto explicaría el aumento de la biodisponibilidad del cannabis contenido en fórmulas farmacológicas con lípidos. La administración oral de los cannabinoides junto a una comida rica en grasas podría aumentar su exposición sistémica y, por lo tanto, alterar su eficacia o incluso transformar una dosis terapéutica en una dosis tóxica de cannabis.

Vía de administración oro mucosa e intranasal

Después de 1 sola administración tópica oral de Sativex® (cuatro pulverizaciones por un total de 108 mg de Δ^9 THC y de 10 mg de CBD) los picos en la concentración plasmática media de THC (~ 5.5 ng/ml) y CBD (~ 3 ng/ml) ocurren entre las 2 y 4 hs, con una gran variabilidad interindividual y niveles más bajos que los conseguidos por inhalación pero comparables a la vía oral. Esta administración es susceptible de auto dosificación.

La administración intranasal en animales de 1 dosis de 1 mg/kg de THC en una solución líquida o fórmula de gel a base de quitosano, produjo una C max de 20 ng/ml y 31 ng/ml, con un T max de 20 y 45 minutos, respectivamente, en comparación con la administración intravenosa donde C max fue de 1.475 ng/ml y el T max fue de 0 minutos.

Vía de administración rectal

El Δ^9 THC no se absorbe por vía rectal pero su pro fármaco Δ^9 THC *hemisuccinato* se absorbe con una disminución del metabolismo de primer paso hepático y mayor biodisponibilidad que la vía oral. En seres humanos, las dosis rectales de 2.5 a 5 mg de Δ^9 THC éster *hemisuccinato* se han asociado con concentraciones plasmáticas pico de Δ^9 THC desde 1.1 hasta 4.1 ng/ml, en 2 a 8 hs, con un pico de 6.1 a 42 ng/ml.

Vía de administración tópica

Los cannabinoides son altamente hidrófobos por lo tanto el transporte

a través de la capa acuosa de la piel es un paso limitante en el proceso de absorción. No hay estudios clínicos publicados que informen la absorción percutánea de ungüentos, cremas o lociones a base de cannabis. Sin embargo, se han realizado algunas investigaciones preclínicas con parches dérmicos con 8 mg de Δ 8 THC que produjo una concentración plasmática de 4.4 ng/ml de Δ 8 THC en 1.4 hs, mantenida durante al menos 48 hs.

Las permeabilidades de CBD y CBN son 10 veces superiores a Δ 8 THC. Un estudio preclínico de una fórmula de gel de CBD transdérmico (con 1% o 10% de CBD) aplicada diariamente en dosis crecientes de 0.6, 3.1, 6.2 y 62 mg/día produjo concentraciones en plasma de 4 ng/ml, 18 ng/ml, 33 ng/ml y 1630 ng/ml, respectivamente.

DISTRIBUCIÓN DE LOS CANNABINOIDES

La distribución comienza inmediatamente después de la absorción del cannabinoide y debido a la naturaleza lipofílica del cannabis acontece en el tejido graso y los órganos altamente perfundidos tales como el cerebro, el corazón, los pulmones e hígado. Los cannabinoides tienen un gran volumen de distribución, aproximadamente de 10 l/kg, debido a su alta solubilidad en lípidos. La unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 97%. El Δ 9 THC está ligado principalmente a lipoproteínas de baja densidad y hasta un 10% está presente en los glóbulos rojos. El metabolito de THC, 11 hidroxil THC, está fuertemente unido a la albúmina, con solo un 1% de fracción libre.

A pesar del alto grado de perfusión cerebral, la barrera hematoencefálica limita el acceso y acumulación de los cannabinoides exógenos, y también justifica el retraso entre la concentración plasmática máxima y sus efectos psicoactivos.

El Δ 9 THC se acumula en el tejido adiposo y su liberación a partir de este sitio de almacenamiento a la sangre es lenta. La presencia de un déficit cognitivo residual en los consumidores crónicos de alta cantidad de cannabis sugiere que el Δ 9 THC podría ser retenido en el cerebro, al menos en un corto plazo. El THC y sus metabolitos inactivos se han detectado en sangre hasta un mes después del último consumo.

Este hallazgo respalda aún más la evidencia de su distribución, acumulación y almacenamiento en el tejido adiposo con posterior liberación desde estas reservas a la sangre y puede asociarse a un trastorno psico-motor persistente.

METABOLISMO DE LOS CANNABINOIDES

La mayor parte del metabolismo de los cannabinoides acontece en el hígado. Dependiendo de la vía de administración del cannabinoide predominarán diferentes metabolitos.

El metabolismo de $\Delta 9$ THC implica la oxidación alílica, epoxidación, descarboxilación y la conjugación por las isoenzimas oxidativas del sistema citocromo P450 (abreviado como CYP en inglés o CIP en español). Los principales metabolitos producidos a partir del metabolismo de THC son 11 hidroxil $\Delta 9$ THC (activo) y 11 nor 9 carboxi $\Delta 9$ THC (inactivo).

El metabolismo del CBD a través de CIP produce 30 metabolitos diferentes, los más abundantes son los derivados 7(u 11) - carboxílicos del CBD.

Los polimorfismos de las isoenzimas del sistema CIP podrían tener un impacto sobre la farmacocinética de los cannabinoides.

EXCRECIÓN DE LOS CANNABINOIDES

Los niveles plasmáticos de $\Delta 9$ THC y CBD disminuyen rápidamente al dejar de fumar cannabis (a los 15 a 30 minutos) y están por debajo de 5 ng/ml a las 2 hs después de fumar cannabis.

Después de fumar cannabis, la eliminación de THC y sus metabolitos ocurre a través de las heces (65%) y orina (20%). La eliminación completa del organismo de $\Delta 9$ THC y sus metabolitos hidroxilados, insume en promedio 0.2 l/kg-h, pero es altamente variable debido a la complejidad de la distribución de los cannabinoides. El 11 nor 9 carboxi $\Delta 9$ THC es el metabolito principal de $\Delta 9$ THC y se excreta en la orina, su dosaje es utilizado para el análisis forense del consumo de cannabis.

Después de una dosis oral, THC y sus metabolitos también se excretan en heces y orina. La excreción en bilis es la principal vía de eliminación,

aproximadamente la mitad de 1 dosis oral de THC radiomarcado se recupera en heces 72 hs después de su administración, en oposición al 10 - 15% de THC recuperado en la orina.

La eliminación de CBD es similar a la excreción del THC, varía de 58 a 94 l/h (es decir, 960 a 1.560 ml/min). De 1 dosis de CBD administrada, el 16% se recuperó de la orina en forma intacta o conjugada dentro de las 72 hs posteriores a la administración, mientras que el 33% se recuperó de las heces en forma intacta (acompañada de numerosos metabolitos monohidroxilados, dihidroxilados y mono carboxílicos) dentro de las 72 hs posteriores a la administración.

La disminución de Δ^9 THC en plasma es multifásica y variable, con una duración promedio de 4 días. La variabilidad de los resultados en las mediciones de la vida media sérica del cannabis se debe tanto a la sensibilidad de la prueba como a la duración y la elección del momento durante el cual se toman las mediciones de sangre. Se han detectado niveles bajos de metabolitos de THC durante más de 5 semanas en la orina y heces de los consumidores de cannabis.

La disminución en los niveles de CBD también tiene varias fases y su vida media se estima entre 27 hs después de fumar a 5 días después de la administración oral.

C. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La interacción farmacológica con cannabis de grado médico está relacionada al tipo de producto de cannabis (según su potencia, proporciones de THC y CBD, dosis y vías de administración). Las interacciones clínicamente más significativas pueden ocurrir entre cannabis y otros fármacos depresores del sistema nervioso central como sedantes-hipnóticos o alcohol.

Los fármacos cannabinoides recetados (por ej., dronabinol, nabilona y nabiximols) asociados a medicamentos de uso común que incluyen AINES (acetaminofén, inhibidores de COX-2), metamizol, esteroides tópicos, relajantes musculares, opioides de acción corta y prolongada (codeína, morfina, hidromorfona, oxicodona, tramadol, fentanilo,

metadona), ketamina, anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina), antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, inhibidores de la recaptación de antagonistas de serotonina) y ansiolíticos, se reportaron como bien tolerados y los efectos adversos observados fueron de tipo psicotrópico de los cannabinoides (por ej., deterioro transitorio de las funciones sensoriales y perceptivas, alteración del pensamiento, alteración de la atención, mareos, confusión, sedación, fatiga, euforia, disforia, depresión, paranoia, alucinaciones, ansiedad, dolor de cabeza, sequedad de boca, hipotensión arterial, taquicardia, y náuseas).

Interacciones mediadas por otros fármacos

Las sustancias que inhiben CIP pueden aumentar potencialmente la biodisponibilidad y los efectos clínicos de $\Delta 9$ THC y sus metabolitos, así como el riesgo de experimentar efectos secundarios relacionados (taquicardia, hipertensión arterial, somnolencia, cardiotoxicidad aditiva). Este es el caso de ciertos antidepresivos (por ej., amitriptilina, amoxapina, desipramina, fluoxetina, fluvoxamina, moclobemida y nefazodona), inhibidores de la bomba de protones (cimetidina y omeprazol), macrólidos (azitromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina), antimicóticos (itraconazol, fluconazol, ketoconazol, miconazol, voriconazol, posaconazol), antagonistas del calcio (diltiazem, verapamilo), inhibidores de proteasa del VIH (ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, telaprevir, atazanavir, boceprevir, lopinavir), agentes simpaticomiméticos (anfetaminas, cocaína), anticolinérgicos (atropina, escopolamina, antihistamínicos), amiodarona, conivaptán, sulfofenazol, azamulina, ticlopidina, nootkatona (compuesto orgánico hallado en la cáscara del pomelo y el cedro de Alaska, usado como aromatizante de alimentos), jugo de pomelo, mibefradil, disulfiram e isoniazida. Los pacientes con SIDA pueden tener un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos por interacciones entre cannabis y los antirretrovirales como ritonavir, por lo tanto deben ser monitoreados preventivamente.

Los fármacos que aceleran el metabolismo de $\Delta 9$ THC a través de potenciar las isoenzimas CIP como la rifampicina, carbamazepina,

fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, troglitazona, avasimibe y la hierba de San Juan pueden, por el contrario, disminuir la biodisponibilidad de THC y, por lo tanto, su eficacia terapéutica.

El CBD además de ser metabolizado por CYP actúa como un sustrato de algunas isoenzimas CYP. La biodisponibilidad del CBD podría aumentar con muchas de las sustancias enumeradas para THC, como así también con bupropión, paroxetina, quinidina, clometiazol, dialilo, disulfuro, dietilditiocarbamato y disulfiram.

La monografía del producto Sativex[®] advierte contra su combinación con amitriptilina o fentanilo (u opioides relacionados) porque todos ellos son metabolizados por CYP. De la misma manera, la coadministración con rifampicina se asocia con una ligera disminución de los niveles plasmáticos de THC, CBD y 11 hidroxil THC, mientras que la coadministración con ketoconazol produjo aumento leve de los niveles plasmáticos de THC y CBD, y un aumento significativo del metabolito psicoactivo 11 hidroxil THC (más del triple) con eventos adversos neurológicos (somnia, mareos, euforia, letargo, ansiedad, disgeusia y cefalea).

Interacciones mediadas por cannabinoides

El THC, CBD y CBN inhiben algunas isoenzimas de CYP y el humo del cannabis puede inducir al sistema CYP. La inducción de CYP puede provocar una disminución de los niveles plasmáticos de clorpromazina y teofilina. El THC, CBD o CBN pueden aumentar la biodisponibilidad de los fármacos metabolizados por CYP como amitriptilina, fenacetina, fenitoína, clobazam, teofilina, granisetron, dacarbazina y flutamida.

En los pacientes con epilepsia tratados con CBD y fenitoína o clobazam, es necesario controlar el aumento de los niveles séricos de fenitoína, clobazam y su metabolito n desmetilclobazam para realizar un ajuste de dosis adecuado, y evitar la sobredosis y toxicidad de los anticonvulsivantes.

Los infantes con epilepsia tratada con CBD y clobazam mostraron una disminución mayor al 50% de las convulsiones y los eventos adversos asociados (aumento de la frecuencia de las convulsiones, ataxia, sueño

inquieto, temblores, somnolencia, irritabilidad, pérdida de apetito y retención urinaria) se controlaron por la reducción de la dosis de clobazam.

Interacción cannabinoide-opioide

Los pacientes con indicación de cannabinoides con fentanilo (u otros opioides relacionados) o con ciertos antipsicóticos (clozapina u olanzapina) pueden experimentar un aumento de los efectos adversos de los cannabinoides. Se reportó un aumento de los efectos psicógenos al consumir oxicodona con cannabis vaporizado rico en THC. Sin embargo este efecto no se observó con sulfato de morfina de liberación lenta, donde sólo se hallaron cambios en la farmacocinética de la morfina (disminución en la Cmax y el tiempo hasta la Cmax para la morfina). Durante la coadministración de CBD y fentanilo intravenoso no se observaron cambios ni en la farmacocinética ni en los datos de la evaluación sistemática de los eventos emergentes del tratamiento; los eventos adversos menores informados incluyeron mareos, somnolencia, picazón o erupción cutánea, dolor de cabeza, malestar abdominal, náuseas, vómitos y diarrea.

Interacciones mediadas por características farmacogenéticas

Los pacientes homocigotas para el alelo CYP2C9*3 parecen tener un deterioro del metabolismo de THC y pueden mostrar mayor intoxicación que los individuos heterocigotas *1/*3 u homocigotas *1/*1.

D. EVENTOS ADVERSOS

Los productos derivados del cannabis muestran un perfil de seguridad confiable ya que no se han reportado muertes en el uso abusivo y sobredosis, esto se debe en parte a que los receptores CB no se distribuyen en la región del marcapaso cardio respiratorio del tronco cerebral. Los efectos colaterales del cannabis desarrollan tolerancia en pocos días, no así sus efectos terapéuticos, lo que permite permanecer con una dosificación similar por extensos períodos de tiempo. La composición del producto con CBD y terpenoides y la titulación de dosis del cannabis farmacéutico permiten reducir la presentación de estos efectos no deseados. Los eventos adversos son enumerados en la Tabla N° 3.

Tabla N° 3. Eventos adversos asociados a la prescripción de productos de cannabis

Muy frecuentes	Frecuentes	Raros
Somnolencia / astenia	Euforia	Hipotensión ortostática
Mareo	Visión Borrosa	Psicosis / paranoia
Boca seca	Cefalea	Depresión
Ansiedad		Ataxia / falta de coordinación motora
Náuseas		Taquicardia
Deterioro cognitivo		Hiperemesis
		Diarrea

49

Indicaciones del Cannabis Medicinal

Recomendaciones Clínicas Internacionales

*Recomendaciones Clínicas en Argentina
(ANMAT)*

*Recomendaciones Clínicas en la Provincia
de Jujuy*

A. RECOMENDACIONES CLINICAS INTERNACIONALES

El producto farmacéutico de cannabis medicinal contiene una serie de componentes de extrema variabilidad de acuerdo a la cepa de la planta (sativa, indica, otras) y la concentración de sustancias activas (principalmente THC y CBD) utilizadas para la producción de su materia prima.

La concentración de cannabinoides (THC y CBD) y su consecuente efecto farmacológico, son los que determinan la potencia del cannabis medicinal (potencia estimada). Cuanto mayor sea la concentración de los cannabinoides en el producto farmacéutico, más potente es el producto.

Según la concentración de las sustancias activas, los productos de cannabis se pueden dividir en 2 grupos: productos de cannabis ricos en THC y productos de cannabis ricos en CBD (Figura N° 9).

La concentración de los ingredientes activos y la dosificación indicada al paciente producirán efectos farmacológicos muy diferentes con diversas aplicaciones clínicas.

Figura N° 9. Efectos terapéuticos y adversos de THC y CBD

THC	CBD
Efecto psicoactivo dominante, analgésico, anticonvulsionante, antiemético, orexígeno, antiinflamatorio y sedante	Efecto antiinflamatorio, anticonvulsivante, antioxidante, anti-psicoactivo (neutraliza y/o reduce el efecto psicoactivo del THC), neuro-protector y ansiolítico
Por su efecto psicoactivo se le atribuye su efecto adverso, el deterioro cognitivo	Efecto bifásico: las dosis altas producen inmunosupresión, y dosis bajas provocan la estimulación inmunitaria

La mayoría de los ensayos clínicos con cannabis de grado médico tienen limitaciones metodológicas, que incluyen la falta de evidencia clínica robusta (con significancia estadística y nivel de evidencia de tipo I), problemas del diseño del ensayo (estudios retrospectivos, observacionales, no aleatorizados, falta de diseño doble ciego, bajo número de pacientes, falta de un grupo control estándar o placebo comparativo, escaso tiempo de seguimiento o follow up, etc.), y sesgos de la investigación (el auto reporte de datos clínicos, la no discriminación de una experiencia previa con cannabis en los pacientes reclutados, la falta de aplicación de cuestionarios validados de calidad de vida). Estos estudios junto a nuevos ensayos con mejor diseño metodológico y sus metaanálisis, han demostrado eficacia y seguridad de los cannabinoides para diversas indicaciones clínicas.

De acuerdo a las publicaciones de la literatura científica mundial, las principales indicaciones de cannabis medicinal se centran en el manejo de los síntomas asociados a diversas condiciones clínicas crónicas (Tabla N° 4). Varias recomendaciones aún no se encuentran avaladas por la ANMAT en nuestro país.

Tabla N° 4. Recomendaciones internacionales sobre cada afección clínica y el cannabis indicado

Contexto clínico	Composición del cannabis
Náuseas, vómitos y dolor relacionado a quimioterapia, en pacientes adultos con cáncer	Productos ricos en THC Productos ricos en CBD si es necesario
Dolor crónico provocado por cáncer avanzado, en adultos	Productos ricos en THC Productos ricos en CBD si es necesario
Cáncer hepatocelular con indicación de cannabis medicinal para sus síntomas (<i>no usar productos con THC</i>)	Productos ricos en CBD
Enfermedad inflamatoria intestinal (<i>enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa</i>)	Productos ricos en CBD
Dolor neuropático crónico, en adultos	Productos ricos en THC para alivio inmediato, combinados con productos ricos en CBD para terapia crónica
Caquexia (<i>más de 10% de pérdida de peso</i>), náuseas y síntomas gastrointestinales en pacientes con HIV que agotaron la medicación sintomática estándar	Productos ricos en THC
Espasmos musculares en pacientes con esclerosis múltiple que agotaron la medicación sintomática estándar	Productos ricos en THC a Productos ricos en CBD si es necesario
Dolor crónico o dolor por rigidez que no responde al tratamiento estándar, en pacientes con Enfermedad de Parkinson tratados al menos por 1 año con terapia anti parkinsoniana	Productos ricos en THC a
Síndrome de Tourette (<i>trastorno neurológico</i>) con disfunción significativa de la vida diaria, que no respondieron al tratamiento estándar	Productos ricos en THC
Epilepsia en adultos	Productos ricos en CBD
Epilepsia severa y no controlada en niños	Productos ricos en CBD
Tratamiento de síntomas en la etapa terminal de enfermedades crónicas (<i>expectativa de vida de 6 meses o menos</i>) en adultos	Productos ricos en THC
Desorden de estrés post traumático en adultos	Productos ricos en CBD Si es necesario combinar con baja cantidad de THC

B. RECOMENDACIONES EN ARGENTINA DE CANNABIS MEDICINAL (ANMAT)

En 08 de junio de 2016 la ANMAT emitió un informe de evaluación de tecnología sanitaria sobre los usos terapéuticos de los cannabinoides; concluyendo que hay evidencia científica suficiente para la indicación de cannabis medicinal como terapia de segunda línea para el dolor crónico, espasticidad de la esclerosis múltiple, náuseas y vómitos asociados a quimioterapia anti tumoral, epilepsia refractaria infantil y estimulación del apetito en pacientes con HIV / SIDA (Tabla N°5).

Tabla N° 5. Recomendaciones de cannabis medicinal sobre cada afección clínica. ANMAT

Contexto clínico con evidencia adecuada para la indicación de cannabis medicinal

Nauseas, emesis y dolor relacionado a quimioterapia y hasta 6 meses después, en pacientes adultos con cáncer

Dolor crónico provocado por cáncer avanzado en adultos

Dolor neuropático crónico, de origen orgánico, en adultos

Caquexia (más de 10% de pérdida de peso), náuseas y síntomas gastrointestinales en pacientes adultos con HIV que agotaron la medicación sintomática estándar

Estados espásticos de esclerosis múltiple que agotaron la medicación sintomática estándar en adultos

Epilepsia refractaria en adultos

Epilepsia severa y refractaria en niños

C. RECOMENDACIONES EN LA PROVINCIA DE JUJUY DE CANNABIS MEDICINAL

La resolución N° 654/2021, reglamentación de la ley nacional N° 27.350 (ley de uso medicinal de la planta de cannabis), establece la posibilidad de ampliar las indicaciones clínicas de cannabis a otras patologías en el contexto asistencial, fuera de un protocolo de investigación clínica. En tales casos, el médico tratante asume la responsabilidad de lograr un tratamiento apropiado en términos del tipo de sustancia, cantidad mensual, potencia y dosis diaria de cannabis.

De acuerdo a las indicaciones avaladas en parte por la ANMAT y en parte por la literatura científica internacional, el Grupo de Trabajo de Cannabis Medicinal elaboró unas recomendaciones para construir un plan de tratamiento de acuerdo a las concentraciones de las sustancias activas de los productos de cannabis y los efectos clínicos deseados. La tabla a continuación (Tabla N° 6) detalla las indicaciones sobre cada afección, el producto de cannabis recomendado para comenzar el tratamiento y para continuar la terapia de acuerdo a la respuesta clínica y los eventos adversos.

El producto de cannabis medicinal presenta una composición de THC y CBD definida en porcentajes de THC y CBD respectivamente. Por ej., para un producto de cannabis con la concentración de T10/C10 corresponde una concentración expresada en porcentajes de 10% de THC y 10% de CBD.

Tabla N° 6. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de cannabis medicinal

Contexto clínico	Producto recomendado para iniciar el tratamiento	Concentraciones para continuidad del tratamiento
Nauseas, emesis y dolor relacionado a quimioterapia y hasta 6 meses después, en pacientes adultos con cáncer	T10 / C2	Productos ricos en THC: T10/C10 a T15/C3 a T20/C4 Productos ricos en CBD si es necesario
Dolor crónico provocado por cáncer avanzado en adultos	T10 / C2	Productos ricos en THC: T10/C10 a T15/C3 a T20/C4 Productos ricos en CBD si es necesario
Carcinoma hepatocelular e indicación estándar de cannabis medicinal: no usar productos con THC	T0/C24	Productos ricos en THC: T1/C2 Productos ricos en CBD si es necesario
Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), con diagnóstico confirmado	T5/C10	Productos ricos en CBD: T3/C15 a T1/C20 a T0/C24
Dolor neuropático crónico, de origen orgánico, en adultos	T10 / C10	Productos ricos en THC para alivio inmediato, combinados con productos ricos en CBD para terapia crónica

Contexto clínico	Producto recomendado para iniciar el tratamiento	Concentraciones para continuidad del tratamiento
Caquexia (<i>más de 10% de pérdida de peso</i>), náuseas y síntomas gastrointestinales en pacientes adultos con HIV que agotaron la medicación sintomática estándar	T1/ C20	Productos ricos en THC: T10/C2 a T15/C3 a T20/C4 Productos ricos en CBD si es necesario
Estados espásticos de esclerosis múltiple que agotaron la medicación sintomática estándar	T10/C10	Productos ricos en THC: T10/C2 a T15/C3 a T20/C4 Productos ricos en CBD si es necesario
Dolor crónico o dolor por rigidez que no responde al tratamiento estándar, en pacientes con Enfermedad de Parkinson tratados al menos por 1 año con terapia anti parkinsoniana	T10/C2	Productos ricos en THC: T10/C2 a T15/C3 a T20/C4 Productos ricos en CBD si es necesario
Síndrome de Tourette con disfunción significativa de la vida diaria, que no respondieron al tratamiento estándar	T10/C2	Productos ricos en THC: T10/C10 a T15/C3 a T20/C4 Productos ricos en CBD si es necesario
Epilepsia en adultos	T1/C20	Productos ricos en CBD si es necesario T0/C24 Si es necesario combinar con baja cantidad de THC T3/C15 a T5/C10
Epilepsia severa y refractaria en niños	T0 / C20	T1 / C24 Si es necesario combinar con baja cantidad de THC T3/C15
Etapas terminal de enfermedades crónicas (expectativa de vida de 6 meses o menos) en adultos	T10/C10	Productos ricos en THC: T10/C2 a T15/C3 a T20/C4 Productos ricos en CBD si es necesario
Desorden de estrés post traumático en adultos	T10/C10 o T10/C2	Productos ricos en CBD: T5/C10 a T3/C15 a T1/C20 a T0/C24 Si es necesario combinar con baja cantidad de THC T15/C3

Hay evidencia clínica, aunque menos robusta, para nuevas aplicaciones terapéuticas de cannabis medicinal. Estas indicaciones quedarán supeditadas al criterio médico y el balance beneficio / riesgo que este considere para un paciente en particular:

01. Esclerosis lateral amiotrófica y lesiones de la médula espinal.
02. Cefalea y migraña refractaria a la terapia estándar.
03. Osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia y osteoporosis.
04. Enfermedad de Huntington.
05. Asma bronquial.
06. Hipertensión arterial esencial y secundaria.
07. Estrés y trastornos psiquiátricos secundarios.
08. Ansiedad y depresión.
09. Trastornos del sueño.
10. Abstinencia de alcohol y opioides.
11. Esquizofrenia y psicosis.
12. Alzheimer y demencia.
13. Enfermedades inflamatorias de la piel (dermatitis, psoriasis, prurito).
14. Síndrome del intestino irritable, hepatitis, pancreatitis, síndrome metabólico / obesidad.
15. Terapia antineoplásica específica.
16. Para reducir la mortalidad y toxicidad asociada al uso de opioides fuertes, al ser combinado con cannabis en el tratamiento del dolor severo crónico, por su “efecto de ahorro de opioides”.

57

Tratamiento con Cannabis Farmacéutico

Descargo de Responsabilidad

Abordaje Inicial del Paciente

Determinación del Tipo de Cannabis Farmacéutico

Titulación de Dosis Terapéutica

Prevención de Accidentes

Advertencias Generales

Falla Terapéutica y/o Suspensión del Tratamiento

Abuso, Dependencia y Adicción

A. DESCARGO DE RESPONSABILIDAD

La presente guía clínica no reemplaza el criterio profesional del médico tratante, por el contrario, reconoce y valida su autonomía y responsabilidad frente al paciente.

Las recomendaciones a continuación descriptas no constituyen en ningún caso una indicación absoluta frente a una situación clínica individual de la práctica asistencial. En las ciencias de la salud, en particular en la innovación clínica, algunas conductas presentan discordancias debido a que aún adolecen de evidencia clínica robusta para definir una postura científica determinada.

Esta guía sólo plantea proponer un marco teórico para apoyar una correcta indicación de la terapia médica con cannabis farmacológico y actualizar estas recomendaciones en concordancia con la ANMAT y entidades científicas reconocidas, con el objetivo de ofrecer una herramienta para unificar el criterio médico en la terapia cannábica.

En el texto se citan todas las opiniones clínicamente relevantes dejando a criterio del médico la decisión final en un caso particular. Para ampliar la información promovemos consultar la bibliografía citada al final del documento o la literatura que el profesional de la salud considere necesaria.

B. ABORDAJE INICIAL DEL PACIENTE

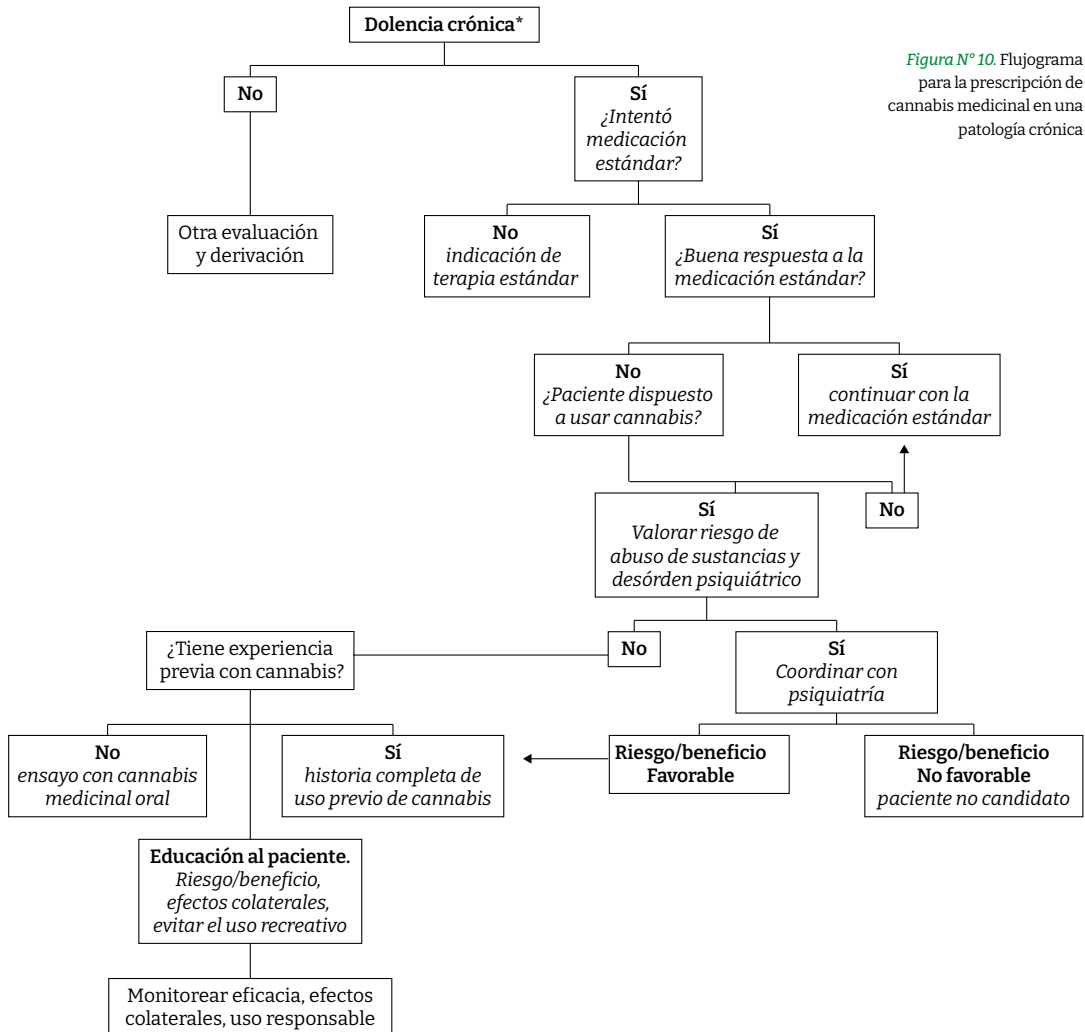
Una vez que el médico definió que el paciente padece una condición clínica que puede ser tratada con una terapia que incluya un producto de cannabis, esta debe planificarse con el paciente y su grupo familiar

conociendo todas las opciones terapéuticas existentes y las ventajas y desventajas de cada opción. Es importante que el paciente sepa que el plan terapéutico es dinámico y modificable, de acuerdo con la respuesta clínica y los efectos secundarios.

Al igual que con cualquier otra terapia, las recomendaciones para la evaluación inicial y manejo del paciente con potencial indicación de cannabis de grado médico, son las siguientes:

01. Realizar un completo y exhaustivo historial médico y examen físico del paciente.
02. Identificar cualquier otro diagnóstico activo y garantizar su manejo óptimo.
03. Identificar antecedentes psiquiátricos y riesgos de adicciones o abuso de sustancias.
04. Documentar el historial y/o uso actual de drogas ilícitas o no recetadas, incluido cannabis.
05. Identificar el antecedente de uso previo de cannabis medicinal y determinar sus efectos terapéuticos.
06. Evaluar los síntomas a tratar y establecer los objetivos del tratamiento con cannabis, por ej.: reducción del dolor, aumento de las capacidades funcionales, mejorar calidad del sueño, reducción del uso de otros medicamentos.
07. Informar al paciente los posibles efectos secundarios y riesgos de adicción con el uso del cannabis terapéutico.
08. Desarrollar un programa de seguimiento clínico asistencial para monitorear al paciente.
09. Monitorear si se logran los objetivos y la respuesta al tratamiento deseada con cannabis medicinal.
10. Monitorear el posible mal uso o abuso (por las características clínicas de dependencia del cannabis).
11. Desarrollar una estrategia de tratamiento para pacientes en riesgo de mal uso o abuso.
12. Mantener una relación continua y constante con el paciente, sus familiares y/o cuidadores responsables

En la Figura N° 10, se describe un algoritmo clínico para el uso terapéutico de cannabis en el contexto de una sintomatología o patología crónica refractaria a la terapia estándar.



Referencia

* más de 3 meses de evolución
y altera la calidad de vida.

C. DETERMINACIÓN DEL TIPO DE CANNABIS FARMACÉUTICO

Los productos farmacéuticos elaborados en Cannava SE son aceites de cannabis de administración oral con una concentración predeterminada de sustancias activas (cannabinoides) que se corresponde a la sintomatología o la patología a tratar.

Las diferentes concentraciones de cannabinoides que se enuncian en la Tabla N° 7 diferencian los productos de cannabis medicinales en ricos en CBD, ricos en THC y con dosis equivalentes de CBD y THC.

Si bien la vía de administración más segura y eficaz es la ingesta oral; el médico puede valorar administrar el producto mencionado por vía sublingual de manera excepcional, aislada y determinada por una crisis aguda sintomática (por ej., dolor agudo oncológico, crisis convulsiva) para lograr un efecto terapéutico más rápido e intenso al evitar el metabolismo de primer paso hepático de la vía oral.

Existen otras vías de administración que no serán descriptas en esta versión del documento, y podrán ser desarrolladas a futuro en concordancia con la producción provincial de nuevos derivados medicinales de cannabis (se invita a consultar bibliografía al final del documento para mayor información).

Tabla N° 7. Tipos de aceite de cannabis medicinal y la concentración de sustancias activas

Tipo	Composición específica	THC	CBD
Rico en CBD	Cannabis Medicinal T0 - 5/C10 - 24	0 - 8	10 - 24
Concentraciones equivalentes de THC y CBD	Cannabis Medicinal T10/C10	6 - 14	6 - 14
Rico en THC	Cannabis Medicinal T10 - 20/C2 - 4	6 - 24	2 - 7

A cada patología o síntoma a tratar le corresponde un producto cannábico con una concentración determinada y definida de cannabinoides THC y CBD. En este sentido, considerar un tratamiento basado en productos de cannabis rico en CBD en las siguientes condiciones:

01. Cuando existe una reacción de hipersensibilidad y/o eventos adversos atribuibles a THC, ya sea de manera previa o durante el tratamiento actual con cannabis medicinal.
02. En menores de 21 años cuyo sistema nervioso es inmaduro y se encuentra en desarrollo. No existe información científica contundente sobre cómo el THC afecta el desarrollo neurológico. Si la afección clínica lo justifica en estos pacientes, puede iniciarse el tratamiento con un producto de cannabis con una concentración nula o muy baja de THC entre 0 a 0.2% (por ej.: T0/C24). Excepcionalmente si la necesidad terapéutica lo determina, el médico tratante puede decidir combinar productos que contengan una concentración baja de THC entre 0 y 2.5% (es decir T1/C20) en períodos cortos y específicos de tiempo.
03. En pacientes que padecen hepatopatías crónicas, entre ellas hepatocarcinoma, se recomienda no utilizar un producto que contenga THC puro (es decir sin CBD) ya que en esta situación clínica existe una mayor dificultad para metabolizar los cannabinoides (y eliminarlos del organismo) generando reacciones adversas por toxicidad al THC.

D. TITULACIÓN DE DOSIS TERAPÉUTICA

Hasta el momento no se halló una correlación fehaciente entre la dosis de cannabis y el peso corporal del usuario. No existe una dosis terapéutica similar para todos los pacientes, todo lo contrario, la dosificación de cannabis de grado médico debe ser individualizada para cada persona.

El tratamiento con cannabis siempre requiere un proceso de titulación terapéutica, que inicia con una dosis baja y luego se aumenta gradualmente hasta hallar una dosis óptima que equilibra la eficacia con los efectos secundarios (Figura N° 11). En definitiva, cada paciente necesita un número diferente de gotas de aceite de cannabis medicinal para tratar eficazmente su dolencia o patología.

Figura N° 11. Recomendaciones para la terapia con cannabis de grado médico

Utilizar un modelo de titulación para definir una dosis diaria eficaz y su distribución en el día

Los efectos adversos pueden desarrollarse con cualquier nivel de dosis



Los parámetros farmacológicos que justifican utilizar un modelo de titulación de dosis en la terapia con cannabis de grado médico son los siguientes:

01. El THC y el CBD no son los únicos cannabinoides farmacológicamente activos en la planta de cannabis; hay otros compuestos (otros cannabinoides, terpenos y otras sustancias en investigación) que si bien se encuentran en menores concentraciones tienen efectos psicoactivos en el usuario.
02. Los efectos clínicos producidos por THC y CBD están mediados por estos otros compuestos presentes en el producto de cannabis.
03. Existe una tolerancia individual del paciente a un producto de cannabis determinado.
04. La vía de administración oral de un producto medicinal cannábico puede presentar variaciones inter individuales en las tasas de absorción digestiva modificando en consecuencia la biodisponibilidad farmacológica del producto.
05. Los metabolitos derivados de los cannabinoides tienen actividad farmacológica, y algunos tienen un efecto psicoactivo.

Es aconsejable comenzar el tratamiento con una dosis diaria de 1 a 2 gotas de aceite de cannabis una vez al día o dividida en dos dosis, cada 12 hs. A continuación aumentar lenta y gradualmente la dosis hasta observar el ajuste terapéutico deseado. Este proceso gradual está destinado a examinar el efecto del tratamiento y la aparición de efectos secundarios indeseables (Figura N° 12). Después de determinar el número de gotas requeridas durante el día para lograr el alivio sintomático, se puede o no ajustar el intervalo de tiempo entre dosis, en 4 a 6 tomas diarias. El tiempo para definir la eficacia individual conlleva entre dos semanas a unos pocos meses, hasta alcanzar la dosis terapéutica óptima.

Iniciar con	Efecto Terapéutico	Conducta a continuación
Dosis baja	Sin efecto	Aumentar dosis
Dosis baja	Control sintomático	Mantener dosis
Dosis baja	Efecto Adverso	Regresar a dosis previa

Figura N° 12. Guía de dosificación terapéutica con cannabis medicinal

Es recomendable registrar diariamente la evolución del paciente durante el proceso de titulación. Con este fin se puede solicitar al paciente completar una tabla como la descrita en la Tabla N° 8.

Tabla N° 8. Ejemplo de la tabla de titulación de cannabis que debe completar el paciente

Día de tratamiento	O1	O2	O3	O4	O5	O6	O7
Dosis	1 gota a la mañana	1 gota a la mañana 1 gota a la noche	1 gota a la mañana 1 gota al mediodía 1 gota a la noche	1 gota a la mañana 1 gota al mediodía 1 gota a la noche	1 gota a la mañana 1 gota al mediodía 1 gota a la noche	1 gota a la mañana 1 gota al mediodía 1 gota a la noche	1 gota a la mañana 1 gota al mediodía 1 gota a la noche
Síntomas							
Dolor (0 a 10)	6	5	4	4	3	1	1
Sueño (NA / AP / A)	NA	AP	AP	AP	AP	A	A
Horas de sueño sin dolor	2 horas	3 horas	3 horas	4 horas	5 horas	7 horas	7 horas
Nauseas (NA / AP / A)	AP	AP	AP	A	A	A	A
Describe	Alivio en la mañana	Alivio en la mañana	Nauseas en la noche				
Apetito (NA / AP / A)	AP	AP	A	A	A	A	A
Describe	En la mañana	En la mañana					
Efectos adversos	Ninguno	Mareos	Mareos leves	Ninguno	Nada	Nada	Nada

Referencias

NA= no ayudó

AP= ayudó parcialmente

A= ayudó

Si el efecto terapéutico es beneficioso pero deficiente, es aconsejable primero aumentar la dosis diaria y luego valorar cambiar a un producto cuya concentración de sustancia activa sea más alta y más potente (por ej., de T0 / C24 a T1 / C20). En cualquier caso, el médico tratante debe tener en cuenta la potencia del producto que el paciente está tomando antes de considerar aumentar la dosis mensual.

Los incrementos de dosificación mensual de cannabis recomendados son aumentos de 10 gr. de cannabis en intervalos no menores de dos (2) meses. Una cantidad superior de 40 gr. por mes de THC es la dosificación más alta. Según el modelo de dosificación de dronabinol (Marinol®), un fármaco equivalente a THC, el incremento a esta cantidad sigue la siguiente dosificación:

A 20 mg por día de THC (cuando se utilizaba el producto de cannabis: T10 / C20 o T10 / C10).

A 30 mg por día de THC (cuando se usaba el producto de cannabis: T15 / C3).

A 40 mg por día de THC (cuando se usaba el producto de cannabis: T20 / C4).

Como muchos medicamentos, con el transcurso del tiempo se puede desarrollar cierta tolerancia al cannabis de grado médico y puede ser necesario cambiar la prescripción en curso. Dicha modificación terapéutica puede ser ejecutada de la siguiente manera: con un período de remisión del tratamiento, con un cambio del producto de cannabis durante un cierto tiempo, o con un cambio en la dosis del producto de cannabis que el paciente consume en ese momento.

El éxito del tratamiento con cannabis medicinal utilizando un modelo de titulación es un proceso complejo, que incluye una serie de obstáculos tales como el tiempo insumido en lograr el equilibrio terapéutico y la baja perseverancia del paciente durante el prolongado proceso de titulación.

E. PREVENCIÓN DE ACCIDENTES

01. Es responsabilidad del médico asistencial informar al paciente cuando éste no sea apto para conducir máquinas, ya sea debido al tratamiento con cannabis o por cualquier otro motivo. Asimismo, deberá emitir la certificación médica correspondiente.
02. Es aconsejable comenzar la terapia con aceite de cannabis medicinal mientras el paciente se encuentra en su domicilio, en lo posible, al cuidado de otro adulto responsable y en una habitación con la luz suficiente para reconocer la dosificación específica indicada en gotas.
03. El consumo de cannabis puede causar una disminución de la glucemia y en consecuencia una sensación de fatiga y mareo. Por ello es aconsejable consumir una bebida o un alimento azucarado al menos 1 hora antes del consumo de cannabis medicinal.
04. Advertir al paciente consultar al médico antes de interrumpir el tratamiento con cannabis, después de un uso crónico, debido a que la suspensión abrupta del tratamiento con cannabis puede provocar síntomas de abstinencia (ansiedad, irritabilidad, insomnio y disminución del apetito). Para evitar este evento adverso la discontinuación del cannabis de grado médico debe realizarse de manera gradual y escalonada.
05. Comprobar el producto, lote y fecha de vencimiento del cannabis medicinal prescripto antes de su uso.
06. Advertir al paciente de no transferir su producto de cannabis prescripto a otra persona. Esta acción deliberada puede ser perjudicial para el otro paciente incluso aunque su condición clínica le impresione ser similar. Este acto, desde el punto de vista regulatorio vigente, constituye un tráfico de drogas narcóticas y puede conducir a la inhabilitación definitiva del paciente para recibir esta medicación y adjudicarle antecedentes penales excarcelables al pacientes y responsables asociados.
07. El producto de cannabis de grado médico sigue una prescripción individual. El paciente no puede exceder las recomendaciones dadas por el médico, por ej.: decidir por sí mismo cambiar la vía de administración (oral a sublingual) o la dosis, porque esto puede provocar efectos adversos serios.

F. ADVERTENCIAS GENERALES

Antes de recomendar un tratamiento con cannabis, el médico debe conocer y abordar las siguientes condiciones:

01. Los efectos psicotrópicos del THC y sus metabolitos pueden limitar acciones que requieran concentración (conducir, manejar maquinaria pesada, cuidar menores, y otras tareas sensibles) debido a que se alteran los tiempos de reacción, la visión y la atención cognitiva. Ello explica el aumento de la tasa de accidentes viales, laborales y domésticos en los usuarios de cannabis medicinal. En la práctica, las opciones preventivas son limitar el uso de productos con THC a horarios nocturnos, alejar la actividad sensible del horario de consumo de cannabis (al menos 6 a 8 hs desde la administración oral) y/o esperar el desarrollo de una tolerancia a los eventos adversos psicotrópicos del cannabis antes de regresar a la actividad sensible.
02. Por la clasificación de producto narcótico, el paciente con prescripción de cannabis de grado médico puede viajar con su medicación fuera de la provincia de Jujuy (en el territorio nacional o el exterior) bajo la condición de su uso medicinal individual. Esta situación exige la certificación médica correspondiente, sumada a las condiciones exigidas en el país o región de destino.
03. Si la paciente está embarazada, o planea un embarazo o se encuentra en un período de lactancia, no debe consumir cannabis terapéutico debido a que ello podría afectar el desarrollo normal del feto y del lactante. Las mujeres y los hombres deben usar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento con cannabis y durante al menos tres meses después de que finalice dicho tratamiento.
04. Con excepción de la epilepsia refractaria del infante valorar en otras indicaciones de cannabis medicinal el riesgo versus el beneficio terapéutico en menores de 21 años, debido a que el cerebro en esa etapa se encuentra en desarrollo y por ende estos pacientes pueden ser más vulnerables a algún efecto deletéreo en la estructura y función del sistema nervioso central. Además los menores de 25 años tienen mayor riesgo de presentar conductas psico – sociales alteradas (ideación suicida, psicosis y consumo de drogas ilícitas) aún a partir del consumo terapéutico de cannabis.
05. Los pacientes adultos mayores tienen mayor sensibilidad a los efectos

psicoactivos y neurológicos del cannabis medicinal, pudiendo experimentar mareos y disminución cognitiva transitoria. En estos casos considerar iniciar una dosificación de cannabis más baja que la considerada en pacientes jóvenes, en especial en adultos mayores con demencia o con dificultades para realizar sus actividades cotidianas, como cocinar alimentos y/o manipular bebidas calientes para prevenir accidentes domésticos.

06. En caso de una enfermedad hepática o renal, que dificulte el metabolismo y eliminación del cannabis del organismo, se recomienda una valoración individualizada de cada caso, considerando el riesgo de eventos adversos y / o toxicidad inaceptables versus el beneficio potencial de la terapia cannábica.
07. El efecto del cannabis en la salud cardiovascular es contradictorio e insuficiente. La dosis ultra baja de THC parece tener un efecto cardioprotector, sin embargo se han reportado eventos cardiovasculares con el uso crónico (hipotensión arterial y taquicardia) los cuales son más intensos en la vía de administración inhalatoria. Si el paciente padece una enfermedad cardiovascular grave, como angina de pecho, infarto agudo de miocardio, hipertensión arterial no controlada y / o arritmia cardíaca (compensada o no con una terapia cardiológica) no se recomienda prescribir el tratamiento con cannabis.
08. En pacientes vulnerables, es decir con antecedentes familiares o personales de psicosis, depresión mayor, esquizofrenia u otras enfermedades psiquiátricas, o con antecedentes personales de adicción a cualquier droga o sustancia, no se recomienda el tratamiento con cannabis debido a una posible asociación entre los cannabinoides psicoactivos y la aparición y/o empeoramiento de dichos trastornos.
09. Advertir a los pacientes de evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante todo el período de tratamiento con cannabis, particularmente al comenzar el tratamiento o cuando se cambia de producto / dosis. Consumir alcohol durante el tratamiento con cannabis puede aumentar varios efectos adversos, como la pérdida del equilibrio o prolongar los tiempos de reacción, lo que perjudica la capacidad de conducir y operar maquinaria, y aumenta el riesgo de caídas y otros accidentes.
10. Advertir si el paciente está tomando otros medicamentos, incluidos aquellos de venta libre y suplementos nutricionales como:
 - a. Medicamentos inductores del sueño, tranquilizantes o con un

efecto tranquilizante, ya que pueden aumentar la acción tranquilizante y la relajación muscular conduciendo a un mayor riesgo de caídas y otros accidentes.

b. Medicamentos miorrelajantes como el baclofeno o benzodiazepinas (diazepam) porque pueden causar una disminución en la fuerza muscular, lo que aumenta el riesgo de caídas.

c. Fármacos degradados por las isoenzimas CYP. La administración concomitante puede aumentar la biodisponibilidad de THC con sus efectos secundarios.

11. Prevención de envenenamiento. Los productos de cannabis deben mantenerse en un lugar cerrado, seguro, fuera del alcance de los menores de edad, para prevenir una intoxicación. Si se ha tomado una sobredosis o un niño ha ingerido la droga accidentalmente, debe presentarse de inmediato en la sala de emergencias del hospital o centro de salud más cercano acompañado del envase con el producto.
12. Puede ocurrir una sobredosis si un paciente conjuntamente consume cannabinoides por diferentes vías de administración (por ej.: aceite de cannabis por vía oral y cannabis en forma de vaporización), ya sea a través de cannabis con prescriptos o no. En caso de sobredosis accidental, el paciente puede experimentar toxicidad grave (mareos, somnolencia, confusión, alucinaciones y delirio, ansiedad o paranoia, cambios en la frecuencia cardíaca combinados con presión arterial baja e hipotensión postural –ortostática-). Ante ello es necesario acudir inmediatamente a una guardia de emergencias con el producto consumido y luego a continuación realizar un seguimiento de largo plazo. No auto inducir el vómito sin una instrucción médica explícita.

G. FALLA TERAPÉUTICA Y/O SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO

Si después de un período de valoración terapéutica, con dosis progresivas de cannabis, no se logra ningún efecto terapéutico significativo se puede definir el intento terapéutico como un fracaso y considerar su retiro de la prescripción.

La incapacidad para alcanzar una dosis efectiva debido a la aparición de efectos secundarios antes de lograr un alivio sintomático efectivo también se definirá como una falla terapéutica. Esta situación no descarta la realización de un cambio o combinación con otro producto de cannabis, a una concentración diferente de sustancias activas, que puede ser eficaz con efectos secundarios tolerables.

Otras situaciones para considerar suspender la terapia con cannabis medicinal son las siguientes:

01. Pacientes con indicación de cannabis medicinal que por períodos prolongados deciden no consultar a su médico tratante. Durante la prescripción de cannabis el seguimiento médico continuo es obligatorio.
02. Durante la lactancia materna de la paciente o cuando la paciente decide un embarazo.
03. Cuando el paciente desarrolla reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas al cannabis con síntomas que incluyen odinofagia, congestión nasal, rinitis, conjuntivitis, faringitis, alergia alimentaria, eczema cutáneo, urticaria de contacto, anafilaxia, sibilancias, disnea, angioedema palpebral y lagrimeo. En usuarios crónicos con dosis elevadas de cannabinoides se han observado manifestaciones severas de bronquitis y asma con capacidad vital reducida. La alergia al cannabis puede asociarse a alergia cruzada de otros productos como el trigo, látex, nueces, ciertas frutas y verduras (por ej.: tomate, cereza, cítricos, pimienta, higo, durazno, manzana, lúpulo, uvas).

El médico tratante puede planificar la suspensión del cannabis en forma gradual para prevenir un cuadro de dependencia y/o síntomas de abstinencia. Debido a la evidencia de la distribución y almacenamiento de CBD, THC y sus metabolitos, en el tejido adiposo con posterior liberación a partir de esta reserva hacia el torrente sanguíneo, otros autores no

advierten que la suspensión abrupta del cannabis medicinal provoque un cuadro adverso. La forma de suspensión del cannabis más segura la definirá el médico tratante, considerando el tipo de administración del producto cannábico (duración y dosis) y las características del paciente (por ej., el índice de tejido graso del paciente).

H. ABUSO, DEPENDENCIA Y ADICCIÓN

El uso de cannabis es percibido por muchos como no peligroso, no adictivo y menos perjudicial que el consumo de alcohol y tabaco, ambas sustancias legales en la mayoría de los países. Sin embargo así como el alcohol es una droga legal cuyo consumo excesivo es perjudicial, el consumo de cannabis puede generar adicción y el riesgo de pasar luego al consumo de drogas más duras. Cuando se usa cannabis, no siempre es claro u obvio para el consumidor cuándo se tiene el control y cuando comienza la adicción. A veces, familiares y amigos identifican la adicción del usuario, el cual tiende a minimizarla y/o tiene dificultades para superarla solo. La adicción es un comportamiento obsesivo muy difícil de superar sin asistencia profesional.

En EEUU, Canadá y Australia, la adicción al cannabis es una de las adicciones más frecuentes, después del tabaco y el alcohol. En estos países los estudios muestran que 1 de cada 9 usuarios desarrollará dependencia al cannabis, especialmente entre aquellos que comenzaron a usarlo durante la adolescencia.

Definiciones y Diferencias

La **tolerancia** es un mecanismo de compensación, ante el consumo de una sustancia en grandes cantidades, que altera el equilibrio del organismo, ya que el cerebro tiende a bloquear los efectos de dicha sustancia. Este mecanismo se presenta en los consumidores crónicos de THC que requieren dosis cada vez más elevadas del cannabinoide para lograr el mismo efecto terapéutico. El CBD no parece generar el mismo problema.

El **abuso** es un patrón de uso recurrente de una sustancia psicoactiva que causa daño a la salud, tanto física como mental, a pesar de la conciencia del usuario del daño que genera.

La **dependencia** aparece cuando se crea un patrón habitual de consumo de una sustancia para evitar la abstinencia a dicha sustancia. Los síntomas de abstinencia pueden ser físicos o psicológicos (Tabla N° 9).

Abstinencia Física	Abstinencia Psicológica
Insomnio	Ansiedad
Cefaléa	Depresión
Estimulación o supresión del apetito	Irritabilidad
Dolor de estómago	Agresión

Tabla N° 9. Signos y síntomas de abstinencia física y psicológica por cannabis medicinal

La dependencia física aparece porque el organismo se adapta a una determinada sustancia, mientras que la dependencia psicológica son todas las situaciones que afronta una persona haciendo uso de la sustancia adictiva. La dependencia física difiere en duración e intensidad en función de la droga y luego de un tiempo determinado la sintomatología se resuelve. En cambio, la dependencia psicológica suele perdurar en el tiempo. El proceso terapéutico de la dependencia se centra en paliar la sintomatología producida por la interrupción del consumo de la sustancia (síndrome de abstinencia) y aportar herramientas para poder manejar y afrontar con éxito la deshabitación o dependencia psicológica.

La adicción a una sustancia es una enfermedad cerebral crónica debida a cambios neuroplásticos a nivel cerebral, algunos reversibles y otros irreversibles, como resultado del consumo de dicha sustancia. La adicción es una patología que se caracteriza por la recurrencia del consumo de una sustancia y un comportamiento obsesivo compulsivo en la búsqueda de las sustancias psicoactivas para consumirlas a pesar de las consecuencias adversas derivadas. En una adicción existe dependencia física que incluye síntomas de abstinencia en ausencia del consumo de la droga.

Las adicciones a sustancias psicoactivas provienen de una combinación de factores inherentes, bioquímicos y genéticos, que aumentan la vulnerabilidad de una persona a la adicción. También aportan, como elementos causales, factores psicosociales y del comportamiento individual. En consecuencia la falta de habilidades de afrontamiento y/o la carencia de una regulación emocional equilibrada asociados con eventos estresantes de la vida, lleva al uso de sustancias como un medio alternativo de afrontamiento. El refuerzo positivo, con una disminución de la angustia, causado por el consumo de una sustancia da como resultado su uso prolongado y un proceso de adicción. En muchos casos, la adicción proviene de una automedicación, que se define como el uso de una sustancia para aliviar las condiciones emocionales, como son la sensación de no pertenencia, el aburrimiento, la ansiedad y la depresión; en consecuencia, la droga se convierte en un medio para hacer frente a las dificultades cotidianas en el trabajo, la faceta social o las relaciones afectivas.

Diagnóstico de adicción

Durante la terapia con cannabis medicinal es responsabilidad del médico prevenir y advertir una adicción por parte del paciente en tratamiento. El profesional médico debe interrogar, hacer un seguimiento más cercano del paciente y, si es necesario, derivarlo a un equipo especialista para continuar el tratamiento de la adicción.

Según la OMS, la adicción se diagnostica cuando existen al menos 3 de los siguientes 6 criterios:

01. Un deseo intenso o compulsivo de consumir la sustancia a la cual es adicta.
02. Dificultad para controlar la cantidad y el tiempo de uso de esa sustancia.
03. Aparición de síntomas de abstinencia física al no usar la sustancia adictiva.
04. Desarrollo de una tolerancia a la sustancia.
05. El uso de la sustancia adictiva altera aspectos significativos de la vida social, laboral, escolar y familiar.
06. La dependencia adictiva continúa a pesar de que el usuario conoce el daño que produce el consumo.

Como prevención es importante identificar el riesgo de abuso de sustancias o adicción. Para ello el médico tratante puede realizar el siguiente cuestionario:

- a. ¿Alguna vez sufrió una adicción y recibió tratamiento? Si ocurrió, la terapia cannábica está contraindicada.
- b. Toma medicamentos recetados con potencial adictivo como: benzodiacepinas, ritalina u otros? Si es así, debe ser controlado con mayor atención, intentar disminuir estos medicamentos y examinar la eficiencia terapéutica del producto cannábico.
- c. Historial de consumo de alcohol o tabaquismo. En estos casos el paciente requiere un seguimiento cercano.
- d. Antecedentes familiares de abuso de sustancias y/o trastornos mentales. En estos casos el paciente requiere un seguimiento cercano.
- e. En todo momento, sopesar la eficacia del cannabis contra el potencial desarrollo de dependencia mental y física y/o efectos secundarios. Por ejemplo: un paciente que padece cáncer metastásico con una expectativa de vida menor a 3 meses será tratado de manera diferente a un paciente que sufre dolor lumbar de etiología benigna. En el primer caso se prioriza el confort y alivio sintomático, en el segundo caso se planea un tratamiento a largo plazo de tiempo.

En su evolución los pacientes deben ser interrogados, de manera rutinaria y repetida, con preguntas dirigidas a identificar el riesgo de abuso o adicción y la gravedad del caso utilizando el cuestionario SOAPP (Tabla N°10). Un puntaje más bajo que 7 indica un riesgo bajo. Un puntaje superior a 7 indica un riesgo alto. Si el riesgo es alto o hay una impresión de que el paciente no cumple con las instrucciones médicas o hay una alta tolerancia al tratamiento (manifestada por repetidas solicitudes de aumento de dosis), se debe consultar al equipo especialista en adicciones (Hospital Neuropsiquiátrico de la provincia de Jujuy).

Tabla N° 10. Cuestionario
SOAPP (Screener and Opioid
Assessment for Patients with
Pain)

Cuestionario SOAPP	Nunca (P.0)	Raras Veces (P.1)	Algunas Veces (P.2)	Frecuente (P.3)	Muy Frecuente (P.4)
¿Con qué frecuencia tiene cambios de humor?					
¿Con qué frecuencia fuma un cigarrillo dentro de una hora después de despertarse?					
¿Con qué frecuencia alguno de los miembros de su familia, incluidos padres y abuelos, ha tenido problemas con el alcohol o las drogas?					
¿Con qué frecuencia alguno de sus amigos cercanos ha tenido problemas con el alcohol o las drogas?					
¿Con qué frecuencia otros le han sugerido que tiene un problema de drogas o alcohol?					
¿Con qué frecuencia ha asistido a una reunión de AA (alcohólicos anónimos)?					
¿Con qué frecuencia ha tomado medicamentos que no sean de la forma en que se los recetaron?					
¿Con qué frecuencia lo han tratado por un problema de alcohol o drogas?					
¿Con qué frecuencia se han perdido o robado sus medicamentos?					
¿Con qué frecuencia han expresado otras personas su preocupación por el uso de medicamentos?					
¿Con qué frecuencia ha sentido ansias de consumir su medicación?					
¿Con qué frecuencia le han pedido que realice un análisis de orina por el abuso de sustancias?					
¿Con qué frecuencia ha usado drogas ilegales (por ej., cocaína, etc.) en los últimos cinco años?					
¿Con qué frecuencia, en su vida, ha tenido problemas legales o ha sido arrestado?					

Referencias
P.= Puntaje

Abordaje del especialista para el paciente con riesgo o diagnóstico de abuso/dependencia

El equipo de psiquiatría valorará una intervención del caso problemático, lo cual constituye el comienzo de la etapa de recuperación de la dependencia y/o abuso de la sustancia. En esta etapa se combinan entrevistas de motivación y/o intervenciones breves para ayudar al paciente a tomar conciencia de su enfermedad y realizar acciones para reducir mayores dificultades futuras. En las entrevistas de motivación, los médicos examinan los hábitos de consumo, se explican los peligros de las adicciones y se alienta a los pacientes a asumir la responsabilidad del cambio de los hábitos de consumo inadecuado, se aconseja y se ofrece una gama de opciones terapéutica, manteniendo una actitud empática y promoviendo el auto cuidado del paciente. Las intervenciones breves son más amplias y se basan en una variedad de herramientas para instruir al paciente sobre las características normales de consumo, enfatizando los peligros del consumo excesivo, ofreciendo formas de reducir o dejar el consumo, ayudando a identificar y evitar las condiciones en las que existe una fuerte probabilidad de consumo excesivo.

Los dos enfoques están destinados a mejorar la motivación del paciente para realizar cambios y alterar su percepción sobre su propia condición y la importancia de un cambio, verificar las objeciones al cambio por parte de los pacientes y tomar las medidas necesarias para que los pacientes estén preparados para seguir adelante.

Referencia y contacto para el equipo de salud

Esta guía fue elaborada por el grupo de trabajo de cannabis medicinal de la provincia de Jujuy y cuenta con los aportes de las siguientes instituciones.:

Ante cualquier duda, por favor contactarse con los siguientes referentes del Programa Terapéutico Especial:

- **CANNAVA S E.** Área de Investigación de Desarrollo Clínico. Dirección: La Caridad 320 Barrio Chijra. Código postal Y4600. San Salvador de Jujuy. Jujuy. Argentina. Teléfono sede central: +54 0388 4312903, +54 0388 4314361. E mail: info@cannava.com.ar
- **Ministerio de Salud de la Provincia de Jujuy.** Dirección: Av. Italia N° 4600. Código postal Y4600. San Salvador de Jujuy. Jujuy. Argentina. Central telefónica: +54 0388 4245500.
- **Instituto de Seguros de Jujuy.** Dirección: Alvear N° 745. Código postal Y4600. San Salvador de Jujuy. Jujuy. Argentina. Comunicación telefónica, call center Casa Central: 0810 777 72583.
- **Colegio Médico de Jujuy.** Dirección: San Martín 1118. Código postal Y4600. San Salvador de Jujuy. Jujuy. Argentina. Teléfono +54 0388 4233170. E mail: comunicacion@cmj.org.ar
- **Colegio Farmacéutico de Jujuy.** Dirección: Gral. Alvear N° 1212. Código postal Y4600. San Salvador de Jujuy. Jujuy. Argentina. Comunicación telefónica, +54 0388 4221784.
- **Consejo de Farmacéuticos de Jujuy.** Dirección: Argañaraz 149, piso 1, departamento 1E. Teléfono +54 0388 4832637. Email: consejodefarmaceuticosjujuy@gmail.com.
- **Jujuy Cannabis Medicinal.** Teléfono +549 388 5845681, +549 0388 4037068. Email: cannabismedicinaljujuy@gmail.com. Facebook: cannabis medicinal jujuy. Instagram: cannabismedicinaljujuy

Bibliografía

01. Rojas Jara C, Polanco Carrasco R, Cisterna A, y col. *Terapia psicológica* 2019; 37(2): 166–180.
02. *Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking*. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Publications Office of the European Union. Luxembourg. Diciembre 2018.
03. *Cannabis: evidencia científica de uso medicinal, regulación y políticas públicas, 2do informe*. Área de investigación y estudios clínicos, Fundación Daya. Chile. Marzo 2017.
04. *Ley 27.350 - Uso Medicinal de la Planta de Cannabis*; 2017. Disponible en: <http://www.saij.gob.ar/27350-nacional-ley-uso-medicinal-plantacannabis-lns0006302-20>
05. *Reglamentación de Ley 27.350 - Uso Medicinal de la Planta de Cannabis*; 2018. Disponible en: <http://www.saij.gob.ar/738-nacional-reglamentacion-ley27350-sobre-investigacion-medica-cientifica-uso-medicinal-planta-cannabis-sus-derivados-dn20170000738-2017-09-21/123456789-0abc-837-0000-7102soterced?q=%28n\{u}me-ro-norma%3A738%20AND%20fecha%3A2017%29%20>
06. ANMAT. “Informe ultrarrápido de evaluación de tecnologías sanitaria. Uso terapéutico de los cannabinoides”. Código interno: IURETS005_20160602_ANMAT
07. *Registro de Cannabis de Quebec*; 2018. Disponible en la web: <https://registrecannabisquebec.com/en>
08. *Fórmulas Magistrales. Guía para el personal de la salud*. Avicanna. Ed. 1. Diciembre 2020.
09. MacCalluma C, Russo E. *Practical considerations in medical cannabis administration and dosing*. *EJIM* 2018; 49: 12-19.
10. Landschaft Y, Albo B, Mechoulam R, y col. *Israeli Medical Cannabis- Good Clinical Practices*. Israel: Ed. 1.1. Enero 2017.
11. Health Canada. *Information for Health Care Professional – Cannabis and The Cannabinoids*. Obtenido de la web de “Health Canada”: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/-drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinooids.html>. October 2018.
12. Moreau M, Ibeh U and Ngwa W. *Flavonoid derivative of cannabis demonstrates therapeutic potential in preclinical models of metastatic pancreatic cancer*. *See Front Oncol* 2020; 10: 1434.
13. Russo EB. *The pharmacological history of Cannabis*. In: Pertwee R, editor. *Handbook of cannabinoids*. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press. 2014; 23–43.
14. Russo EB. *History of cannabis and its preparations in saga, science and sobriquet*. *Chem Biodivers* 2007; 4: 2624–48.
15. Pacher P, Batáís S, Cuños G. *The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy*. *Pharmacol Rev* 2006; 58:389–462.
16. Evanoff AB, Quan T, Dufault C, Awad M, Bierut LJ. *Physicians-in-training are not prepared to*

17. Frieden TR. Evidence for health decision making - beyond randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2017; 377: 465–75.
18. Upton R, Craker L, ElSohly M, Romm A, Russo E, Sexton M. Cannabis inflorescence: Cannabis spp.: standards of identity, analysis and quality control. *American Herbal Pharmacopoeia*: Scotts Valley, CA, USA; 2013.
19. Russo EB. Current therapeutic cannabis controversies and clinical trial design issues. *Front Pharmacol* 2016; 7: 309.
20. Russo EB, Marcu J. Cannabis pharmacology: the usual suspects and a few promising leads. *Adv Pharmacol* 2017; 80: 71–138.
21. Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci* 1998; 21: 521–8.
22. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly ME, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 4790–805.
23. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol* 2011; 163: 1344–64.
24. Lewis MA, Russo EB, Smith KM. Pharmacological foundations of Cannabis chemovars: no “strain”, no gain. *Planta Med* 2017. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-122240>. [en PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Russo+Lewis+chemovars>].
25. Potter DJ, Clark P, Brown MB. Potency of delta 9-THC and other cannabinoids in cannabis in England in 2005: implications for psychoactivity and pharmacology. *J Forensic Sci* 2008; 53: 90–4.
26. Mehmedic Z, Chandra S, Slade D, Denham H, Foster S, Patel AS, et al. Potency trends of delta (9) THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008. *J Forensic Sci* 2010; 55 (5): 1209–17.
27. Verhoeckx KC, Korthout HA, van Meeteren-Kreikamp AP, Ehlert KA, Wang M, van der Greef J, et al. Unheated Cannabis sativa extracts and its major compound THCAcid have potential immuno-modulating properties not mediated by CB1 and CB2 receptor coupled pathways. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 656–65.
28. Rock EM, Sticht MA, Parker LA. Effects of phytocannabinoids on nausea and vomiting. In: Pertwee RG, editor. *Handbook of cannabis*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2014: 435–54.
29. Nadal X, Del Rio C, Casano S, Palomares B, Ferreira-Vera C, Navarrete C, et al. Tetrahydrocannabinolic acid is a potent PPARgamma agonist with neuroprotective activity. *Br J Pharmacol* 2017; 174(23): 4263–76.
30. Sulak D, Saneto R, Goldstein B. The current status of artisanal Cannabis for the treatment of epilepsy in the United States. *Epilepsy Behav* 2017; 70: 328–33.
31. Bolognini D, Rock EM, Cluny NL, Cascio MG, Limebeer CL, Duncan M, et al. Cannabidiolic acid prevents vomiting in Suncus murinus and nausea-induced behaviour in rats by enhancing 5-HT1A receptor activation. *Br J Pharmacol* 2013; 168: 1456–70.

32. Rock EM, Limebeer CL, Petrie GN, Williams LA, Mechoulam R, Parker LA. Effect of prior foot shock stress and Delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiolic acid, and cannabidiol on anxiety-like responding in the light-dark emergence test in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2017; 234: 2207–17.
33. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers* 2007; 4: 1770–804.
34. Russo EB, Hohmann AG. Role of cannabinoids in pain management. In: Deer T, Gordin V, editors. *Comprehensive treatment of chronic pain by medical, interventional and behavioral approaches*. New York: Springer; 2013: 181–97.
35. Tashkin DP. Effects of marijuana smoking on the lung. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10: 239–47.
36. Abrams DI, Vizoso HP, Shade SB, Jay C, Kelly ME, Benowitz NL. Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 572–8.
37. Bloor RN, Wang TS, Spanel P, Smith D. Ammonia release from heated 'street' cannabis leaf and its potential toxic effects on cannabis users. *Addiction* 2008; 103: 1671–7.
38. Earleywine M, Smucker Barnwell S. Decreased respiratory symptoms in cannabis users who vaporize. *Harm Reduct J* 2007; 4: 11.
39. Loflin M, Earleywine MA. New method of cannabis ingestion: the dangers of dabs? *Addict Behav* 2014; 39: 1430–3.
40. National Academies of Sciences Engineering and Medicine (U.S.). Committee on the health effects of marijuana: an evidence review and research agenda. *The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research*. Washington, DC: the National Academies Press; 2017. p. 1. (online resource, xviii, 468 pages).
41. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376: 2011–2020.
42. Tablas uso cannabinoides anmat: http://www.anmat.gov.ar/ets/Cannabinoides_Anexo_II.pdf



cannava
SOCIEDAD DEL ESTADO



Gobierno de JUJUY
Ministerio de Salud



Instituto
de Seguros
de Jujuy



COLEGIO
MÉDICO
DE JUJUY



COLFARJUY
Colegio Farmacéutico de Jujuy



CONSEJO DE FARMACÉUTICOS
DE JUJUY



CANNABIX
MEDICAL
JUJUY