



FARMACOVIGILANCIA ACTIVA Y CARACTERIZACIÓN DE UNA POBLACIÓN DE URUGUAYOS USUARIOS DE DERIVADOS DE CANNABIS MEDICINAL, 2018

Trabajo elaborado en el marco de la carrera Doctor en Medicina, en la materia Metodología II, 2018

Bres. Maite Areosa, Mariana Argañaraz, Nathaly Garrone, Camila Jeldres, Andrea Legelen, Bruno Pose. Dres. Gustavo Tamosiunas, Noelia Speranza, Florencia Galarraga, Br. Agustina De Santis

RESUMEN

Introducción y objetivos: Hace cientos de años el cannabis se utiliza con diferentes propósitos, entre ellos el medicinal. No es hasta hace unos años, que éste tema cobra relevancia en la comunidad médica y científica, por la aparición en el mercado de derivados de cannabis medicinal (DCM). El objetivo de esta investigación es caracterizar a una población que utiliza DCM, estimar la efectividad para la principal indicación de uso y determinar los principales efectos adversos.

Metodología: Se realizaron entrevistas con usuarios en tratamiento con DCM, aplicando una ficha estandarizada, previo consentimiento informado. Se utilizaron treinta y un variables cualitativas y tres cuantitativas; los datos obtenidos son presentados en tablas y gráficos, analizados mediante Excel®.

Resultados: Se entrevistó a 66 pacientes, la media de edad para los entrevistados fue de 69 años, con una media de tratamiento de 4,27 meses. 46 pacientes eran de sexo femenino. La prescripción más frecuente de DCM fue dolor por artrosis. El DCM más indicado fue el M 1661 seguido por el Epifractan®. Bajo el tratamiento con DCM, utilizando la escala numérica de valoración del dolor, este disminuyó de intensidad, de una media de 8,34 pretratamiento, a una media de 5.48 post tratamiento. Se analizaron 16 efectos adversos de los DCM, siendo el más frecuente la sequedad de boca. El M1661 fue el DCM que más produjo el mismo. 17 pacientes no presentaron ningún efecto adverso.

Conclusiones: De este estudio se desprende, que la población que utiliza DCM, es predominantemente de adultos mayores, de sexo femenino, con un nivel educativo alto. La indicación más frecuente fue el dolor por artrosis, observándose que los DCM mejoran este síntoma, tanto en monoterapia como en tratamiento concomitante con fármacos tradicionales. El efecto adverso predominante fue la sequedad bucal, en 28 pacientes. 17 pacientes no presentaron ningún efecto adverso.

Palabras clave: "derivados de cannabis medicinal", "efectos adversos", "dolor", "artrosis".

MARCO TEÓRICO

Sistema endocannabinoide.

Es un sistema de señalización endógeno, el cual se comenzó a estudiar luego de que en 1988 se descubriera un receptor para éste, en el cerebro de ratas. Presenta una función neuromoduladora, es decir, que regula la neurotransmisión en diversas regiones del Sistema Nervioso Central (SNC). Es por esta razón que cumple un rol en variadas funciones en el organismo, entre las que se destacan aprendizaje y memoria, nocicepción y regulación de las emociones. Dada su función neuromoduladora se plantea que podrían tener un rol en el tratamiento de patologías que afectan al sistema nervioso. (1)

A su vez, participa en procesos de la esfera cardiovascular, inmunológica, digestiva, entre otros. (2)

Este sistema, se compone de receptores de tipo cannabinoides, de cannabinoides endógenos (endocannabinoides) y de enzimas responsables de la síntesis y degradación de los endocannabinoides. (3)

Estos últimos, son estructuras derivadas de ácidos grasos poliinsaturados, siendo los principales la etanolamida del ácido araquidónico (anandamida) y el 2-araquidonil glicerol. (4) (5)

Receptores endocannabinoides.

Los cannabinoides endógenos ejercen sus funciones a través de dos receptores CB1 y CB2 (receptores de 7 segmentos transmembrana acoplados a proteína G), aunque no todos sus efectos se explican por estos receptores.

El receptor de cannabinoides más abundante es el CB1 y se encuentra sobre todo en el SNC, en regiones tales como los ganglios basales, cerebelo, hipocampo, hipotálamo (área preóptica, hipotálamo lateral y núcleos paraventricular y ventromedial). Todas ellas están implicadas fundamentalmente en funciones cognitivas, de memoria, ansiedad, dolor, percepción visceral, coordinación motora y funciones endocrinas. (3)

Estos receptores también se encuentran en menor medida en el Sistema Nervioso Periférico (SNP) y en regiones como la retina, testículos, corazón, vejiga, útero, ovarios, próstata, esperma, amígdalas, timo, bazo y médula ósea. (4)

La distribución de los receptores CB2 es significativamente distinta a la de los CB1. Éstos se localizan en bazo, amígdalas, médula ósea y distintas células del sistema inmune. Esta localización característica de los receptores CB2 explica las propiedades inmunosupresoras de los cannabinoides. (5)

Se destaca que esta distribución de los receptores tiene una importante relación con los efectos farmacológicos que producen los cannabinoides. (4)

Una vez que los cannabinoides se unen a los receptores, éstos se activan e inhiben la adenilato ciclasa, por lo que disminuye el AMPc intracelular. Esto afecta la fosforilación de proteínas quinasas dependientes de AMPc, causando determinados efectos biológicos.

Al mismo tiempo, la unión de los cannabinoides a sus receptores ocasiona la activación de la fosfolipasa A2 por vía de las MAP quinasas, lo que genera síntesis de ácido araquidónico precursor de eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos). Estos últimos se relacionan con algunos de los efectos psicológicos y cardiovasculares del cannabis.

Perfil farmacológico de los derivados de cannabis medicinal.

El cannabis es una planta de ciclo anual, extremadamente resistente, adaptable, y dioica, es decir que tiene especímenes femeninos y masculinos. (6)

Existen tres especies de plantas de cannabis: la Cannabis sativa, Cannabis índica y Cannabis ruderalis con diferentes concentraciones de sustancias psicoactivas. (7)

Las hojas de la planta de cannabis contienen alrededor de 489 compuestos diferentes. A éstos se los llama de forma genérica fitocannabinoides, y se han estudiado desde el punto de vista farmacológico principalmente el $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol ($\Delta 9$ -THC) (el cannabinoide más abundante de la planta y farmacológicamente más activo a nivel del sistema nervioso central que el resto de los componentes), el cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN). (7) (8)

El $\Delta 9$ -THC es un agonista parcial de los receptores CB1 y CB2, pero actúa también en otros receptores. Su acción en el primero explica los efectos psicoactivos del cannabis, el cual se piensa es mediado por una supresión de la liberación de glutamato y GABA. El $\Delta 9$ -THC es el cannabinoide de mayor potencia psicoactiva.

El CBD carece de efectos psicoactivos, por poseer baja afinidad por los receptores mencionados, pero interactúa con una variedad de canales iónicos, enzimas y otros receptores que se piensa son los responsables del potencial analgésico, antiepiléptico, antiemético, antiinflamatorio y ansiolítico.

Se ha propuesto que el CBD atenúa algunas de las alteraciones psicológicas inducidas por altas dosis de $\Delta 9$ -THC como ansiedad y pánico. Su potencial analgésico y antiinflamatorio está mediado por la inhibición de la ciclooxigenasa y lipoxigenasa, y en estudios con animales se ha demostrado que su potencia es cientos de veces mayor que el de ácido acetil salicílico. (7) A su vez, posee una acción neuroprotectora actuando como antioxidante frente a efectos oxidativos producidos en las neuronas por la liberación de glutamato.

El CBN posee propiedades psicoactivas en menor entidad que el $\Delta 9$ -THC (relación CBN: $\Delta 9$ -THC de 1:10), debido a que presenta mayor afinidad por el receptor CB2 que por CB1.

Existen distintas vías de administración del cannabis: vía inhalatoria (tanto fumada como vaporizada), vía oral, vía oral-mucosa y vía tópica. (9)

La cantidad de $\Delta 9$ -THC absorbida depende de la vía de administración. Por vía inhalatoria fumada la absorción es rápida, por lo que genera efectos en minutos, alcanza niveles más altos de concentración en sangre, y tiene una duración más corta del efecto en comparación con la vía oral.

La cantidad absorbida de $\Delta 9$ -THC varía entre 10 y 20%, dependiendo de la profundidad con la que se inhale. (4)

El CBD y el CBN poseen una biodisponibilidad de 40% por vía inhalatoria y generan efectos completos antes de la media hora del consumo. (4)

Por vía oral, la absorción de $\Delta 9$ -THC es lenta, irregular y variable entre individuos. Los efectos pueden demorar horas en presentarse (de 0,5 a 3 horas luego de la ingesta) y durar de 2 a 6 horas.

La biodisponibilidad varía entre 5-10% porque es destruido parcialmente por el jugo gástrico y metabolizado por efecto del primer paso hepático por hidroxilación y oxidación microsomal por la citocromo P450, sobre todo su unidad CYP2C9. (2) En menor grado, el intestino y el pulmón pueden participar en su metabolización. (4)

Por vía tópica los cannabinoides son altamente hidrofóbicos, siendo el transporte a través de la capa acuosa de la piel el paso limitante del proceso de difusión. El CBN y CBD son diez veces más permeables que el $\Delta 9$ -THC.

En la sangre, el $\Delta 9$ -THC se une 97% a proteínas plasmáticas, principalmente a lipoproteínas de baja densidad (LDL). Éste tiene un gran volumen de distribución, es depositado principalmente en el tejido adiposo y órganos altamente perfundidos como el cerebro, hígado, pulmones y corazón. El $\Delta 9$ -THC acumulado en el tejido adiposo, se libera lentamente a la sangre, por lo que su eliminación completa puede tardar hasta 30 días y desde ese tejido va actuando en el SNC. Este patrón explica la ausencia del síndrome de abstinencia. (4)

La mayor parte del metabolismo de los cannabinoides ocurre en el hígado, siendo los primeros metabolitos el 11-hidroxi $\Delta 9$ -THC (activo, con mayor o igual potencia que el $\Delta 9$ -THC y semivida de 15-18 horas) y el 11-nor-9-carboxi- $\Delta 9$ -THC (inactivo). Como es esperado, en la administración oral hay una mayor

metabolización a 11-hidroxi Δ 9-THC, igualando su concentración en plasma a la de Δ 9-THC. El propio Δ 9-THC y algunos de sus metabolitos activos, son sometidos a recirculación enterohepática, lo cual alarga la duración de su efecto. (4) La eliminación del Δ 9-THC y sus metabolitos ocurre por las heces (65%), las cuales llegan a través de la vía biliar, y secundariamente por la orina (20%). También se elimina por sudor, saliva y cabello. (4)

La vida media del Δ 9-THC es de 56 horas en consumidores ocasionales y 28 horas en consumidores crónicos. (4) Existe escasa relación entre las concentraciones plasmáticas de Δ 9-THC y los efectos neuropsicológicos: presenta un patrón de farmacocinética multicompartmental; y una fase de distribución en caída rápida de las concentraciones plasmáticas.

Indicaciones clínicas de los derivados de cannabis medicinal.

Múltiples estudios demuestran el rol de los DCM en la terapéutica de diversas entidades patológicas. Es por ello que dentro de sus indicaciones se encuentra su uso como antiemético, analgésico, antiepiléptico, así como su empleo en el tratamiento del glaucoma, la anorexia, la espasticidad y algunas enfermedades autoinmunes (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y artritis reumatoidea). (2) Parte de estas indicaciones explican su utilidad en el alivio de síntomas que se encuentran de forma frecuente en pacientes bajo cuidados paliativos.

En lo que refiere a su acción terapéutica sobre las náuseas y vómitos post tratamiento con quimioterapia o radioterapia, se ha postulado que los receptores CB1 y CB2 están presentes en las vías reflejas eméticas, haciendo de éstas dianas para el tratamiento de estos síntomas. (10)

En una revisión sistemática con metaanálisis, se demostró mayor eficacia de los cannabinoides comparado con fármacos convencionales y placebo en su efecto antiemético, en lo que se refiere a la frecuencia de los vómitos y la severidad de las náuseas. De todas formas, la eficacia es mayor si se combinan con otros antieméticos, en lugar de emplearse solos. (10)

Respecto al uso de DCM en el tratamiento de la anorexia y caquexia, aún no hay resultados definitivos. Se ha visto que aumentan el apetito en su uso a corto plazo, aunque aún no se conozca el mecanismo exacto, pero tienen un efecto opuesto en su uso crónico o su empleo a dosis elevadas.

Su indicación se basa en que existe escasa disponibilidad de otros fármacos para el tratamiento de la anorexia y caquexia. (11)

La eficacia de los DCM para el tratamiento del dolor se ha estudiado en diversos ensayos clínicos aleatorizados y se ha demostrado la eficacia y seguridad para dolores viscerales, neuropáticos y postoperatorios. Sin embargo, la mayoría de estos ensayos fueron a corto plazo. (12)(13)

El CBD se utiliza en el tratamiento del dolor crónico, dado su potente efecto analgésico, su alta seguridad y sus escasos efectos adversos, a pesar de presentar un techo analgésico. (14)(15)

En cuanto al uso de DCM en la epilepsia, su principal indicación es en epilepsias refractarias dadas las propiedades anticonvulsivantes del CBD y Δ 9-THC, si bien la evidencia en ensayos clínicos controlados aún es escasa. A su vez, el CBD tiene efectos sinérgicos y aditivos con otros fármacos antiepilépticos. (16) (17)

El empleo de DCM en algunas enfermedades autoinmunes, se basa en el hecho de que existen receptores cannabinoides en las células inmunes. Los cannabinoides modulan la proliferación de los linfocitos T y regulan en menos la expresión de los linfocitos B y la producción de anticuerpos por parte de éstos, contribuyendo a la mejoría de estas enfermedades como lupus eritematoso sistémico, psoriasis y artritis reumatoidea (18)

La espasticidad puede ser causada por la esclerosis múltiple, enfermedades neurodegenerativas (como Parkinson y Alzheimer), accidentes cerebrovasculares, parálisis cerebral, traumatismo encefalocraneano y otras. Debido a que los receptores endocannabinoides se expresan en gran cuantía en el SNC, los cannabinoides al actuar sobre ellos, podrían ser un tratamiento efectivo en la reducción de la espasticidad que causan estas patologías. (19)(20)

A pesar de todos estos usos clínicos, la mayoría de ellos se mantienen como indicaciones “off label” o fuera de prospecto e incluso “unlicensed” o sin registro para la comercialización.

Cada país regula de forma individual las indicaciones aceptadas para el uso de DCM. Australia, por ejemplo, tiene las siguientes indicaciones médicas: epilepsia en adultos y niños, náuseas y vómitos inducidos por el tratamiento quimioterápico, esclerosis múltiple, dolor crónico y en el ámbito de los cuidados paliativos. (21)

Efectos adversos.

Un efecto adverso es una respuesta nociva no intencionada a un medicamento, que acontece a las dosis que se utilizan normalmente para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento o la modificación de una función biológica. (22)

Los efectos adversos se clasifican según su gravedad en: leves, moderados, graves y letales. Los leves son reacciones menores que generan síntomas y signos que se toleran fácilmente y no requieren hospitalización, cambio en el tratamiento ni antídoto. Los moderados generan síntomas y signos que afectan la actividad diaria del paciente, requieren hospitalización o atención urgente. Necesitan un cambio en la terapia, aunque no necesariamente se debe suspender el medicamento causante de la reacción. Los graves son aquellos que incapacitan al paciente para realizar actividades de la vida diaria, amenazan su vida y causan o prolongan su hospitalización. Es necesaria la suspensión del fármaco causante y emplear un tratamiento que contrarreste la reacción adversa. Los letales son los que favorecen de forma directa o indirecta la muerte del paciente. (22)

Los efectos adversos más frecuentemente reportados en una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados sobre DCM son: sedación, mareos, boca seca, náuseas y disturbios en la concentración. Otros efectos fueron: pobre coordinación, ataxia, cefalea, pensamiento paranoico, agitación, disociación, disforia y euforia. En general, fueron bien tolerados y transitorios, leves a moderados y no condujeron a abandonar el estudio. Esto es una gran diferencia con respecto a los estudios que evalúan opioides, donde el grado de abandono es 33% aproximadamente. (23)

En otra revisión sistemática se encontró que la incidencia de efectos adversos sobre el aparato digestivo fueron: diarrea, constipación y mareos. (24)

Sobre el aparato cardiovascular, los derivados de cannabis medicinal causan taquicardia e hipotensión postural, resultado de una actividad aumentada del sistema nervioso simpático. (25)

Contexto histórico nacional.

Si bien el principal uso a nivel mundial y nacional del cannabis es recreacional, vinculado a sus efectos psicoactivos, hace más de veinte años que se conocen las propiedades medicinales de la planta de cannabis.

En Uruguay el 10 de diciembre de 2013 se aprobó la ley 19.172 que regula la producción, comercialización, tenencia y usos de la planta de cannabis con fines recreativos. (26)

Posteriormente, en diciembre del año 2017 se registró en el país el primer fármaco derivado de cannabis, comercializado bajo el nombre Epifractán®, cuyo principio activo es cannabidiol (al 2%). (27) En 2018 se registró la presentación al 5% y la presentación tópica CannabiPiel®

Ninguno de estos medicamentos forma parte del Formulario Terapéutico de Medicamentos del MSP (FTM) Uruguay fue el primer país de América Latina en legalizar el uso recreativo del cannabis y en registrar para el uso medicinal un medicamento derivado de cannabis. Es fundamental poder contar con información local que caracterice las formas de uso medicinal, su efectividad y efectos adversos.

OBJETIVOS

General:

Evaluar la efectividad y seguridad de derivados del cannabis medicinal en una población de uruguayos, en 2018.

Específicos:

Analizar las características demográficas de la población estudiada.

Describir las indicaciones de uso de los derivados de cannabis medicinal.

Describir los diferentes derivados del cannabis medicinal que se utilizan, formas de acceso y prescriptor.

Indagar sobre las expectativas de los pacientes en cuanto a la efectividad.

Estimar la efectividad de los derivados del cannabis medicinal para la principal indicación de uso.

Evaluar cuáles son los principales efectos adversos y su frecuencia.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de tipo descriptivo y transversal, ya que el objetivo es caracterizar a la población e indagar sobre los efectos adversos más frecuentes, para lo cual no se necesita ninguna intervención Terapéutica. Se analizaron y presentaron los resultados sin un grupo control, por lo que se define como descriptivo. Se trata de un estudio transversal, ya que se realizó una única instancia de recolección de datos por paciente.

Se analizaron treinta y un variables cualitativas y tres variables cuantitativas, las mismas se definieron de la siguiente forma:

Edad: años transcurridos desde el nacimiento hasta la fecha de la obtención de los datos.

Variable cuantitativa continua medida en escala de razón.

Sexo: masculino o femenino. Variable cualitativa en escala nominal.

Procedencia: departamento de residencia del individuo. Variable cualitativa en escala nominal.

Nivel educativo: primaria (incompleta/completa), secundaria (incompleta / completa), terciaria (incompleta / completa). Variable cualitativa en escala ordinal.

Patologías de base que motivan el tratamiento con derivados de cannabis medicinal: todas las patologías que motivan el tratamiento con derivados del cannabis medicinal. Cualitativa medida en escala nominal.

Indicación: síntoma principal que generan las patologías de base para indicar derivados de cannabis medicinal como medida para disminuir dicho síntoma. Variable cualitativa nominal.

Derivado de cannabis medicinal: Tipo de derivado cannabis medicinal. Variable cualitativa en escala nominal: Epifractan®, Charlotte's Web, Medifarm, M1661, M1337, M1771, aceite artesanal, otro.

Forma de acceso. Variable cualitativa en escala nominal: farmacia institucional, comunitaria, uso compasivo MSP, artesanal.

Persona que prescribe los derivados de cannabis medicinal: individuo que prescribe el fármaco. Variable cualitativa nominal: médico, familiar, el paciente, otros.

Duración del tratamiento: tiempo desde el inicio el tratamiento. Se cuantificara en meses.

Variable cualitativa ordinal.

Fármacos que utiliza: cualquier otro fármaco diferente a los derivados del cannabis medicinal que esté utilizando al momento de la encuesta. Cualitativa nominal.

Expectativa del tratamiento al inicio: ideas que presenta el paciente previo al inicio del tratamiento, sobre la eficacia y los efectos adversos de los derivados de cannabis medicinal, catalogado como baja, media o alta. Variable cualitativa en escala ordinal.

Expectativa actual del tratamiento: Ideas que presenta el paciente luego del inicio del tratamiento, sobre la eficacia y los efectos adversos de los derivados de cannabis medicinal, catalogado como baja, media o alta. Variable cualitativa en escala ordinal.

Efectos adversos: Respuesta nociva no intencionada a un medicamento, que acontece a las dosis que se utilizan normalmente para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento o la modificación de una función biológica. Se evaluarán 16 efectos adversos: somnolencia, mareos, letargia, euforia, desorientación, disminución de la memoria, disminución de la atención, alucinaciones, dificultad para manejar maquinaria, palpitaciones, hipotensión postural, diarrea, estreñimiento, aumento del apetito, disminución del apetito, sequedad de boca. Variable cualitativa nominal.

Efectividad: Grado en el que se obtiene el efecto pretendido en condiciones de la práctica clínica habitual. Medida con la escala numérica del dolor, utilizada en varios estudios clínicos que describen como significativo una reducción del dolor de 3 o más puntos. (28) Variable cuantitativa discreta.

Universo de estudio, selección y observación. Criterios de inclusión y exclusión.

La población de estudio fueron los usuarios de derivados de cannabis medicinal que concurren a consulta en una clínica privada que se dedica especialmente a la atención de pacientes usuarios de derivados de cannabis medicinal. Se contó con el aval por escrito para la concurrencia a su consulta.

Se excluyeron aquellos pacientes en tratamiento con derivados de cannabis medicinal de inicio menor a un mes. Procedimiento para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control y calidad de los datos.

Para obtener los datos se realizaron entrevistas a los pacientes usuarios de derivados de cannabis medicinal mediante una encuesta pre elaborada por los autores previa obtención de consentimiento informado. Con el fin de disminuir los sesgos de recolección de datos, se diseñó un documento común (instructivo) para homogeneizar la forma en que se realizaba la encuesta. Todos los usuarios que dieron su consentimiento fueron incluidos.

Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos:

Al inicio de la entrevista con los pacientes, se les informó que la participación en el estudio era voluntaria. La negativa a participar no comprometía en absoluto la atención que recibirían. Con respecto a los beneficios, con los resultados de este estudio se podrá conocer más sobre este grupo de fármacos, especialmente algunos de los beneficios terapéuticos observados y los efectos adversos más frecuentes y conocer mejor el patrón de prescripción local.

A todos los participantes se les explicitaron los objetivos de la investigación y las medidas para la preservación de la confidencialidad. Se dejó en claro que los datos proporcionados fueron incluidos en una ficha anónima que no incluye ningún dato personal. Sólo los investigadores tuvieron acceso a dichas fichas. La información obtenida fue exclusivamente utilizada para esta investigación. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas el 27/6/2018.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

Se incluyeron 66 pacientes que constituyen 92.4% de todos los pacientes que concurrieron a la clínica en el período de estudio y que cumplían los criterios de inclusión (71 pacientes). Las características basales de la muestra poblacional se presentan en la Tabla 1. La edad promedio de los pacientes encuestados fue de 69 ± 17 años. De dichos pacientes, hubo un predominio en frecuencia de más del doble del sexo femenino sobre el masculino.

En cuanto a la procedencia, se encontraron 5 veces más pacientes de Montevideo que del interior del país. En relación al nivel educativo, 45% de la población tenía educación terciaria completa, mientras que 28,8% no alcanzó a completar el nivel secundario. La duración media del tratamiento fue de 4.27 ± 4.77 meses.

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Edad (años)	Sexo (n=66)	Procedencia (n=66)	Nivel educativo (n=66)	Duración media del tratamiento (meses)
69.17 ± 16.77	Femenino 46	Montevideo 53	TC 30	4.27 ± 4.77
	Masculino 20	Interior 13	TI 8	
			SC 9	
			SI 11	
			PC 6	
			PI 2	

Referencias: TI (terciario incompleto), TC (terciario completo), SI (secundaria incompleta), SC (secundaria completa), PI (primaria incompleta), PC (primaria completa),

INDICACIONES DEL USO DE CANNABIS MEDICINAL.

Las indicaciones del uso de los derivados de cannabis medicinal se detallan en la Tabla 2. Se destaca que algunos pacientes utilizaban los derivados de cannabis medicinal para más de una indicación (3 pacientes). La principal indicación fue el dolor (45 pacientes), seguida por la enfermedad de Parkinson (7 pacientes).

Las diferentes etiologías del dolor se detallan en la Tabla 3. La etiología más frecuente fue la artrosis (27 pacientes), seguida por las patologías de columna (7 pacientes), las cuales incluyeron: hernia de disco, aplastamiento del canal raquídeo, escoliosis y ciatalgia.

Tabla 2. INDICACIONES DEL USO DE CANNABIS MEDICINAL (n=66)

Indicación	Pacientes (n=66)
Dolor	45
Parkinson	7
Epilepsia	3
Enfermedad autoinmune*¹	3
Alzheimer	2
Otros*²	9

*1 Dentro de estas se incluyen 2 pacientes con artritis reumatoide y un paciente con lupus eritematoso sistémico.

*2 Dentro de estos se incluyen: esclerosis múltiple, patología psiquiátrica, trastornos cognitivos, depresión, Síndrome de Tourette, Síndrome de Segawa, Síndrome de Sjogren.

Es importante destacar que la mayor cantidad de etiologías de dolor, que de número de pacientes, es debido a que algunos de ellos presentaban dos patologías de forma concomitante.

Tabla 3. ETIOLOGÍA DEL DOLOR

Causas de Dolor	Cantidad de pacientes ^{*1}	Promedio edad (años)	Dolor pre utilización de DCM (media) ^{*2}	Dolor post utilización de cannabis (media) ^{*2}	Diferencia ^{*3}
Todos los pacientes (n=45)	45	75	8.4	5.4	3
Artrosis	27	78	8.3	5.7	2.6
Patología de columna^{*4}	7	75.6	8.4	5	3.4
Fibromialgia	3	49	8	6	2
Cáncer	2	62	10	7.5	2.5
Neuropatía diabética	2	68.5	9	3.5	5.5
Uretritis	1	63	10	7	3
Síndrome de Sjogren	1	68	8	0	8
Osteoporosis	1	74	10	4	6
Algodistrofia	1	81	9	8	1
Cefalea	1	61	7	5	2

*1 Es importante destacar que la mayor cantidad de etiologías de dolor, que de número de pacientes, presentaba dos patologías de forma concomitante. El mismo es debido a que un paciente, presentaba artrosis y patología de columna.

*2 Medido según escala numérica del 1 al 10.

*3 Se tomó como significativa una disminución ≥ 3 puntos.

*4 Incluye hernia de disco, aplastamiento del canal raquídeo, escoliosis y cialgia.

TIPOS DE DERIVADOS DE CANNABIS MEDICINAL (DCM).

En la Tabla 4 se indican los tipos de DCM utilizados independientemente de la indicación. De los distintos DCM, la mayor parte de los pacientes utilizaron M1661 (n=29), seguido por Epifractán® (n=14).

Tabla 4. TIPOS DE DCM PARA TODAS LAS INDICACIONES (n=66)

DCM	Cantidad de pacientes (n=66)*1
M1661 (5.25% CBD y 0.2% THC)	29
Epifractán® (5% CBD, menos de 0.1% de THC)	14
M1337 (5.25% CBD y 0.2% THC)	7
No sabe	7
M1771 (7.50% CBD y 0.9 % THC)	6
Aceite Artesanal	3
Charlotte's Web (17% CBD, 0.5% THC)	3

*1 El número mayor de pacientes se debe a que 3 pacientes utilizaban más de un DCM.

PRESCRIPTOR Y FORMA DE ACCESO.

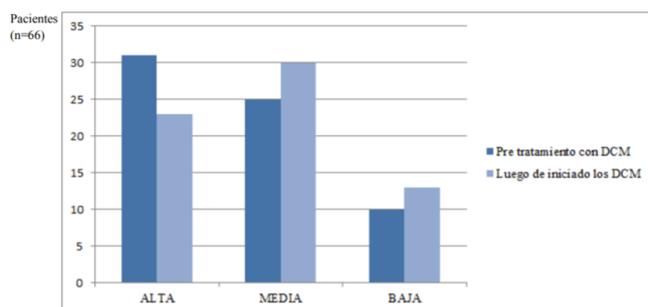
En cuanto al prescriptor, dado que el estudio se realizó en una única clínica, este fue siempre el mismo médico. 52 pacientes adquirirían los compuestos M1661, M1337, M1771 mediante uso compasivo por el mecanismo que tiene previsto el MSP. 3 pacientes consumían la forma artesanal, adquiriéndola individualmente y 10 pacientes obtenían Epifractán® por medio de farmacias comunitarias y uno por medio de farmacia institucional.

EXPECTATIVA DEL TRATAMIENTO CON DCM.

Se evaluó la expectativa que presentaban los pacientes previo al inicio del tratamiento con DCM y luego de iniciados estos. Se valoró la expectativa como alta, media y baja.

Previo al inicio del tratamiento, la expectativa fue predominantemente alta (31 pacientes), seguida por una expectativa media (25 pacientes). Luego de iniciado el tratamiento, la expectativa sobre el mismo, pasó a ser predominantemente media (30 pacientes), seguida de alta (23 pacientes). (Figura 1).

FIGURA 1. EXPECTATIVA DEL TRATAMIENTO CON DCM

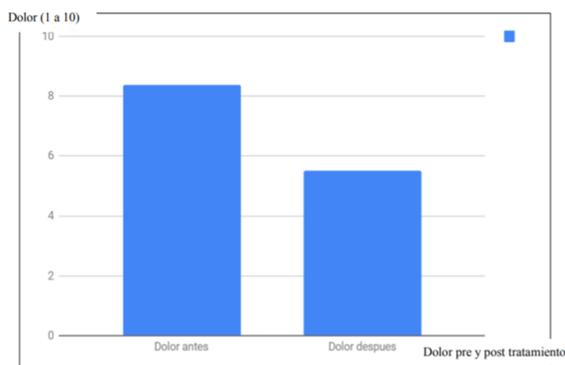


EFFECTIVIDAD EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR.

Dado que excepto para el dolor, las otras indicaciones no representaban un número importante de prescripciones, se describen los hallazgos de efectividad para la indicación más frecuente.

De la escala para evaluar el dolor se obtuvo una media pre tratamiento de 8.4 ± 1.03 puntos y una media post tratamiento de 5.4 ± 0.7 puntos, independientemente del tipo de derivado de cannabis medicinal indicado y la etiología del dolor. Estos resultados se encuentran representados en la Figura 2.

Figura 2. PROMEDIO DE DOLOR PRE Y POST TRATAMIENTO CON DCM, UTILIZANDO LA ESCALA NUMÉRICA.



Relación entre el tipo DCM y la variación en la intensidad de dolor.

En la Tabla 5 se explicita la indicación de los diferentes tipos de DCM para el dolor. Se observó que de los 45 pacientes con dolor, 19 utilizaba M1661 con un cambio significativo en la intensidad del dolor de 3.4 puntos. Asimismo, 12 pacientes estaban bajo tratamiento con Epifractan® también presentando una diferencia significativa en la intensidad del dolor de 3,1 puntos, al igual que el aceite artesanal, con 3 puntos de cambio. Con los derivados M1771 y M1337 no se observó una diferencia significativa en la escala del dolor, con una diferencia menor a 3 puntos.

Tabla 5. TIPOS DE DCM UTILIZADOS PARA DOLOR- PROMEDIO DE DOLOR PRE Y POST TRATAMIENTO.

Tipo DCM	Cantidad de pacientes (n=45)	Dolor pre utilización de DCM (media)	Dolor post utilización de DCM (media)	Diferencia pre-post
M1661	19	8.4 ± 1.3	5 ± 0.8	3.4
Epifractan®	12	8.7 ± 1.3	5.6 ± 0.8	3.1
No sabe	4	-	-	-
Aceite artesanal	3	9 ± 1.3	6 ± 0.9	3
M1771	3	8 ± 1.2	5.7 ± 0.8	2.3
M1661 y M1337	2	8 ± 1.2	8 ± 1.2	0
M1337	1	8 ± 1.2	6 ± 0.9	2
M1661 y Epifractán	1	7 ± 1	5 ± 0.8	2
Charlotte's Web	0	-	-	-

Relación entre el tipo DCM y la variación en la intensidad de dolor para la artrosis.

Dado el bajo número de etiologías de los diferentes tipos de dolor, este análisis se realizó exclusivamente para la artrosis, que representa la etiología de dolor más frecuente.

En la Tabla 6 se indica la relación entre la efectividad del tipo de DCM en el tratamiento de la artrosis. Se observan resultados similares que para el dolor en general, siendo el M1661 el DCM mayormente indicado con una mejoría del dolor de 3.1 puntos. De igual manera que en la Tabla 5, seguido por Epifractan®, indicado en 6 pacientes, con una mejoría del dolor de 3.2 puntos. Lo mismo se observa para el aceite artesanal.

Tabla 6. TIPOS DE DCM UTILIZADOS PARA ARTROSIS, CON PROMEDIO DE DOLOR PRE Y POST TRATAMIENTO.

Tipo DCM	Cantidad de pacientes (n=27)	Dolor pre utilización de DCM (media)	Dolor post utilización de DCM (media)	Diferencia post - pre
M1661	15	8.4± 1.6	5.3 ± 1	3.1
Epifractan®	6	8.7± 1.7	5.5 ± 1.1	3.2
M1661 y M1337	2	8± 1.5	8 ± 1.5	0
Aceite Artesanal	1	8± 1.5	5 ± 1	3
M1337	0	-	-	-
Charlotte's Web	0	-	-	-
M1661 y Epifractán	0	-	-	-
M1771	0	-	-	-
No sabe	0	-	-	-

Como se indica en la Tabla 7, de los 45 pacientes entrevistados con dolor, 21 tenía tratamiento concomitante para éste además de los DCM. Por otra parte, 21 pacientes solo se encontraban con DCM al momento de la entrevista. De los pacientes con artrosis, 14 estaba bajo tratamiento concomitante actualmente y 13 solo estaban bajo tratamiento con DCM.

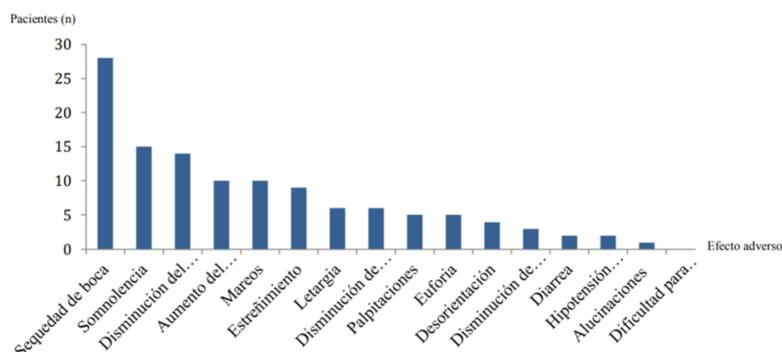
Tabla 7. TRATAMIENTO COMBINADO Y NO COMBINADO

Tratamiento Combinado actualmente		Sin tratamiento combinado actualmente			
Total de pacientes (n=45)	Solo artrosis (n=27)	Total de pacientes (n=45)		Solo artrosis (n=27)	
21	14	24		13	
		Abandona tratamiento previo	Nunca tuvo tratamiento previo	Abandona tratamiento previo	Nunca tuvo tratamiento previo
		21	3	13	0

EFFECTOS ADVERSOS

El efecto adverso más prevalente fue la sequedad de boca presentándose en 28 pacientes (Figura 3). Sólo una persona presentó alucinaciones, mientras que ninguna presentó dificultad para manejar y operar maquinaria.

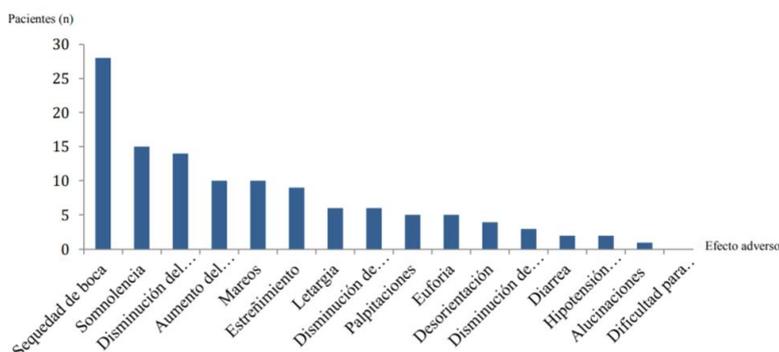
Figura 3. EFFECTOS ADVERSOS



Referencias: Sequedad de boca (28), Somnolencia (15), disminución del apetito (14), aumento del apetito (10), mareos (10), estreñimiento (9), letargia (6), disminución de la memoria (6), palpitaciones (5), euforia (5), desorientación en tiempo y espacio (4), disminución de la atención (3), diarrea (2), hipotensión postural (2), alucinaciones (1), dificultad para manejar y/o operar maquinaria (0).

Del total de los encuestados 74,3% refirió tener alguno de los efectos adversos indagados. La mayoría de los pacientes presentó uno o más efectos adversos (%) (Figura 4). La máxima cantidad de efectos adversos que se observó en una persona fue ocho.

Figura 4. FRECUENCIA DE EVENTOS ADVERSOS POR PACIENTE



Referencia: Ningún efecto adverso (17), uno (18), dos (12), tres (5), cuatro (4), cinco (5), seis (0), siete (2), ocho (1), no sabe (2).

De los efectos adversos más frecuentemente presentados, en términos de frecuencia absoluta, el DCM M1661 fue el que más se relaciona con la sequedad de boca (13 pacientes), seguido por el Epifractan® (5 pacientes). En términos de frecuencia relativa, los pacientes bajo tratamiento con aceite artesanal fueron los que manifestaron mayormente dicho efecto adverso. Por otro lado, se observó que la somnolencia se manifestaba mayormente en los pacientes tratados con M1661 y Epifractan®, no obstante, según la frecuencia relativa, este efecto adverso es mayor en los pacientes tratados con M1661 y M1337 de forma concomitante. Con respecto a la disminución del apetito, esta se observó mayormente en los pacientes bajo tratamiento con M1661. Sin embargo, en términos de frecuencia relativa, dicho efecto adverso fue más frecuente en tratamiento con aceite artesanal. (Tabla 8)

TABLA 8. FRECUENCIA ABSOLUTA Y RELATIVA DE LOS EFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES SEGÚN DCM (FA, (FR))

Derivado de cannabis medicinal	Pacientes con sequedad de boca (n=28)	Pacientes con somnolencia (n=15)	Pacientes con disminución del apetito (n=14)
M1661 y M1337	2 (1)	1 (0.5)	1 (0.5)
M1661 y Epifractan®	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Aceite Artesanal	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.6)
M1661	13 (0.5)	4 (0.1)	4 (0.1)
M1337	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)
Epifractan®	5 (0.4)	4 (0.3)	3 (0.2)
Charlotte's Web	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)
M1771	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)
No sabe	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)

DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes del estudio que utilizaban DCM eran adultos mayores, con un promedio de edad de 69 años, la mayoría de sexo femenino. Ambas características pueden estar relacionadas con que la principal patología de consulta fue la artrosis. Predominaron los pacientes que procedían de Montevideo, lo que puede deberse a que el consultorio se encuentra en este departamento. En relación al nivel educativo, hubo una superioridad de la educación terciaria completa, lo que puede estar vinculado a un mayor nivel socio-económico, que explica el acceso a una consulta privada y a un fármaco, que como se analizará más adelante, implica un costo elevado, por fuera del FTM.

La media de duración del tratamiento de 4.27 meses fue conveniente para la realización del estudio, ya que todos los pacientes habían tenido la posibilidad de haber completado la etapa de titulación de dosis, reforzado por el criterio de exclusión de un tiempo de tratamiento menor a un mes. Si bien estos 4.27 meses fueron suficientes para que la terapéutica estuviera establecida, esta duración del tratamiento puede ser una limitante a la hora de valorar la eficacia y la aparición de efectos adversos de los DCM.

En relación a las indicaciones, el dolor fue el principal motivo de prescripción de DCM, y la etiología más frecuente vinculada a éste fue la artrosis. Es por este motivo que el análisis más detallado se centró en el dolor. El resto de las indicaciones presentaron un bajo número de casos, lo cual dificultó un análisis más profundo de las mismas.

Haciendo mención al dolor, se observa una disminución global de 3 puntos de éste en la escala numérica, por lo que se puede afirmar que es una reducción significativa, de acuerdo a las publicaciones especializadas en el desarrollo de fármacos para el dolor. (28)

En referencia al tipo de DCM, la mayor utilización de M1661 puede deberse a que el acceso a este fármaco es a través de uso compasivo, cuyo trámite para acceder al mismo, según la reglamentación vigente del Ministerio de Salud Pública (MSP), implica que sea realizado por un médico, y este estudio fue realizado en este ámbito. Además, estos preparados se utilizan en el país desde antes de la comercialización de Epifractán®, lo cual también puede ser un motivo que explique la mayor utilización de M1661. Epifractán®, que le sigue en frecuencia, es fabricado en Uruguay con un costo menor y accesible en las farmacias comunitarias del país. A pesar de esto, no fue el preparado más utilizado. Esto puede deberse a su reciente incorporación al mercado, a que fue aprobado exclusivamente para uso en epilepsia refractaria en niños y adolescentes, y a que la concentración el CBD de la presentación que inicialmente estuvo disponible en el país (Epifractán® 2%) es más baja que en los fármacos importados. Es quizás por dicho motivo que todos los pacientes entrevistados utilizaban Epifractán® 5%.

El costo no parece ser una limitante, ya que en el estudio se evidenció una baja utilización de aceite artesanal. Esto puede explicarse por lo previamente analizado sobre las características de la población de este estudio, en cuanto a su nivel socioeconómico.

En relación a las expectativas del tratamiento con DCM, previo al inicio de éstos, se observó en general que ésta fue predominantemente alta, con 31 pacientes, seguida por una expectativa media en 25 de ellos. Luego de iniciado el tratamiento, la expectativa sobre el mismo, pasó a ser predominantemente media, en 30 pacientes, seguida de alta en 23 de ellos. Consideramos que quizá, este cambio en la expectativa puede vincularse a una idealización previa de mejoría extremadamente alta.

Relacionando cada tipo de DCM a la disminución del dolor, se desprende que hay una reducción de 3 puntos en la escala numérica tanto con M1661, Epifractán® y Aceite artesanal. Sin embargo, debido al bajo número de pacientes de cada subgrupo, es difícil obtener conclusiones definitivas.

Debido a que la patología más prevalente fue la artrosis, resulta interesante evaluar específicamente la reducción del dolor con cada DCM en este grupo, encontrándose resultados similares a los anteriores.

De los 45 pacientes con dolor, 21 se encuentran actualmente en tratamiento analgésico

concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/u opioides, encontrándose la mayoría en el primer escalón de la escalera analgésica de la OMS (32), lo que es destacable, ya que no presentaban el máximo tratamiento disponible del dolor al comenzar el tratamiento con DCM. Se destaca también que de los 24 pacientes tratados sólo con DCM, 21 estaban bajo tratamiento con AINE previamente, abandonando este tratamiento, debido a la mejoría con el tratamiento con los derivados de cannabis.

Este número aumenta cuando se evalúa únicamente la artrosis, ya que los 13 pacientes que actualmente están sin tratamiento concomitante, han abandonado el tratamiento previo con AINE y/u opioides.

Se podría evaluar de alguna manera la costo - efectividad del tratamiento de la artrosis, debido a que se observa una mayor efectividad de los DCM con respecto al tratamiento clásico, que se desprende también de la proporción de pacientes que abandona el tratamiento previo al iniciar DCM, a pesar del mayor costo de los mismos, pudiendo llegar hasta 6 veces el del tratamiento con AINE. De todos modos, es necesario tomar en consideración los efectos adversos a largo plazo de éstos últimos. Asimismo, como se dijo anteriormente, la mayoría de los pacientes se encontraban en el primer escalón de la escalera analgésica del dolor de la OMS, por lo que no se toma a los DCM como última línea de tratamiento, como se esperaría que estuvieran indicados, cuando todos los tratamientos previos fallan. Para evaluar la costo-efectividad de un tratamiento, se requieren estudios de costo- efectividad, los cuales son específicos, con una metodología especial para su diseño y análisis, por lo que evaluar esto queda fuera de los objetivos de este trabajo.

Dentro de los efectos adversos encontrados, el principal fue la sequedad de boca, la cual se explica por la presencia de receptores endocannabinoides en las glándulas salivales (efecto directo), que inhiben de esta manera la secreción salival, como sucede fisiológicamente en el sistema endocannabinoide con la anandamida. (29)(30)

El DCM que mayormente se relacionó con este efecto cuando se indico como único tratamiento fue el aceite artesanal (0,66), seguido por el M1661 (0,48); no obstante, cuando este último se administra en conjunto con el M1337, se destaca que la totalidad de pacientes presentó el efecto.

Esto podría sugerir que la combinación de estos DCM aumenta la probabilidad de presentar sequedad de boca. Sin embargo, esto último no se puede concluir con firmeza debido a la escasa cantidad de pacientes que se encontraban con tratamiento combinado.

La somnolencia fue el segundo efecto adverso más frecuente y está explicado por la función del sistema endocannabinoide. La anandamida, un endocannabinoide, media la inducción del sueño, y el cannabidiol inhibe la recaptación de esta molécula y disminuye su hidrólisis, convirtiéndose entonces en un inductor de la función normal de la anandamida. (31)

Al igual que con la sequedad de boca, el tratamiento combinado M1661 y M1337 fue el que más se asoció con este efecto adverso. Cuando se evalúan por separado, el M1337 y el M1771 le siguen en frecuencia. Aquí también, la combinación sugeriría un aumento en la predisposición de desarrollar el efecto.

Por otro lado, como fue mencionado en el marco teórico, los DCM son indicados en pacientes VIH en estadio SIDA y en pacientes con cáncer, para el tratamiento de la anorexia, lo que contrasta con el tercer efecto adverso más frecuente, la disminución del apetito. Como fue mencionado en el marco teórico, el uso crónico de DCM puede asociarse a una disminución del apetito, sin encontrarse aún una explicación fisiológica. (11).

El DCM que mayormente se relacionó con este efecto adverso fue el aceite artesanal (0,66), seguido por el tratamiento combinado M1661 y M1337 (0,5) y el M1771 (0,4), repitiendo la misma situación ya descrita.

Cabe destacar la alta incidencia de los efectos adversos más frecuentes con el uso de aceite artesanal. Este último, fue el que más se asoció con la sequedad de boca y la disminución del apetito en los pacientes tratados con un único DCM. De todos modos, se debe tener en cuenta que el número de pacientes que se encontraban con este tratamiento es bajo, en comparación con otros DCM.

No se presentó como efecto adverso la dificultad para manejar y/o operar maquinarias, quizás por el promedio de edad del grupo estudiado.

Como limitación de este estudio, para la confirmación de que los efectos adversos son estrictamente producidos por el DCM utilizado, se requiere que el efecto cese al retirar el fármaco y reincida al volver a utilizarlo, que no se corresponde con el tipo de estudio realizado. Sin embargo, durante la realización del interrogatorio, se contempló que el paciente refiriera específicamente que el efecto adverso haya iniciado al comenzar el tratamiento con DCM, y que no lo presentara previamente, descartando los efectos adversos producidos por los otros fármacos ingeridos por los pacientes.

Es de destacar que ningún paciente debió abandonar el tratamiento con DCM por la aparición de efectos adversos intolerables, ni hubo reacciones adversas graves. Si bien se proporcionó a los pacientes una lista cerrada de efectos adversos, los pacientes no manifestaron efectos adversos no contemplados en la ficha de recolección de datos.

Como una limitación, en este estudio no se planteó evaluar la dosis utilizada por cada paciente, por lo que no se puede correlacionar este elemento con la aparición de efectos adversos.

Sería beneficioso para la población general continuar con este tipo de estudios, con una mayor magnitud, un tamaño muestral más significativo, realizándose de forma multicéntrica y con una mayor duración. Además, para evaluar la efectividad sería necesario contar con escalas validadas para todas las indicaciones de los DCM, ya que fuera del dolor, que pudo ser valorado mediante la escala utilizada, la respuesta al tratamiento de las otras indicaciones (por ejemplo, Parkinson) no pudo ser valorada adecuadamente. Para esto, sería necesaria una metodología de estudio diferente, con un mayor tiempo de seguimiento y una forma de recolección de datos acorde a tal objetivo.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El presente estudio ha sido el primero realizado en Uruguay cuyo fin fue caracterizar demográficamente a una población que utiliza DCM y evaluar su efectividad y seguridad. Si bien el número de pacientes fue escaso y el promedio de duración del tratamiento corto, fue posible concluir en cuanto a la indicación principal, el dolor, que el tratamiento con DCM fue efectivo en estos pacientes y los efectos adversos más frecuentes estuvieron dentro de los esperados, con excepción de la disminución del apetito. Por otra parte, de los diferentes DCM, el más utilizado en esta población fue el M1661, situación que podría explicarse por la reciente introducción al mercado del derivado producido en Uruguay, Epifractán®. Para poder caracterizar mejor algunas tendencias observadas en este estudio se requieren de metodologías más específicas y centradas en aspectos más concretos del uso, por ejemplo ciertas indicaciones en particular.

Como perspectiva a futuro, consideramos pertinente la realización de estudios con mayor número de pacientes, un tiempo de seguimiento más extenso y con objetivos específicos en evaluación sobre la efectividad en determinados usos y de los efectos adversos, sobre todo a largo plazo.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Julia Galzerano, por permitirnos concurrir a su consulta con el fin de recabar los datos utilizados en esta monografía. También a su personal, por orientarnos durante el proceso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Guzmán M, Galve-Roperh I. Endocannabinoides : un nuevo sistema de comunicación en el cerebro. *Av en Neurocienc Neurotransmisores y Patol Nerv.* 2009;177–94.
- (2) Abramovici H. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana,marijuana) and the cannabinoids - Health Canada. *Ethics.* 2013;9:152.
- (3) Rodríguez De Fonseca F, Schneider M. The endogenous cannabinoid system and drug addiction: 20 Years after the discovery of the CB1 receptor. *Addict Biol.* 2008;13(2):143–6.
- (4) Angel Arévalo, M. and Baño, M. (2018). Guía Básica sobre los Cannabinoides SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN SOBRE CANNABINOIDES. [online] Seic.es. Available at: <http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/guiab%C3%A1sicacannab.pdf> [Accessed 17 Apr.2018].
- (5) Lu Y, Anderson HD. Cannabinoid signaling in health and disease. *Can J Physiol Pharmacol* [Internet].2017;95(4):311–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28263083><http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/cjpp-2016-0346>
- (6) Figueroa A, Bravo R, Triviño I, Hernández G. En: Figueroa A, director. Guía técnica toxicología y análisis de cannabis y sus derivados. Chile: Instituto de Salud Pública de Chile; 2015.
- (7) Baron EP. Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache: What a long strange trip it's been ... *Headache.* 2015;55(6):885–916.
- (8) Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide.*Cannabinoids.* 2006;1(10):10–4.
- (9) González MP, Sáiz P, Quirós MG, López JL. Personalidad y Uso-Abuso de Cannabis. *Adicciones.* 2000;12:185–96.
- (10) Machado Rocha FC, Stéfano SC., De Cássia Haiek R., Rosa Oliveira LMQ, Da SilveiraDX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2008;17(5):431–43
- (11) Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9- tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: A multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannab. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3394–400.
- (12) . Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(5):735–44.
- (13) Aggarwal SK. Cannabinergic Pain Medicine A Concise Clinical Primer and Survey of Randomized-controlled Trial Results. *Clin J Pain.* 2013;29(0):162–71.
- (14) Fine PG, Rosenfeld MJ. The Endocannabinoid System, Cannabinoids, and Pain. *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. 2013;4(4):1–15. Available from: [http://www.rmmj.org.il/\(S\(zyzz0yzwgjwi5cfwtshintnn\)\)/Pages/Article.aspx?manuld=298](http://www.rmmj.org.il/(S(zyzz0yzwgjwi5cfwtshintnn))/Pages/Article.aspx?manuld=298)
- (15) Grotenhermen F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):327–60.
- (16) Reddy DS. The Utility of Cannabidiol in the Treatment of Refractory Epilepsy.*Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(2):182–4.
- (17) O'Connell BK, Gloss D, Devinsk O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.012>
- (18) Katz, D. Katz, I. Porat-Katz, B. Shoenfeld Y. Medical Cannabis – another piece in the mosaic of autoimmunity? *Am Soc Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(2):230–8.
- (19) Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized,

double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18(9):1122–31.

(20) Thompson AJ. REHABILITATION IN MULTIPLE SCLEROSIS. 2001; 71(suppl II).

(21) Queensland Health. Clinical guidelines: for the use of medicinal cannabis products in Queensland, Australia. 2018.

(22) Jairziño E, González I. Farmacovigilancia activa a través de medicamentos trazadores en una clínica de III nivel de la ciudad de Bogotá D.C. Bogotá: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A; 2016

(23) Lynch M, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72(5): 735-44.

(24) Tongtong W, Collet J, Shapiro S, Ware M. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ*. 2008; 178 (13): 1669 - 1678.

(25) Kattoor A, Mehta J. Marijuana and coronary heart disease. *American College of Cardiology*. 2016.

(26) Senado y Cámara de Representantes de la República Oriental del Uruguay. Ley Número 19.172 [Internet]. 2013. p. 24. Available from:

http://archivo.presidencia.gub.uy/sci/leyes/2013/12/cons_min_803.pdf

(27) MedicPlast. Epifractan 2%. Montevideo: MedicPlast; 2017. Disponible en:

<http://medicplast.com.uy/epifractan-2/>

(28) ANMAT. Informe ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria. Cannabinoides y dolor. 2017. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/ets/ETS_cannabis_y_dolor.pdf

(29) Prestifilippo J, Fernández-Solari J, Cal C, Elverdin J. Inhibition of salivary secretion by activation of cannabinoid receptors. *Exp Biol Med*. 2006; 231(8):1421-1427

(30) Hipkæo W, Watanabe M, Kondo H. Localization of cannabinoid receptor 1 (CB1) in submandibular and sublingual salivary glands of mice throughout postnatal development. *Int. J. Morphol*. 2015; 33(2):695-700

(31) Russo E, Guy G, Robson P. Cannabis, pain and sleep: lessons from Therapeutic Clinical Trials of Sativex®, a Cannabis-based Medicine. *Chemistry & Biodiversity*. 2007; 4(8):1729-43.

(32) OMS. Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas. 2012. Disponible en:

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19116es/s19116es.pdf>