



MARIHUANA

MEDICINAL LUCES Y SOMBRAS

Alarcón Gonzalo I.¹, Arriaga Santiago N.¹, Calisto Joaquín¹, Eiraldi Galia F.¹, Fagúndez Carolina¹, Fajardo María C.¹, Pagano Emiliano², Tamosiunas Gustavo³.

1. Estudiantes Facultad de Medicina, UdelaR.
2. Asist. del Depto. de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, UdelaR.
3. Prof. del Depto. de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, UdelaR.

Departamento de Farmacología y Terapéutica – Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” – Facultad de Medicina – Universidad de la República.

Ciclo de Metodología Científica II – 2017. Grupo 62

Estudiantes:

- Gonzalo Ignacio Alarcón
- Santiago Nicolás Arriaga
- Joaquín Calisto
- Galia Fiorella Eiraldi
- Carolina Fagúndez
- María Claudina Fajardo

Orientadores:

- Emiliano Pagano
- Gustavo Tamosiunas

ÍNDICE

RESUMEN	2
1. INTRODUCCIÓN	4
2. RESEÑA HISTÓRICA	5
3. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE (SE)	6
3.1 RECEPTORES CB1 Y CB2	6
3.2 CANNABINOIDES	7
3.2.1 Endocannabinoides	7
3.2.2 Cannabinoides Exógenos	8
3.3 FARMACOCINÉTICA DE LOS CANNABINOIDES	8
3.4 IMPLICANCIAS TERAPÉUTICAS DEL SE	10
3.4.1 Esclerosis Múltiple (EM)	10
3.4.2 Cuidados Paliativos asociados al tratamiento del cáncer	11
3.4.3 Inmunomodulación	11
3.4.4 Epilepsia refractaria	12
3.4.5 Manejo del Dolor	12
3.4.6 Enfermedades dermatológicas	13
4. OBJETIVOS	13
5. METODOLOGÍA	13
6 RESULTADOS	14
6.1 Esclerosis Múltiple (EM)	14
6.2 Uso en Cuidados Paliativos asociado al tratamiento del cáncer	15
6.3 Inmunomodulación	16
6.4 Epilepsia refractaria	17
6.5 Manejo del Dolor	18
6.6 Enfermedades Dermatológicas	19
7. DISCUSIÓN	20
8. CONCLUSIONES	23
9. DECLARACIONES	23
10. AGRADECIMIENTOS	23
11. BIBLIOGRAFÍA	24
12. ANEXOS	29
Tabla1. Resultados de búsqueda en base de datos PubMed con términos MeSH	29
Imagen 1. Rol de los receptores CB1 en el SNC	30

MARIHUANA MEDICINAL LUCES Y SOMBRAS

Alarcón Gonzalo I.¹, Arriaga Santiago¹, Calisto Joaquín¹, Eiraldi Galia F.¹, Fagúndez Carolina¹, Fajardo María C.¹, Pagano Emiliano², Tamosiunas Gustavo³

- *Estudiantes Facultad de Medicina UdelaR*
- *Asist. de Cátedra de Farmacología de Facultad de Medicina UdelaR*
- *Prof. de Cátedra de Farmacología de Facultad de Medicina UdelaR*

RESUMEN

Introducción: El uso del cannabis es muy antiguo; sin embargo, al día de hoy su rol terapéutico no ha sido bien definido.

Objetivos: Proporcionar la evidencia científica más actualizada de los potenciales efectos del uso de Marihuana en el tratamiento de las patologías en las cuales la evidencia científica es más sólida.

Métodos: Se realizó una revisión no sistemática, llevando a cabo una búsqueda en las bases de datos de PubMed, Cochrane, Scielo y Timbó.

Se incluyeron todos los ensayos clínicos, estudios de laboratorio de casos y controles, otras revisiones no sistemáticas y sistemáticas y estudios observacionales, que incluían a los cannabinoides y su uso con fines terapéuticos.

Resultados: Se estudiaron los 371 artículos recuperados, de los cuales se seleccionaron 26. Se revisó la evidencia reportada en estos 26 estudios y los citados por los mismos. De los estudios seleccionados no puede establecerse evidencia sólida para recomendar el uso medicinal de los cannabinoides en las patologías estudiadas.

Conclusiones: Si bien se cuenta con un importante número de estudios sobre los efectos del tratamiento con marihuana, el nivel de evidencia científica de los mismos es escaso. Los mismos

tienen validez interna dado por un buen diseño metodológico, pero carecen de validez externa dado por el alcance de los mismos y la deficiencia en el conocimiento de los efectos en seres humanos. Es conveniente dejar de utilizar el término “marihuana medicinal”, en su lugar se recomienda utilizar: “derivados cannábicos para uso medicinal”, dado que se ajusta más a la evidencia encontrada. Los derivados cannábicos para uso medicinal podrían ser herramientas de tercera línea ya que no han demostrado ser superiores que los tratamientos convencionales en ensayos comparados con placebo para la EM, epilepsia refractaria, el tratamiento del dolor, uso en cuidados paliativos asociados al tratamiento del cáncer, enfermedades dermatológicas e inmunomodulación.

Palabras Clave: “Marihuana medicinal”, “Cannabinoides”, “Sistema Endocannabinoide”

ABSTRACT

Background: Cannabis has been used since many years ago. However, it is not clear yet what is their role in certain treatments.

Objectives: Provide the most up-to-date scientific evidence of the potential effects of marijuana use in the treatment of pathologies in which the scientific evidence is more solid

Methods: A non-systematic review was developed, searching in PubMed, Cochrane, Scielo and Timbó databases. Clinical trials, case-control laboratory studies, other systematic and non-systematic reviews and observational studies, wich included cannabinoids and their use for therapeutic purposes were selected.

Results: From 371 retrieved studies, 26 (and their references) were included. We reviewed the evidence reported in these 26 studies and those cited by them. From the selected studies, no solid evidence can be established to recommend the medicinal use of cannabinoids in the pathologies studied.

Conclusions: Although there are many studies on the effects of marijuana treatment, the level of scientific evidence is low. They have internal validity given by a good methodological design, but they lack external validity given the scope of the same and the deficiency in the knowledge of the effects in humans. It is convenient to stop using the term "medical marijuana", instead it is

recommended to use: "cannabis derivatives for medicinal use", since it is more in line with the evidence found. Cannabis derivatives for medicinal use may be third-line tools as they have not been shown to be superior to conventional treatments in trials compared with placebo for MS, refractory epilepsy, pain management, use in palliative care associated with cancer treatment, dermatological diseases and immunomodulation

Key Words: “Medical marijuana”, “Cannabinoids”, “Endocannabinoid System”

1. INTRODUCCIÓN

La Cannabis es una planta dioica, pues tiene especímenes masculinos y femeninos. Pertenecen a la familia Moraceae, denominada "cáñamo de la India".

Existen tres subespecies principales de esta planta, conocidas como Cannabis Sativa, Cannabis Indica y Cannabis Ruderalis, las cuales no presentan diferencias morfológicas para su identificación, pero difieren en la concentración de sustancias psicoactivas.(1)

La Marihuana es una forma de presentación del cannabis, la cual consiste en la mezcla de las flores, hojas y semillas de la planta. Otros de los productos son el Hashish y aceite. Las vías por las cuales se puede consumir la sustancia son inhalatoria (fumada o vaporizada), oralmente, oral- mucosal y se puede aplicar de manera tópica.(2)

El cannabis tiene diversos usos. Dentro de ellos los agrupamos como recreacionales y terapéuticos. El grupo recreacional utiliza el cannabis principalmente por sus efectos psicoactivos, en busca del entretenimiento personal a raíz de estos. El grupo terapéutico busca emplear los diversos compuestos cannábicos como medios para tratar patologías. Ambos difieren en la clase de compuesto que emplean y vía de administración utilizada.(3)

En nuestro estudio, abordaremos el empleo del cannabis como método terapéutico, dejando de lado el uso recreacional.

El 10 de diciembre de 2013 se aprobó en Uruguay la ley 19.172, que regula el mercado de la planta de cannabis, su producción, comercialización, tenencia y usos de la misma.(4)

En este contexto, este grupo de estudio se planteó valorar el rol terapéutico de la marihuana medicinal, en las patologías más estudiadas hasta el momento, basándonos en el nivel de la evidencia científica encontrada, como herramienta para la práctica clínica.

La medicina basada en la evidencia (MBE) es un instrumento para la gestión del conocimiento clínico. Aporta un marco conceptual para la resolución de problemas clínicos y acerca los datos de la investigación clínica a la práctica médica. La metodología básica para la práctica de la

MBE incluye la formulación de una pregunta clínica bien estructurada, la búsqueda eficiente de la mejor evidencia disponible, el análisis de los resultados de los estudios y su aplicación a un paciente concreto. El conocimiento y la metodología de la MBE deben integrarse con la intuición y el buen juicio clínico, las habilidades técnicas personales, la formación académica, la experiencia profesional, la empatía y las capacidades comunicativas con el paciente. La evaluación e integración de la investigación clínica es un pilar importante, pero no exclusivo, en la toma de decisiones de la labor asistencial diaria. (5)

La MBE considera el método científico como la mejor herramienta de la que se dispone actualmente para conocer la realidad y expresarla de forma inteligible y sintética.

Los grados de recomendación de cualquier práctica médica se establecen a partir de la calidad de la evidencia y del beneficio neto (beneficios menos perjuicios) de la medida evaluada. Además, en ella se realizan análisis de coste-efectividad. El mayor nivel de evidencia científica lo expresan los metaanálisis, seguidos de las revisiones sistemáticas, investigaciones clínicas randomizadas, estudios caso control, series de casos clínicos y por último la investigación en animales. (5)

No todos los conocimientos provenientes de los artículos científicos publicados, tienen el mismo valor; por ello, se hizo necesario evaluar la calidad de la evidencia. Esto es, en términos simples, el análisis de la validez de los hallazgos en virtud de la calidad metodológica de las investigaciones, garantizándonos por una parte un acercamiento a la veracidad científica; y por otra, a que esta verdad pueda traducirse en recomendaciones que, nos permitan aplicarlas a la clínica o evento de interés. (5)

2. RESEÑA HISTÓRICA

El uso de la Cannabis tanto como sustancia psicoactiva como con fines industriales es muy antiguo. Los primeros registros del cultivo datan del año 10.000 A.C., siendo inicialmente cultivada para la obtención de fibra y grano. Las primeras evidencias relativas al uso medicinal del cannabis se registraron en el año 2700 A.C.(6)

Los mecanismos neurobiológicos en los que actúa la marihuana no fueron esclarecidos hasta el año 1964, con la identificación del Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC), principal agente psicoactivo. Luego del THC se identificaron otras moléculas a las cuales se les denominó Cannabinoides.(6)En 1988 se identificó el blanco de los cannabinoides, un receptor acoplado a proteína G, el cual se denominó CB1. Posteriormente fue identificado un segundo receptor el cual se denominó CB2. Sumado a esto, la identificación de ligandos endógenos para dichos receptores, denominados endocannabinoides, fue el punto de partida para el estudio del Sistema Endocannabinoide (SE).(7)

El descubrimiento del SE permitió la comprensión de los mecanismos farmacodinámicos de

la marihuana y fue la base para comenzar a entender sus usos medicinales.

3. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE (SE)

El SE, se trata de un complejo sistema de señalización evolutivamente conservado que está presente en todos los vertebrados.(2)

Se ha propuesto que participa en un amplio número de procesos fisiológicos en el organismo que incluyen: la percepción del dolor, el aprendizaje y la memoria, el control de las emociones, la homeostasis energética, así como en la mediación de diferentes procesos a nivel neuronal, cardiovascular, digestivo, reproductivo e inmunológico.(8)

Debido a esto, se presume además que está involucrado en la fisiopatología de ciertas afecciones psiquiátricas, psicomotoras, comportamentales, alteración de los ciclos de sueño / vigilia y regulación del estrés, entre otras.(8)

3.1 RECEPTORES CB1 Y CB2

Los receptores CB1 y CB2 están codificados por genes separados localizados en distintos cromosomas. En humanos, el locus del gen receptor CB1 (CNR1) se encuentra en el cromosoma 5q15 mientras que el locus del gen del receptor CB 2 (CNR2) se localiza en el cromosoma 1p36.(9)

Por la activación de estos receptores cannabinoides se modulan rutas de señalización intracelular de gran importancia, como la vía de la adenilil ciclasa-cAMP-proteína quinasa A y, afectan también a la conductancia de algunos canales de Ca^{2+} y K^{+} generando una disminución de los niveles de AMPc dentro de la célula, lo que imposibilita la fosforilación de proteínas quinasas dependientes del nucleótido cíclico, y así evitar la expresión de genes o cambios en el metabolismo celular. Ello dificulta la despolarización de la membrana plasmática e inhibe los procesos de exocitosis. De esta manera se bloquea la liberación del neurotransmisor correspondiente. (10)

Estas dos vías de mensajes serían la base para explicar el efecto inhibitorio para la liberación de neurotransmisores.

Los receptores CB1 son los receptores acoplados a proteína G (GPCR) más abundantes y extensamente distribuidos del Sistema Nervioso Central (SNC).

Se hallan en abundancia en ganglios basales, cerebelo, hipocampo, corteza cerebral y ciertas partes de la médula espinal, sustancia gris periacueductal, mientras que su presencia en el tronco encefálico es escasa.(10)

Existe una gran concentración de CB1 en las terminaciones nerviosas, tanto centrales como periféricas. La evidencia existente indica su presencia en ciertos órganos y tejidos periféricos, como glándulas endocrinas, glándulas salivales y corazón.

Los receptores CB2 se encuentran principalmente en las células inmunitarias, entre ellas los leucocitos, el bazo y las amígdalas.(7)

La función mejor caracterizada de este sistema es la de constituir un mecanismo de neuromodulación retrógrada en el SNC. De esta forma, cuando se sobreactivan diversos receptores de neurotransmisores en la membrana plasmática de una neurona postsináptica, ésta sintetiza precursores de endocannabinoides y los escinde para liberar a la hendidura sináptica endocannabinoides funcionalmente activos, con el fin de modular su respuesta.(8) (*Imagen 1. en Anexos*)

En cuanto al papel fisiológico, modo y mecanismo de acción farmacológico, se ha propuesto que el SE produce una inhibición retrosináptica, tanto en las sinapsis excitadoras (glutamatérgicas) como en las inhibitorias (gabaérgicas), al desdoblar componentes lipídicos de la membrana celular postsináptica y activar con ello receptores presinápticos, mediante mecanismos de modulación, que ocasionan la posterior inhibición al liberar el neurotransmisor respectivo.(9)(11) Todo ello trae consigo que se module la liberación de neurotransmisores, tales como acetilcolina, noradrenalina, serotonina, glutamato, D-aspartato, dopamina y ácido gamma-aminobutírico (GABA).(12)(13) (*Imagen 1. en Anexos*)

3.2 CANNABINOIDES

Los cannabinoides son todas aquellas sustancias químicas, independientemente de su origen o estructura, que se enlazan con proteínas receptoras específicas (CB1, CB2 y otras). Estas sustancias son clasificadas en 2 grupos: cannabinoides naturales y sintéticos. A los primeros corresponden los fitocannabinoides, componentes primordiales de la planta *Cannabis*.(9)

3.2.1 Endocannabinoides

Los *endocannabinoides* son derivados de ácidos grasos poliinsaturados, lo que los diferencia en estructura química de los fitocannabinoides que contienen hidrocarburos aromáticos oxigenados.

Entre los endocannabinoides identificados hasta el momento se encuentran la Anandamida (AEA), el 2-araquidonil-glicerol (2-AG), el éter del 2-AG (éter de noladín), el O-araquidoniletanolamina (virodhamina), y la N-araquidonil-dopamina (NADA).

La AEA y el 2-AG, han sido las moléculas más estudiadas hasta el momento.

A diferencia de otros neurotransmisores, no se van sintetizando y almacenando en las células

nerviosas, sino que son generadas a partir de sus precursores y liberadas “a demanda”.

Una vez ocurrida su liberación, los endocannabinoides son rápidamente desactivados mediante recaptación celular y metabolización.(9)

Actúan entonces como mensajeros químicos retrógrados. Frente a la liberación en la hendidura sináptica de un neurotransmisor como el glutamato, los endocannabinoides activos recientemente secretados se unen a receptores CB1 de la neurona presináptica. De esta forma, se dificulta la entrada en ella de iones Ca^{2+} (por el cierre de canales de Ca^{2+} sensibles a potencial) y se facilite la salida de iones K^{+} (por la apertura de canales rectificadores de K^{+} sensibles a proteínas G). Este efecto reduce la despolarización de la membrana plasmática e inhibe los procesos de exocitosis. De esta manera se bloquea la liberación del neurotransmisor correspondiente. (10) (*Imagen 1. en Anexos*)

La acción neuromoduladora de los endocannabinoides, finaliza mediante su recaptura celular a través de un sistema de transporte de membrana plasmática y su posterior degradación intracelular, que corre a cargo de una familia de lipasas entre las cuales la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL) son las mejor caracterizadas.(14)

3.2.2 Cannabinoides Exógenos

Además de los cannabinoides endógenos, existen otros compuestos capaces estimular este sistema. Estos compuestos pueden ser sintéticos o naturales (fitocannabinoides).

Son reconocidas 10 familias de fitocannabinoides, entre las cuales se destacan: delta-9-trans-tetrahidrocannabinol (THC), delta-8-tetrahidrocannabinol ($\Delta 8$ -THC), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabinol (CBN) y cannabitriol (CBT).(13)

Por otro lado, los cannabinoides sintéticos son compuestos diseñados como herramientas para la caracterización estructural de los receptores cannabinoides, con la característica de presentar propiedades similares a los cannabinoides naturales y sobre la base del reconocimiento de la estructura química de los fitocannabinoides.(15)(16)

Existen formas farmacéuticas aprobadas por la para su uso. Están bien establecidas la dosis y vía de administración de estos compuestos. Sativex®, es una de las más estudiadas y se hará referencia a ella más adelante. (17)

3.3 FARMACOCINÉTICA DE LOS CANNABINOIDES

La farmacocinética de los cannabinoides tanto naturales como sintéticos, dependerá de la vía de administración, así como de la forma de presentación y la magnitud del consumo.(13)

La vía de administración es un factor determinante de la biodisponibilidad y del metabolismo

ulterior de los cannabinoides, puesto que ambas son muy diferentes cuando la vía de ingreso es inhalada en contraposición con las vías de administración oral o sublingual.

Ha sido demostrado que la inhalación de cannabinoides conlleva a un aumento de los niveles plasmáticos más rápido, con picos de concentración a los 1 a 3 minutos. Esta vía incluye tanto la inhalación de los productos de la combustión (vía fumada) como los de la vaporización del cannabis.(18)

La Biodisponibilidad de la vía fumada, generalmente varía entre 10 a 35%, pudiendo ser mayor en consumidores habituales. Depende de la profundidad de las inhalaciones, la duración de la combustión y de cuanto se aguanta el aire inspirado.(8)

La forma vaporizada tiene como ventaja frente a la fumada disminuir la exposición a los compuestos tóxicos liberados por la combustión (monóxido de carbono, hidrocarburos aromáticos, y alquitrán). (18)

La vía oral resulta en un inicio de acción más lento, menores concentraciones de cannabinoides en sangre y mayor duración de los efectos farmacodinámicos en comparación con la vía inhalatoria. la absorción por esta vía es lenta y errática, resultando en máximas concentraciones en plasma a los 60-120 min luego de la ingestión. El THC es esperable que se degrade en parte por el ácido estomacal y en el intestino. Ha sido sugerido que una mayor biodisponibilidad se consigue con una forma aceitosa. La biodisponibilidad de esta vía además es reducida en gran parte por un primer paso hepático.(8)

Sobre la vía tópica, se sabe que los cannabinoides son hidrofóbicos por lo que su transporte a través de la acuosa capa de la piel es el paso limitante en el proceso de difusión, resultando en una menor biodisponibilidad con respecto a las vías anteriormente mencionadas. (18)

Con respecto a la distribución del THC, principal fitocannabinoides, el 90% del THC en la sangre es distribuido hacia el plasma, el 10% restante hacia las células rojas. El 95-99% del THC en el plasma se une a proteínas plasmáticas, principalmente a lipoproteínas y en menor medida a la albumina. Es incorporado primariamente por los tejidos grasos y los órganos altamente perfundidos como el cerebro, corazón, pulmones e hígado. Tiene un volumen de distribución de 10L/kg. Es retenido en los tejidos grasos y liberado lentamente a la sangre. (19)

El metabolismo de los cannabinoides se lleva a cabo por vía hepática, mediante citocromos P-450 (CYP) y se eliminan principalmente a través de la orina.(13)

En cuanto a su vida media, posee una lenta eliminación del plasma, debido a la lenta redifusión del THC desde la grasa corporal y otros tejidos hacia la sangre. La vida media de eliminación del THC es difícil de calcular debido a que la relación de equilibrio plasma/tejido graso se alcanza lentamente, lo que resulta en bajas concentraciones plasmáticas, las cuales son difíciles de

medir. La estimación de la vida media de eliminación del THC en humanos promedio es de por lo menos 4 días.(8)

3.4 IMPLICANCIAS TERAPÉUTICAS DEL SE

Varios estudios apoyan la evidencia de que el SE y los fármacos cannabimiméticos podrían tener potencial terapéutico en numerosas patologías. Se estudió su implicancia en el tratamiento de las patologías que contaban con mayor calidad de la evidencia.

3.4.1 Esclerosis Múltiple (EM)

A pesar de sus diferentes etiologías, los trastornos neurodegenerativos presentan mecanismos fisiopatológicos similares, entre ellos neuroinflamación, excitotoxicidad, desregulación de la comunicación intercelular, disfunción mitocondrial y alteración de la homeostasis de los tejidos cerebrales.

La EM es una enfermedad autoinmune caracterizada por la desmielinización de los axones neuronales en el SNC.

Los tratamientos actuales para la EM son frecuentemente insatisfactorios en términos de eficacia y tolerabilidad. Incluso, en algunos casos, los pacientes con esta patología no responden a estos tratamientos convencionales, dando lugar a lo que denominamos EM refractaria. (20)

Interferir con la señalización endocannabinoide podría ser una opción terapéutica válida en la neurodegeneración dada la gran expresión de estos receptores a lo largo de todo el SNC.(21)

Se ha visto que la señalización del receptor CB1 y CB2 contribuye al control de la homeostasis del calcio, el apoyo trófico, la actividad mitocondrial y las condiciones inflamatorias.

Los cannabinoides podrían servir como una herramienta prometedora para modificar el resultado de la inflamación, especialmente influyendo en la actividad microglial.

La microglía tiene un sistema de señalización endocannabinoide y la maquinaria completa para la síntesis y degradación de endocannabinoides. La expresión de los receptores cannabinoides (principalmente CB2) y la producción de endocannabinoides se han relacionado con el perfil de activación de estas células y por lo tanto, el fenotipo microglial, emergiendo como uno de los mecanismos por los que microglía se activa alternativamente.(22)

Se ha demostrado que la AEA, al activar los receptores CB2, inhibe la producción biológica

de interleuquina 12 (IL-12) e interleuquina 13 (IL-13), principales citoquinas en la patogénesis de la EM.(23)

3.4.2 Cuidados Paliativos asociados al tratamiento del cáncer

- ***Náuseas y vómitos asociados a quimioterapia***

La regulación central de la emesis ocurre a través del complejo vagal dorsal (DVC), que incluye el área postrema, el núcleo del tracto solitario (nTS) y el núcleo motor dorsal del vago. Dopamina, histamina, acetilcolina, serotonina (5-HT3) y sustancia P son los neurotransmisores involucrados en la emesis.

Las tres regiones del DVC, así como sus salidas vagales en el tracto gastrointestinal se pueblan con receptores CB-1. Esto nos pone frente a un posible blanco terapéutico para el control de las náuseas y los vómitos, ya que la estimulación de estos receptores ha mostrado efectos antieméticos cuando se activa por THC (24).

Se han identificado los receptores endocannabinoides dentro de las vías reflejas eméticas, convirtiéndolas en un objetivo prometedor para el manejo de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia.(24)

- ***Anorexia y caquexia***

La disponibilidad de fármacos convencionales útiles en el tratamiento de la anorexia es muy limitada.

El cannabis aumenta el apetito por un mecanismo no bien conocido; se ha podido demostrar que después de tres horas de la administración de cannabis en sujetos normales se produce aumento del apetito, retardo de la saciedad e incremento del gusto por los alimentos, especialmente por los alimentos dulces; sin embargo, la administración crónica o dosis elevadas suprimen el apetito(25)

3.4.3 Inmunomodulación

A pesar de las continuas investigaciones con relación al sistema inmune, algunos de sus mecanismos aún no se comprenden completamente, dentro de ellos se destaca la autoinmunidad.

La relación del SE en la regulación inmune surge del hallazgo de receptores cannabinoides en células inmunitarias, principalmente del receptor CB2, lo que sugiere un rol del mismo en la inmunomodulación.

Las células T son uno de los blancos de los cannabinoides, su activación y diferenciación es dependiente de interleuquinas como la IL 17, IL 10, IL6, y NF-κB. Los cannabinoides actúan sobre la secreción de estas interleuquinas, modulando la proliferación de los Linfocitos T. Los linfocitos B y la producción de anticuerpos también están regulados por los estímulos del SE. La activación de los receptores cannabinoides en estas células generalmente ocasiona una reducción en su expresión y en la producción de anticuerpos.

Los macrófagos y monocitos también expresan estos receptores. En general, la respuesta a los cannabinoides es una disminución en su citotoxicidad y menor proliferación.

Estas funciones del SE en las células inmunitarias permiten pensar en un posible rol del mismo en distintas patologías como la artritis reumatoide, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, Diabetes Mellitus tipo I, entre otras.(26)

3.4.4 Epilepsia refractaria

La epilepsia es una enfermedad caracterizada por la hiperexcitabilidad crónica que yace en varias conexiones neuronales dentro del cerebro. Las crisis epilépticas son originadas por descargas anormales en diferentes áreas del cerebro, que causan alteraciones en el comportamiento, conciencia y sensaciones.(27) Su estudio es relevante por su gran prevalencia(28) y por su gran morbilidad (29)

Actualmente el 70% de los casos, son efectivamente controlados de manera sintomática, por drogas antiepilépticas, pero el resto de los pacientes epilépticos sufren crisis complejas de difícil manejo, llegando a la neurocirugía y electroestimulación como últimos recursos terapéuticos. (28)

Existen reportes de casos recientes que documentan el uso de cannabinoides como agentes terapéuticos para pacientes con crisis refractarias a los tratamientos convencionales. Sin embargo, los mecanismos subyacentes al efecto antiepiléptico del cannabis siguen siendo poco claros. A nivel del SNC, es probable que los derivados del cannabis puedan afectar el SE y por lo tanto modular redes neuronales implicadas en la generación o propagación de hiperexcitabilidad y crisis epilépticas. (30)

3.4.5 Manejo del Dolor

El dolor es quizás el más frecuente de todos los síntomas en numerosos procesos patológicos que, generalmente requiere tratamiento farmacológico. El arsenal de fármacos analgésicos es muy numeroso y puede resumirse en los siguientes grupos: Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), analgésicos opiáceos y coadyuvantes.(31)

Muchos cannabinoides tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias demostradas en modelos animales y en la observación clínica. El efecto analgésico se ha considerado inseparable del efecto psicomimético; sin embargo, existen datos de algunos cannabinoides, no psicoactivos, que tienen propiedades analgésicas. (31)

Así, el CBD, cannabinoide no psicoactivo, tiene un potente efecto analgésico, aunque limitado por un efecto techo. (19)

3.4.6 Enfermedades dermatológicas

En los últimos años, se han realizado diversos estudios sobre el rol de los cannabinoides para el tratamiento de patologías dermatológicas incluyendo acné, prurito, enfermedad inflamatoria de la piel y cáncer de piel.(32)

Los principales mecanismos involucrados en la acción del SE en estas patologías son la acción de los receptores en la inhibición de la proliferación de keratinocitos en humanos en estados de hiperproliferación. Disminución de la producción de sebo. Acción profibrótica. Acción antitumoral, por inhibición del crecimiento tumoral y efecto antiangiogénico tumoral.(32)

4. OBJETIVOS

- **Objetivo General:** Valorar el uso terapéutico de la marihuana.
- **Objetivos Específicos:** Estudiar el rol terapéutico de la marihuana en las enfermedades en donde la evidencia científica es más sólida. Se vio que los estudios con mayor validez metodológica referían a Esclerosis múltiple, uso en Cuidados Paliativos relacionados con el tratamiento de cáncer, Inmunomodulación, Epilepsia refractaria, Manejo del Dolor y Enfermedades Dermatológicas.

5. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión no sistemática, llevando a cabo una búsqueda en las bases de datos de PubMed, Cochrane, Scielo y Timbó.

Se incluyeron los ensayos clínicos, estudios de laboratorio de casos y controles, otras revisiones no sistemáticas y sistemáticas y estudios observacionales, que incluían a los cannabinoides y su uso con fines terapéuticos.

Los criterios de selección estuvieron determinados por la accesibilidad a los estudios, el idioma inglés o español y la fecha (últimos 20 años). Se excluyeron estudios cuya metodología consistía en reportes de un solo caso.

- **Estrategia de búsqueda:** Los términos Mesh utilizados en la búsqueda en las bases de datos PubMed fueron: "Cannabis" and "Múltiple Sclerosis". "Cannabis" and "Palliative Cares", "Cannabis" AND "Cancer" AND "Pain", "Cannabis" and "Vomiting", "Cannabis" AND "Chemotherapy", "Cannabis" AND "Neuropathic Pain". "Cannabis" AND "Skin Diseases". "Cannabis" AND "Immunity". "Cannabis" AND "Medical Marijuana/therapeutic use" AND "Epilepsy" AND "Drug Resistant Epilepsy". En las plataformas Scielo, Timbó y Cochrane se utilizaron las palabras: “cannabis medicinal”, “tratamiento del dolor asociado al cáncer” y “tratamiento estándar de náuseas asociado a quimioterapia”.

6. RESULTADOS

El número de estudios recuperados en las bases de datos y los seleccionados se representan en la **Tabla 1.** (Ver Anexos)

6.1 Esclerosis Múltiple (EM)

El cannabis ha sido tradicionalmente usado para aliviar síntomas relacionados a esta enfermedad. A lo largo de los años se ha demostrado el lugar de los cannabinoides como inmunosupresores y neuroprotectores como ya fue mencionado.(33)

Se realizó en 2014 un estudio transversal observacional donde se compararon individuos sanos que consumieron o no cannabis con individuos portadores de EM que consumieran o no cannabis. Los casos de EM no recibieron el cannabis por parte de los investigadores, sino que lo adquirirían por sus propios medios en botánicas apartados en la ley que regula el uso medicinal de la marihuana en el estado de Washington (1998) en Estados Unidos. La vía de consumo fue vaporizada en todos los casos.

Los controles eran individuos sanos que consumían cannabis de forma recreacional habitualmente en forma vaporizada.

Se observó que los dos grupos que consumieron cannabis mostraban una disminución en la migración de monocitos, así como de la concentración de interleuquinas en sangre, mientras que la concentración de AEA fue más elevada en los individuos con EM con respecto a los individuos sanos, independientemente del uso de cannabinoides.(34)

Sativex® (nombre comercial de nabiximol) es un spray oral derivado del cannabis que contiene en cada disparo 2,7 mg de THC y 2,5mg de CBD. Este medicamento ha sido intensamente investigado como tratamiento para la EM refractaria.(17)

Esto se vio reflejado en un ensayo clínico realizado en el 2011, dónde se eligieron a 572 paciente portadores de EM refractaria al tratamiento habitual. Se los incluyó en un estudio simple-ciego, durante 4 semanas, tratándolos con Sativex® además de su medicación habitual.(17)

Aquellos sujetos que mejoraron en un 20% la espasticidad pasaron a la segunda fase del estudio. Estos sujetos (n=272) entraron a un estudio de 12 semanas de duración, doble ciego, con 2 grupos distribuidos al azar comparando Sativex® vs Placebo. Los resultados arrojaron una significativa ventaja de Sativex® sobre el placebo para la disminución de espasticidad, dolor crónico, espasmos musculares, vejiga neurógena y mejora en la calidad de sueño. Sobre la base de estos resultados es que Sativex® fue aprobado en el 2010 en Reino Unido y España para el tratamiento de la espasticidad en la EM refractaria y subsecuentemente en más de 19 países donde no se incluye Uruguay.(17)

6.2 Uso en Cuidados Paliativos asociado al tratamiento del cáncer

6.2.1 Náuseas y vómitos asociados a quimioterapia

Machado et al. Realizaron en el año 2008, un metaanálisis donde revisaron todos los ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema publicados en la literatura donde participaron individuos con cualquier tipo de cáncer que recibieran tratamiento quimioterapéutico, independientemente del género, edad y lugar del tratamiento. Los esquemas quimioterapéuticos incluidos tenían potencial emético bajo, moderado y alto. La vía de administración de las sustancias derivadas de *C. sativa* fue tanto oral como inhalada. En total se incluyeron 96 artículos que cumplían con los objetivos y el alcance de la revisión.

Se investigó el THC sintético en pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia, el mismo demostró una actividad antiemética superior a los neurolépticos, mientras que otros cannabinoides tuvieron una ventaja clínica pero no estadística. (24)

6.2.2 Síndrome de anorexia y caquexia

La anorexia y la caquexia en pacientes con cáncer se refieren a un espectro de cambios metabólicos que comienza con una ingesta reducida de calorías y grados variables de inflamación y progresa a un estado refractario y catabólico ligado a un bajo rendimiento y a una corta supervivencia.

Jatoi et al. Realizaron en 2005 un ensayo aleatorizado con 469 pacientes portadores de cáncer avanzado donde compararon el Dronabidol (forma sintética de THC) y acetato de megestrol para el tratamiento de la anorexia asociada, con hallazgos significativos a favor del megestrol. (35)

Strasser, et al. Realizaron un ensayo clínico multicéntrico, de fase III, randomizado, doble ciego. Donde comparó el uso de THC con el THC + CBD y con placebo en un grupo de pacientes con caquexia por cáncer. No encontró mejoras significativas del uso de cannabinoides con relación al placebo, en la supervivencia ni en el peso.(25)

6.3 Inmunomodulación

Katz, et al. Describen en su revisión del año 2017, la acción de los cannabinoides, principalmente THC y CBD. Sobre los Linfocitos T, en general, tienen como consecuencia un aumento de la población de linfocitos T reguladores e IL10 y una disminución de la población th17, IL17, IL 2, e interferón- γ .(26)

En el mismo trabajo, se describe el rol sobre los Linfocitos B. En un estudio in-vivo con modelo murino, estudia el uso de CBD previo a estimulación con ovoalbúmina (OVA). El resultado de este estudio muestra una reducción de los niveles de inmunoglobulinas (IgM e IgG) anti-OVA. Además, se reportó una disminución en el número de Linfocitos B, Linfocitos T Helper, y Linfocitos T citotóxicos.(26)

Describieron además, un estudio in vitro con macrófagos murinos, que reportó, una disminución de su citotoxicidad, en respuesta a la exposición a CBD, comparado con macrófagos no expuestos. En diferentes estudios, reportan una similar respuesta con tendencia a la inmunosupresión tanto en macrófagos como en monocitos. Se obtuvieron similares resultados en diferentes estudios que evaluaban endocannabinoides, fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos. (26)

Katz, et al. Analizaron un estudio que revela una menor cantidad de AEA en la sinovial de pacientes sanos frente a la de pacientes con AR. Además hace referencia a dos estudios que reportan una disminución en la producción de IL 6 e IL 8 en pacientes con AR. Adicionalmente, describe un estudio en modelo murino, que demostró reducción en la producción de mediadores proinflamatorios, así como disminución en la inflamación y lesión articular en ratones con artritis colágeno-inducida (CIA) que recibieron CBD, frente a ratones con CIA sin tratamiento.(26)

De Filippis, D. et al., en el año 2011, describieron el efecto del CBD a nivel celular, utilizando biopsias de colon de 18 pacientes, de los cuales 8 eran sanos y 10 tenían diagnóstico de Colitis Ulcerosa Crónica (CUC). Los tejidos fueron expuestos a LPS e INF- γ exógenos (induciendo la inflamación intestinal), en presencia o ausencia de CBD. Las muestras expuestas a CBD, principalmente las de pacientes con CUC, demostraron reducción de mastocitos y de la producción de TNF- α . (36)

Battista, N. et al., en el 2013, reportaron un aumento en la expresión de los receptores CB1 y CB2 en biopsias tomadas de segunda parte del duodeno de 16 pacientes afectados por enfermedad celiaca sin complicaciones (9 hombres y 7 mujeres, edad media 40.6 años, rango 19-71), en comparación con biopsias de 17 pacientes sanos (10 hombres y 7 mujeres).(37)

Weiss, L. et al., en su estudio realizado en el 2006, con modelo murino de diabetes tipo I, compararon un grupo que recibió CBD con un grupo que recibió placebo. Reportaron una disminución en la prevalencia de la enfermedad, y una reducción en la síntesis de interferón- γ y TNF- α , en los ratones expuestos a CBD en comparación con los que recibían placebo. (38)

6.4 Epilepsia refractaria

Devinsk O. et al realizaron un ensayo clínico, multicéntrico, sin control, sin ciegos, utilizando aceite purificado a base de extracto de CBD (Epidiolex) como un complemento para la epilepsia refractaria en niños y jóvenes adultos. Donde se reportó una reducción media de 32% en los episodios convulsivos. (39)

Gloss D, en el año 2014, realizó una revisión de la literatura disponible sobre el uso de cannabis como método terapéutico para la epilepsia, concluyendo que la evidencia disponible es escasa para poder considerar el uso de cannabis como agente antiepiléptico. (27)

Press et al, realizaron, en el año 2015, un estudio retrospectivo, de serie de 75 casos de epilepsia refractaria en niños, que habían recibido cannabinoides. Se concluyó una reducción mayor al 50% en frecuencia de crisis en 25 pacientes (33%). (29)

6.5 Manejo del Dolor

El estudio de Campbell et al, un ensayo clínico randomizado, realizado en el 2001, con 18 sujetos, no reporto beneficios del uso del cannabinoides frente a la codeína en el tratamiento del dolor, pero si frente al placebo.(31)

Por otro lado, los estudios de Lynch (2011), et al, Fine (2013), et al y Aggarwal (2013), et al.(40)(41)(42) Reportaron que el uso de cannabinoides era seguro y eran moderadamente efectivos para el tratamiento de distintos tipos de dolor: neuropático, visceral y postoperatorio.

Adicionalmente numerosas publicaciones han postulado el efecto de los cannabinoides en el tratamiento del dolor, sin embargo, estos estudios están limitados a reporte de caso, casos anecdóticos, o estudios de laboratorio de investigación científica sobre cefaleas, dolor neuropático, dolor inducido por quimioterapia, dolor por artritis reumatoide y dolor muscular. (31)

La revisión sistemática realizada por J. Aviram en el año 2017 (31), uno de los estudios más recientes enfocado en el efecto analgésico de los cannabinoides, reporta una alta-moderada calidad de evidencia en los estudios referentes a la eficacia de los cannabinoides en el dolor crónico, especialmente en el dolor por cáncer, este tipo de dolor se estudió en profundidad y se describe a continuación.

El dolor crónico no producido por cáncer, así como el dolor neuropático fueron las entidades mejor estudiadas donde era más aconsejable el tratamiento con cannabinoides.(31)

Controversialmente los estudios sobre el dolor postoperatorio tuvieron resultados contradictorios, donde en algunos casos resultaron efectivos, mientras que en otros no demostraron beneficios frente al placebo. (31)

De forma similar, un reciente metaanálisis, comparó 26 estudios sobre el dolor crónico, llegando a la conclusión de que no hubo beneficios asociados al uso de cannabinoides sobre el uso de placebo en el tratamiento. Con relación al dolor neuropático, 5 de estos estudios demostraron un beneficio del uso de cannabinoides en un amplio porcentaje de los casos, siendo esta una de las indicaciones más estudiadas de la administración de cannabinoides. (31)

Casey et al. en un estudio en modelo murino, en el año 2017, demostraron el efecto sinérgico del CBD y el THC en un modelo in vitro. El tratamiento combinado con THC y CBD

a altas dosis ofreció mayor eficacia en el alivio del dolor que el THC solo, pero a expensas de una reducción de la ventana terapéutica.

De forma alternativa, bajas dosis de THC-CBD, tienen la ventaja de una mejor ventana terapéutica a expensas de una menor respuesta analgésica, en comparación con el THC.

De esta forma, el tratamiento a dosis bajas con THC: CBD no es recomendado como tratamiento analgésico de primera línea. Sin embargo, estos hallazgos, resaltan el potencial del Nabiximol en el tratamiento del dolor neuropático, como sinergista, así como fármaco de segunda línea en pacientes con contraindicaciones para los fármacos ya establecidos como tratamiento convencional. (43)

6.6 Enfermedades Dermatológicas

Uno de los usos más prometedores de los cannabinoides es en el tratamiento del prurito. Mounessa, et al. Describe en su revisión bibliográfica del año 2017, un ensayo clínico de 21 pacientes con prurito por síndrome urémico en hemodiálisis. La aplicación tópica de una crema con lípidos fisiológicos y cannabinoides endógenos aplicados dos veces al día por tres semanas eliminó completamente el prurito en el 38% de los casos. (32)

Stander et al, realizaron en el año 2006 un estudio observacional con 22 pacientes con prurito, en los que el uso tópico de una crema con Palmitoylethanolamida (PEA), la cual estimula la producción de AEA activando los receptores CB1, logró reducir el prurito en un 86.4% de los casos, además de ser bien tolerado por los pacientes. (44)

Se estudió también el efecto antiinflamatorio de los cannabinoides, como tratamiento para dermatitis por alergias de contacto y dermatitis atópica.

Petrosino et al, reportaron en un estudio realizado en el 2010, en modelo murino, la secreción de PEA en respuesta a la dermatitis por alergia de contacto inducida, como un agente endógeno protector. Se cree que esta función se debe a su rol en la reducción de las etapas tardías de la dermatitis por alergia de contacto regulando la infiltración de mastocitos, angiogénesis, y por ende el prurito.

En el mismo estudio el THC demostró efectos antiinflamatorios, independientes de los receptores CB1 y CB2, ya que se observó este efecto tanto en ratones salvajes como ratones Knock Out para el gen que codifica dichos receptores. En ambos grupos, la aplicación tópica de THC disminuyó la inflamación por alergia de contacto. (45)

Soliman et al, realizaron en julio del año 2016, una revisión bibliográfica sobre el uso de los cannabinoides en el tratamiento del melanoma en donde pudieron concluir que tanto los

endocannabinoides, cannabinoides sintéticos y fitocannabinoides, tienen efectos antitumorales en carcinoma keratinocítico y melanoma, tanto in vitro como in vivo. (46)

Estudios más recientes, como el de Goldman et al. (2015), realizado en modelo murino, han probado el efecto del THC en el crecimiento de las células de la línea del melanoma, in vivo e in vitro, comparando ratones wild type con ratones knock out para los genes de receptores CB1 y CB2. Además, estudiaron el uso del THC subcutáneo en ratones con melanoma químicamente inducido, el cual demostró un efecto inhibitorio sobre el crecimiento tumoral, incluso en ratones knock out para CB1 y CB2. (47)

En su revisión bibliográfica del año 2009, Kupczyk et al., describen una crema con PEA que está siendo investigada para el uso en pacientes con prurito por dermatitis atópica, habiendo demostrado reducir el prurito. (48)

7. DISCUSIÓN

Se revisaron los 371 estudios recuperados, de los cuales se pudo establecer que la evidencia con mayor respaldo metodológico se refería a las patologías ya mencionadas. De estos se analizaron en profundidad 26 estudios y algunos trabajos citados por los mismos, para evaluar el rol terapéutico de la marihuana. Con el objetivo planteado para esta revisión la evidencia hallada fue escasa y de calidad insuficiente. El estudio de estos artículos derivó en más interrogantes que respuestas a nuestro planteo inicial. Enfrentamos grandes desafíos a la hora de seleccionar los estudios con evidencia más sólida, debiendo sortear las barreras que impone no solo la subjetividad de los autores sino también la falta de criterios de selección dado por la poca experiencia con la que contábamos en este aspecto.

Además, como fue explicado, el SE es un sistema de descubrimiento relativamente reciente que se caracteriza por su complejidad y por la ubicuidad de sus receptores lo que dificulta el conocimiento exhaustivo del perfil farmacológico de la marihuana.

En ninguno de los estudios encontrados se analizó la marihuana fumada para el uso de medicinal lo que no sería éticamente correcto por las implicancias en la seguridad del paciente al exponerlo a los productos tóxicos de la combustión. Es por esto que este grupo de trabajo plantea que el término “marihuana medicinal” de uso corriente se presta a confusión y debe ser cambiado por “derivados cannábicos para uso medicinal”. Los derivados cannábicos para uso medicinal deben ser vistos como cualquier otro medicamento y se les debe exigir los mismos requisitos que se les exige a cualquier otra molécula para que sea comercializada con fines medicinales.

Su uso medicinal debe distinguirse de su uso recreacional, ya que suponen no solo vías diferentes de administración sino también distintos efectos y potenciales riesgos. Consideramos que la no distinción entre estos dos términos, sumado a la falta de evidencia de calidad que estudie su uso,

es lo que hoy en día posiciona al cannabis en un lugar de grandes cuestionamientos por parte de los profesionales de la salud y de toda la comunidad. Todo esto lleva a que los estudios realizados estén sesgados, permitiendo que influya la subjetividad por parte de los autores a la hora de valorar los resultados.

Además de esto, la imposibilidad de realizar estudios en muchos países dada la ilegalidad que rige el uso del cannabis hace que sea muy difícil quitar las sombras que caen sobre los posibles usos de los cannabis en medicina. Su potencial terapéutico es aún desconocido tanto como los riesgos que derivan de su uso medicinal. De todas maneras, consideramos que estamos frente a una herramienta terapéutica que no debemos menospreciar y sobre la cual es imperioso realizar nuevo estudios.

Otro punto de discusión es en relación con su vía de administración. Debido a la poca evidencia y las limitaciones hasta el momento de la investigación en humanos con cannabis, se desconoce acerca de los riesgos y beneficios de las diferentes presentaciones. Existe una necesidad de esclarecer mediante ensayos clínicos la forma más segura y eficiente para la prescripción de los cannabinoides.

Como recomendación general para el médico y para la población general, en el estado actual del conocimiento los derivados cannábicos para uso medicinal deberían ser vistos como posibles herramientas terapéuticas de segunda o tercera línea, aún en estudio, cuando otros medicamentos no han demostrado eficacia.

Es importante destacar que existen preparados de calidad farmacéutica como Sativex® que han sido aprobados para su uso por distintas agencias de regulación en el mundo, con lo cual si bien la evidencia no es clara y su rol terapéutico es aun cuestionado, la evidencia nos permite contar con este recurso y establecer un punto de partida para posteriores estudios con mayor validez que puedan establecer nuevos usos para estos fármacos.

Con relación a la EM, algunos de los trabajos más actuales reportan un beneficio de la combinación de THC:CBD, proponiendo al mismo como fármaco de segunda o tercera línea, principalmente para los pacientes con espasticidad. De todas formas, cabe destacar que no han demostrado ser suplentes del tratamiento convencional.

En cuanto al uso de los cannabinoides en la Epilepsia Refractaria, existen algunos ensayos clínicos que sugieren que el CBD y el THC podrían llegar a ser efectivos en el tratamiento de algunos pacientes. Aun así esta evidencia carece de validez metodológica y los estudios son limitados, por lo que no es posible arribar a conclusiones que avalen el uso terapéutico de los cannabinoides como primera línea dentro de los planes establecidos, dado que los riesgos y beneficios no han sido estudiados en profundidad.

Respecto al rol de los cannabinoides en el tratamiento del Dolor, diversos estudios proponen su uso, principalmente como fármacos coadyuvantes, por su acción sinérgica con los analgésicos utilizados en cualquier rango terapéutico. Incluso, algunos trabajos proponen el uso de cannabinoides como alternativa para a los opiáceos, con el fin de evitar los efectos adversos del uso a largo plazo de estos últimos. Se destaca su rol en el tratamiento del dolor Neuropático, donde en trabajos recientes la combinación de THC:CBD demostró gran beneficio como fármaco sinergista, así como fármaco de segunda línea en pacientes con contraindicaciones para los fármacos ya establecidos como tratamiento convencional. De todas formas, es poca la evidencia hasta el momento de la eficacia de estos fármacos en humanos, haciendo necesario profundizar en investigación mediante ensayos clínicos, que permitan avalar su uso.

La bibliografía consultada sobre el uso de los cannabinoides en cuidados paliativos asociados al tratamiento del cáncer reportó un beneficio del mismo para paliar síntomas como las náuseas, vómitos, caquexia, anorexia, principalmente en estudios con pacientes en tratamiento con quimioterapia. De todas formas, la evidencia hasta el momento no es suficiente para establecer los cannabinoides como tratamiento recomendado.

Se analizaron diversos estudios sobre el rol de los cannabinoides para el tratamiento de patologías dermatológicas incluyendo prurito, enfermedad inflamatoria de la piel y cáncer de piel. Se propone un rol prometedor de los cannabinoides. Incluso, se han comenzado a implementar por parte de algunos dermatólogos como opción terapéutica, en pacientes con prurito, sin disfunción hepática, tiroidea ni renal. Además, se propone que los cannabinoides podrían tener efectos antiinflamatorios y antitumorales. Sin embargo, es necesario profundizar la investigación clínica antes de que puedan ser utilizados con estos propósitos terapéuticos.

Se ha demostrado por numerosos estudios el rol inmunomodulador de los cannabinoides. Se reportó en algunos estudios el uso de los cannabinoides como tratamiento para patologías inmunomediadas como la enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, psoriasis, etc. Sin embargo, la evidencia no es la suficiente para su utilización como tratamiento.

Como ya fue comentado, la medicina basada en la evidencia integra la mejor evidencia científica disponible con la experiencia, la habilidad clínica, el conocimiento de la fisiopatología y las preferencias de los pacientes. Permite una toma de decisiones fundamentada en datos e información cuya veracidad y exactitud estén rigurosamente comprobados. Es decir, una práctica médica basada en los resultados de investigación científica de la mejor calidad.

No contamos en la actualidad con evidencia solida sobre el uso medicinal de los cannabinoides, por lo que nos planeamos la necesidad de llevarlos a cabo para poder así tomar decisiones clínicas objetivas y asertivas.

8. CONCLUSIONES

El uso medicinal de los cannabinoides no ha sido estudiado en profundidad y la calidad de la evidencia disponible no es suficiente.

Es conveniente dejar de utilizar los términos “marihuana medicinal”. En su lugar se recomienda utilizar: “derivados cannábicos para uso medicinal”, debido a que los estudios en relación a su uso medicinal se enfocan en éstos.

En general, los derivados cannábicos para uso medicinal podrían ser herramientas de segunda o tercera línea y que no han demostrado ser superiores que los tratamientos convencionales para la EM, epilepsia refractaria, el tratamiento del dolor, uso en cuidados paliativos, enfermedades dermatológicas e inmunomodulación.

Esta revisión pretende ser el punto de partida de nuevos proyectos de investigación que incluyan ensayos clínicos de mayor validez metodológica, con mayor número de pacientes, valiéndonos de la nueva normativa que regula su utilización con estos fines.

9. DECLARACIONES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiamiento: No contamos con financiamiento de ninguna institución pública y/o privada; así como de terceros.

10. AGRADECIMIENTOS

Al Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Gonzalez MP, Sáiz P, Quirós MG, López JL. Personalidad y Uso-Abuso de Cánmbis. Adicciones. 2000;12:185–96.
3. Kilmer B. Recreational Cannabis — Minimizing the Health Risks from Legalization. Perspective [Internet]. 2017;363(1):1–3. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:New+engla+nd+journal#0>
4. 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
5. Vega-de Céniga , N. Allegue-Allegue, S. Bellmunt-Montoya, C. López-Espada, R. Riera-Vázquez, T. Solanich-Valldaura, J. Pardo-Pardo. Medicina basada en la evidencia: concepto y aplicación. FORMACIÓN CONTINUADA.2008
6. Pain S. For thousands of years cannabis has been valued as a versatile herbal medicine . In the twentieth century , prescription gave way to proscription . Might this ancient remedy be about to regain its healing reputation ? By Stephanie Pain. Nature. 2015;(525):S10–1.
7. López-Moreno JA, González-Cuevas G, Moreno G, Navarro M. The pharmacology of the endocannabinoid system: Functional and structural interactions with other neurotransmitter systems and their repercussions in behavioral addiction. Addict Biol. 2008;13(2):160–87.
8. Abramovici H. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids - Health Canada. Ethics. 2013;9:152.
9. Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoides. Cannabinoids. 2006;1(10):10–4.
10. Rodriguez 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.
11. Guzmán M, Galve-Roperh I. Endocannabinoides : un nuevo sistema de comunicación en el

cerebro. *Av en Neurocienc Neurotransmisores y Patol Nerv.* 2009;177–94.

12. Rácz I, Bilkei-Gorzo A, Markert A, Stamer F, Göthert M, Zimmer A. Anandamide effects on 5-HT₃ receptors in vivo. *Eur J Pharmacol.* 2008;596(1–3):98–101.
13. Sigel E, Baur R, Rácz I, Marazzi J, Smart TG, Zimmer A, et al. The major central endocannabinoid directly acts at GABA(A) receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2011;108(44):18150–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3207709&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Lovinger D. Presynaptic modulation by endocannabinoids. In: *Handb Exp Pharmacol.* 2008. p. 435–77.
15. Casadiego-Mesa AF, Lastra-Bello SM. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. *Rev la Fac Med.* 2015;63(3):501–10.
16. Ódena García G. Paper del receptor de cannabinoides 1 (CB1) a la Cirrosi experimental. Eefecte del bloqueig de CB1 sobre les complicacions de la cirrosi. Barcelona U de, editor. España; 2012.
17. 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.
18. Pascual Simón José Ramón FRBL. Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides. *MEDISAN* [Internet]. 2017;21:334–45. Available from: http://scihub.cc/http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000300014&lng=es.
19. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):327–60.
20. Thompson AJ. REHABILITATION IN MULTIPLE SCLEROSIS. 2001;71(suppl II).
21. Ranieri R, Laezza C, Bifulco M, Marasco D MA. Endocannabinoid System in Neurological Disorders. *Recent Pat CNS Drug Discov* [Internet]. 2016;10(2):90–112. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27364363>

22. Mecha M, Carrillo-Salinas FJ, Feliú A, Mestre L, Guaza C. Microglia activation states and cannabinoid system: Therapeutic implications. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2016;166:40–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.06.011>
23. Correa F, Docagne F, Mestre L, Clemente D, Hernangómez M, Loría F, et al. A role for CB2 receptors in anandamide signalling pathways involved in the regulation of IL-12 and IL-23 in microglial cells. *Biochem Pharmacol*. 2009;77(1):86–100.
24. Machado Rocha FC, Stéfano SC., De Cássia Haiek R., Rosa Oliveira LMQ, Da Silveira DX. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014;(3). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009270.pub3>
28. Reddy DS. The Utility of Cannabidiol in the Treatment of Refractory Epilepsy. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(2):182–4.
29. Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2015;45(July 2014):49–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.02.043>
30. 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>
31. Aviram, J. Samuelly-Leichtag P. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain

Management: A Systematic Review and Meta- Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 2017;20:E755–96.

32. Mounessa JS, Siegel JA, Dunnick CA, Dellavalle RP. The role of cannabinoids in dermatology. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017;77(3):e87–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.02.056>
33. 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>
34. Sexton M, Cudaback E, Abdullah RA, Finnell J, Mischley LK, Rozaga M. CANNABIS USE BY INDIVIDUALS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: EFFECTS ON SPECIFIC IMMUNE PARAMETERS. *Inflammopharmacology*. 2015;22(5):295–303.
35. Jatoi BA, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Therapy for Cancer-Associated Anorexia : A North Central Cancer Treatment Group Study. 2002;20(2):567–73.
36. de Filippis D, Esposito G, Cirillo C, Cipriano M, de Winter BY, Scuderi C, et al. Cannabidiol reduces intestinal inflammation through the control of neuroimmune axis. *PLoS One*. 2011;6(12):1–8.
37. Battista N, Di Sabatino A, Di Tommaso M, Biancheri P, Rapino C, Giuffrida P, et al. Altered Expression of Type-1 and Type-2 Cannabinoid Receptors in Celiac Disease. *PLoS One*. 2013;8(4):4–9.
38. Weiss L, Zeira M, Reich S, Har-Noy M, Mechoulam R, Slavin S, et al. Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity*. 2006;39(2):143–51.
39. Devinsk, O. Theile, E. Lauz, L. Friedman, D. Patel ABJ. Efficacy and safety of Epidiolex (Cannabidiol) in children and young adults with treatment-resistant epilepsy: update from the expanded access program. *Am Epilepsy Soc*. 2015;3:303.
40. 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.

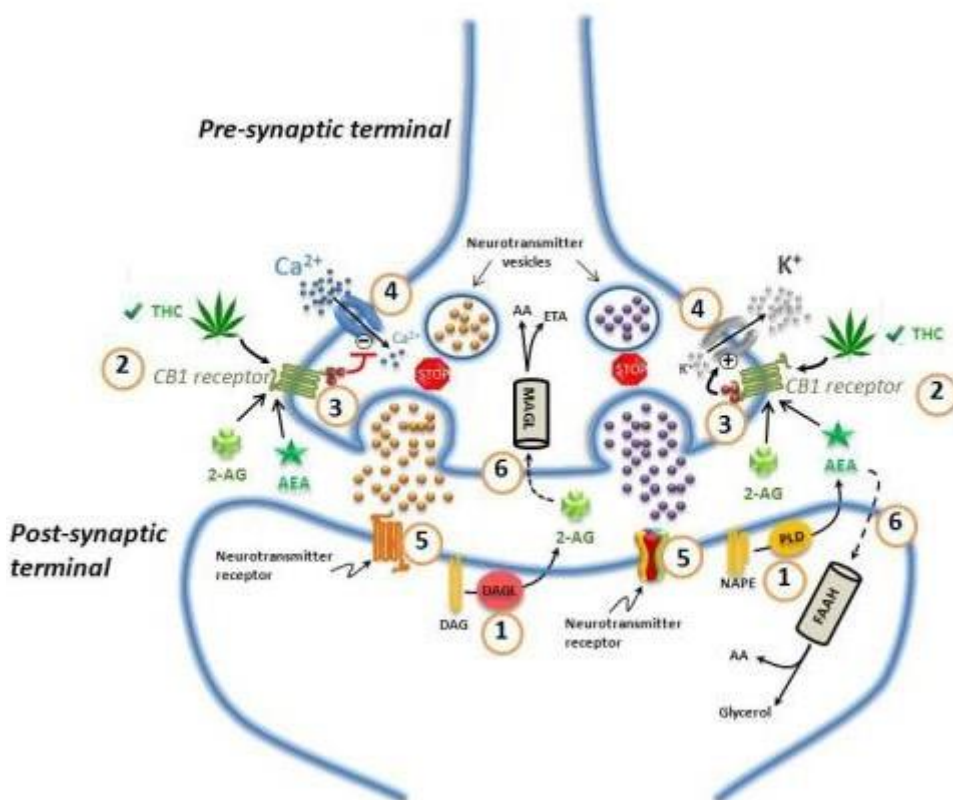
41. Fine PG, Rosenfeld MJ. The Endocannabinoid System, Cannabinoids, and Pain. *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. 2013;4(4):1–15. Available from:
[http://www.rmmj.org.il/\(S\(zyzz0yzwgjwi5cfwtshintnn\)\)/Pages/Article.aspx?manuId=298](http://www.rmmj.org.il/(S(zyzz0yzwgjwi5cfwtshintnn))/Pages/Article.aspx?manuId=298)
42. Aggarwal SK. Cannabinergic Pain Medicine A Concise Clinical Primer and Survey of Randomized-controlled Trial Results. *Clin J Pain*. 2013;29(0):162–71.
43. Casey SL, Atwal N, Vaughan CW. Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model [Internet]. *Pain*. 2017. 1 p. Available from:
<http://insights.ovid.com/crossref?an=00006396-9000000000-99155>
44. Ständer S, Reinhardt HW, Luger TA. Topische cannabinoidagonisten. Eine effektive, neue möglichkeit zur behandlung von chronischem pruritus. *Hautarzt*. 2006;57(9):801–7.
45. Petrosino S, Cristino L, Karsak M, Gaffal E, Ueda N, Tüting T, et al. Protective role of palmitoylethanolamide in contact allergic dermatitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2010;65(6):698–711.
46. Soliman E, Da L, Dross R Van. Cannabinoids as Therapeutics for Non-Melanoma and Melanoma Skin Cancer. 2016;4.
47. Glodde N, Jakobs M, Bald T, Tüting T, Gaffal E. Differential role of cannabinoids in the pathogenesis of skin cancer. *Life Sci* [Internet]. 2015;138:35–40. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2015.04.003>
48. Kupczyk P, Reich A, Szepietowski JC. Cannabinoid system in the skin - A possible target for future therapies in dermatology. *Exp Dermatol*. 2009;18(8):669–79.

12. ANEXOS

Tabla1. Resultados de búsqueda en base de datos PubMed con términos MeSH

TÉRMINOS “MESH”	ARTÍCULOS RECUPERADOS	ARTICULOS USADOS
“Cannabis” AND “Multiple sclerosis”	88	4
"Cannabis" AND "Medical Marijuana/therapeutic use" AND "Epilepsy" AND "Drug Resistant Epilepsy"	7	3
“Cannabis” AND “immunity”	15	2
“Cannabis” AND “Skin Diseases”	55	2
“Cannabis” AND “Pain Mannagement”	25	6
“Cannabis” AND “Vomiting”	20	3
“Cannabis” AND “cancer”	121	2
“cannabis” AND “palliative cares”	40	4

Imagen 1. Rol de los receptores CB1 en el SNC



(1) Síntesis de los endocannabinoides en las terminales posinápticas: AEA a partir de la hidrólisis mediada por fosfolipasa-D (PLD) del lípido de membrana, N-araquidonoilfosfatidiletanolamina (NAPE); 2-AG de la hidrólisis mediada por diacilglicerol lipasa (DAGL) del lípido de membrana diacilglicerol (DAG). (2) AEA y 2-AG se difunden en forma retrógrada hacia los terminales pre-sinápticos y al igual que los cannabinoides exógenos (THC, CBD, etc.), se unen y activan los receptores acoplados a la proteína G (CB1); (3) Esta unión desencadena la activación y liberación de las proteínas G_i / G_o de los receptores CB1 e inhibe la adenililciclasa, disminuyendo así la formación de AMP cíclico y la actividad de la proteína quinasa A. (4) La liberación de las proteínas G_i / G_o también da lugar a la apertura de canales K^{+} que rectifican hacia dentro causando una hiperpolarización de los terminales pre-sinápticos y el cierre de los canales Ca^{2+} , inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios (Glutamato, GABA, 5-hidroxitriptamina (5-HT), acetilcolina, noradrenalina, dopamina, D-aspartato y colecistoquinina). (5) Una vez liberados, difunden y se unen a receptores postsinápticos. (6) La anandamida y la 2-AG vuelven a entrar en las terminales nerviosas pos- o presinápticas donde son respectivamente catabolizadas por hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH) o monoacilglicerol lipasa (MAGL) para dar ácido araquidónico (AA) y etanolamina (ETA), o ácido araquidónico y glicerol. Figura adaptada de Abramovici H. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids - Health Canada. Ethics. 2013;9:152. ⁽⁶⁾.