



FORO INTERNACIONAL
Actualización sobre los usos médicos y terapéuticos del cannabis

Una iniciativa de

La Oficina en Washington para Asuntos Latinoamericanos (WOLA)
Drug Policy Alliance (DPA)
Transnational Institute (TNI)
Friederich Ebert Stiftung (FESUR)

Ministerio de Salud Pública (MSP) de Uruguay
Junta Nacional de Drogas (JND) de Uruguay
Universidad de la Republica (UdelaR) de Uruguay

8-10 de abril de 2014
Montevideo, Uruguay

Índice

Introducción	3
Sesión de apertura	3
SESION 1: Aspectos comunicacionales y psico-sociales del uso médico del cannabis	5
SESION 2: Aspectos farmacéuticos relativos al cannabis y derivados	9
Rudolph Brenneisen	9
Universidad de Berna, Suiza. Departamento de Investigación Clínica	9
Alan Shackelford	14
SESION 3: Investigación clínica	18
Zachary Walsh	18
Philippe Lucas	24
Edward Maa	28
SESION 4: Investigación básica	31
Manuel Guzmán	31
William Notcutt	33
Lester Grinspoon	36
José Alexandre S. Crippa	38
A modo de conclusiones	40

Introducción

Entre el 8 y 10 de abril del 2014, la Oficina en Washington para Asuntos Latinoamericanos (WOLA), Drug Policy Alliance (DPA), Transnational Institute (TNI) y la Friederich Ebert Stiftung (FESUR) en conjunto con el Ministerio de Salud Pública (MSP), la Junta Nacional de Drogas (JND) y la Universidad de la Republica (UdelaR) del Uruguay, organizaron en Montevideo el foro internacional de actualización sobre los usos médicos y terapéuticos del cannabis.

El objetivo general de este taller fue generar un espacio de intercambio de experiencias sobre los usos médicos y terapéuticos del cannabis y discusión de su marco regulatorio. Lo que sigue es la relatoría de estos días de trabajo. Pretende brindar una visión general de las opiniones expresadas durante el encuentro y señalar los interrogantes y desafíos identificados por los participantes en torno a la regulación del cannabis para su uso medicinal. Si bien en general se sigue el orden de las presentaciones, algunas discusiones fueron reorganizadas para facilitar su lectura. Asimismo, cabe aclarar que lo registrado no representa necesariamente la opinión mayoritaria de los asistentes.

Sesión de apertura

Desde hace por lo menos dos años, la Junta Nacional de Drogas está trabajando para poner el tema de la regulación del mercado de cannabis sobre la mesa, en un esfuerzo por romper el tabú que caracteriza el tema. Ha sido una gran apuesta de cooperación nacional e internacional en el que han participado un conjunto de organizaciones sociales, técnicos, académicos y *policy makers*.

Este “manto de oscurantismo” que ha caracterizado a la guerra contra las drogas, condenó a muchas personas a vivir situaciones muy duras, que no tiene que ver con el uso de estas sustancias. Se busca empezar una nueva etapa para cambiar la relación que las personas tienen entre sí y con la sustancia, despojando al cannabis de una malignidad que no tiene, más allá de los daños que estén asociados a su uso. La sociedad civil ha sido precursora de este debate, cuando nadie quería hablar del tema, sentando las bases que hicieron posible que hoy estemos donde estamos, y es necesario reconocer esta contribución. En aquel momento, desde la JND se hablaba que las personas hacen uso del cannabis en la búsqueda del placer, y a veces en ese camino encuentran dolor. El estado está ausente en esos momentos. En aquel entonces se eludió el tema del uso medicinal, porque la evaluación política era que no era el modo de empezar. Hoy hemos avanzado y parecemos estar llegando a un cambio cultural que nos permite plantearnos nuevas discusiones.

La ley 14294 que regía en Uruguay antes de la reforma del mercado de cannabis en la que estamos embarcados, podría haber habilitado mayor progreso del conocimiento en torno a los usos medicinales y terapéuticos del cannabis, en la búsqueda de mejorar las condiciones de vida de los ciudadanos; según el Secretario General de la Junta Nacional de Drogas, Julio Calzada, “por qué no ocurrió cuando podría haber ocurrido, es algo sobre lo que hay que reflexionar”.

Desde el Ministerio de Salud pública, se destaca que avanzar en el camino de la regulación del cannabis para uso medicinal y terapéutico es importante porque:

En primer lugar, se inserta en el marco de la reforma del sistema de salud que Uruguay se ha planteado. En particular, la reforma tiene los objetivos estratégicos de mejorar: i) La universalización de la cobertura a la salud, partiendo desde una situación base complicada y restrictiva. ii) Accesibilidad a los bienes y servicios, para que las personas tengan las mismas condiciones de tratamiento, sean quienes sean. iii) La calidad de los servicios de salud. No nos podemos coartar de técnicas que pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes; auto-restringirnos, como se planteaba anteriormente. Así, el uso terapéutico del cannabis juega un rol muy importante para profundizar la reforma.

En segundo lugar, se inserta en el marco de la "estrategia por la vida y convivencia" presentada en el 2011, donde se plasmó el apoyo del poder Ejecutivo a la regulación del cannabis. Según el Ministro de Desarrollo Social, Daniel Olesker, dicha estrategia intenta construir una política pública basada en la idea de que "un país se hace más seguro cuanto mejor convive, y no cuanto más reprime".

En tercer lugar, por su conexión con el rol de la evidencia científica y el intercambio de experiencias en las decisiones políticas. Cuando empezamos a trabajar en la reforma de salud, consideramos que un ejemplo de buenas prácticas a atender era el sistema de salud israelita; la idea del FONASA¹, por ejemplo, se tomó fuertemente de allí. Respecto a la red de atención primaria y familiar, los modelos fueron Canadá y España. En otras palabras, se hizo de la búsqueda de buenas prácticas una herramienta importante para la construcción de políticas públicas.

Aquí también, la UdelaR tiene un rol clave que jugar, recomendando investigaciones para impulsar. Esta institución tiene la difícil tarea de conjugar la calidad académica y el compromiso social; para ser una Universidad de puertas verdaderamente abiertas. El siglo 21 nos encuentra frente a la urgencia de encontrar un nuevo camino en las políticas de drogas. Para ello es importante convocar el respaldo científico para las decisiones ciudadanas, siendo conscientes que no son los expertos los que toman las decisiones. Asimismo, el rector de la Universidad, Rodrigo Arocena, destaca la "satisfacción de volver a ver al país a la vanguardia de las políticas sociales".

En el caso de la regulación del cannabis, la estrategia que se ha elegido desde la JND para fortalecer la interacción entre lo técnico y lo político es la creación de un Comité Científico Honorario, compuesto por 7 miembros de distintas disciplinas científicas. La aspiración es conformar una red de investigadores con un componente nacional e internacional que apoyen las actividades del comité, para facilitar y fortalecer la experiencia en investigación y formación de recursos humanos, hoy débil en el país.

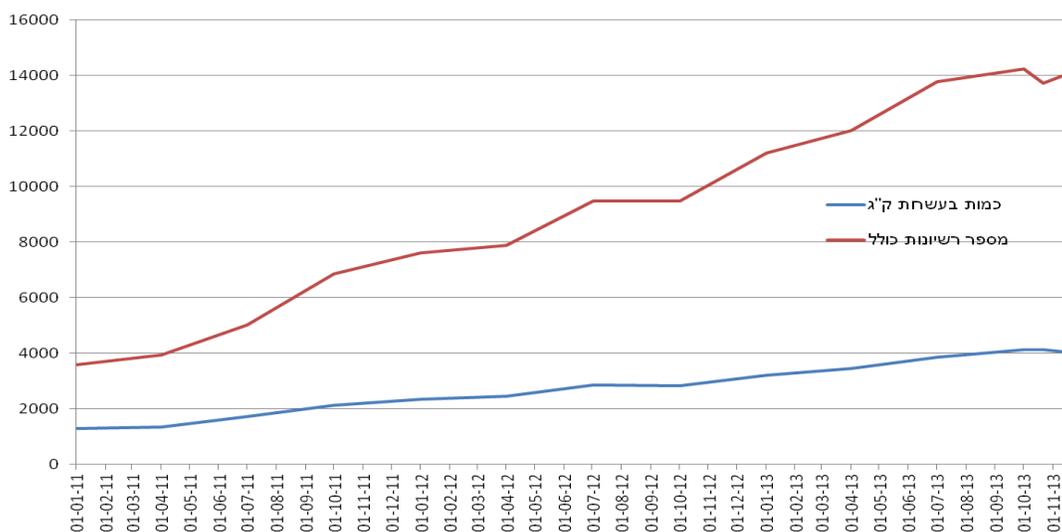
¹ El Fondo Nacional de Salud (FONASA), creado en el 2007, es un organismo público que centraliza los aportes de los trabajadores activos y pasivos, de los empleadores y del Estado. Con estos aportes, el FONASA paga una cuota de salud asociada a la edad y el sexo de cada persona, al proveedor elegido por el beneficiario.

SESION 1: Aspectos comunicacionales y psico-sociales del uso médico del cannabis

Michael Dor

Asesor, Ministerio de Salud de Israel

En Israel ha existido un impresionante desarrollo de la regulación del cannabis para usos medicinales desde hace aproximadamente tres años, cuando se comenzó a oficializar los procesos de licencia, re-conceptualizando una sustancia ilegal en una medicación. Durante este periodo, el uso de cannabis ha aumentado, pero han aumentado aún más la habilitación de licencias para tratamientos.



Detrás de esta evolución existe una estrategia intencional de promoción política y de los medios de comunicación para el uso de cannabis en tratamientos. Uno de los principios en que se hizo hincapié es en la necesidad de la “medicina basada en la evidencia”, con investigación científica sistemática para seguir desarrollando este mercado. No obstante, dado que aún es poco lo que se conoce de la sustancia y de su uso medicinal, durante toda la conferencia se enfatizó la necesidad de ser flexibles frente a las experiencias personales a la hora de pensar una reglamentación; “más allá de que se hagan leyes, siempre hay que estar dispuesto a hacer excepciones y permitirse tomar decisiones focalizadas en el caso.”

La dosis promedio que se utiliza en los tratamientos es de 33 gr/mes, alcanzando dosis máximas de hasta 200gr, lo cual ha sido cuestionado. Existen varios métodos de administración:

- Fumado: es la forma de uso más fuertemente asociada al recreativo y lleva aparejada daños adicionales a la salud por la combustión. Esto llevó a que al principio fuera muy reacio para recomendarla. Sin embargo, también se señala que para algunos pacientes en particular este es su método de preferencia, lo cual no debe ignorarse.

- Vaporizado: sería importante tener algo como el Ventolin para dosificaciones y se está trabajando en ello; “es muy importante involucrar al sector farmacéutico y existen grandes oportunidades de inversión”.
- Extractos de aceites
- Oral (té y galletas): debido al potencial atractivo para los niños, las galletas dejaron de utilizarse como vía de administración.

El resultado del *proceso de aprobación* de una licencia médica es el producto de una negociación a varias bandas, y actualmente se está terminando el proceso de computarización del sistema. El proceso se inicia a pedido del médico tratante, quien presenta un formulario pidiendo el tratamiento. En general, quienes inician los pedidos son especialistas en tratamientos del dolor, oncología y reumatología. No obstante, cuando es otro especialista igual se considera.

La información requerida es: la confirmación del diagnóstico que motiva el pedido y el informe de la historia de tratamientos que se han llevado a cabo. El criterio general es que el cannabis no sea la primera opción, sino una alternativa viable cuando no hay otras opciones. Otro problema es cuánto tiempo esperar para considerar que un tratamiento convencional ha fracasado. Como ya se hizo mención, se recomienda ser flexible al respecto, “porque en el medio la gente sufre”. Todo el tiempo se encuentran con casos que no caen fácilmente dentro de las categorías de problemas pre establecidas afines al tratamiento con cannabis. “Somos los médicos y las autoridades los que debemos adaptarnos a esos casos y no al revés”. En muchas de estas instancias, se convoca a un comité de expertos para que evalúen las aplicaciones y así poder triangular opiniones.

Otro criterio requerido es contar con una evaluación psiquiátrica antes de aprobar el uso de cannabis, donde se tiene especial cuidado en evitar potenciales interacciones negativas en pacientes con tendencias hacia la depresión.

Una unidad especializada centralizada evalúa los pedidos de licencia y es la referente frente a la justicia. En estos momentos se están aprobando al rededor del 80% de las postulaciones; esto ha sido un poco problemático ya que al estar prohibido el uso recreativo existe el incentivo de fugas hacia este mercado. Sin embargo, se señala que “esta es una crítica que desestimo, porque considero que es una queja política y no basada en las preocupaciones respecto al sufrimiento humano”. Asimismo, se reconoce que esta será una ventaja para el Uruguay, ya que la nueva ley incluye la regulación del cannabis para uso recreativo y de este modo remueve los incentivos para este tipo de fugas.

En la unidad se imprimen las licencias aprobadas y se envían a los distribuidores, quienes tienen la responsabilidad de llamar a los pacientes, entregarles las dosis y explicarles cómo utilizarlas. Este es punto que se considera problemático y se pretende cambiar a mediano plazo, para que el contacto no sea directo entre el paciente y el distribuidor sino mediado por un profesional de la salud.

Existe un sistema de seguimiento y vigilancia activa vinculada a posibles efectos adversos. La experiencia indica que menos del 10% de los pacientes deben interrumpir el tratamiento, y en general es porque va en contra de sus preferencias, pero no por la observación de algún estado de salud adverso. En principio el seguimiento debería ser cada 3 a 6 meses, sin embargo un impedimento importante para ello es la escasez de recursos humanos vinculados al tratamiento de dolor. En particular las “clínicas del dolor” están saturadas y con listas de espera de hasta 7

meses para una consulta. “No se justifica que la gente tenga que abandonar tratamientos por cuestiones burocráticas”, por lo que están evaluando otras formas de realizarlo. Asimismo, la licencia tiene que ser aprobada para su renovación.

Por otro lado, una experiencia que se ha evaluado como muy útil es la organización de “ateneos médicos inter especialidades”; donde cada cierto periodo se reúnen varios especialistas para discutir las relaciones entre cannabis y distintas enfermedades, evaluar los casos tratados, la literatura especializada, etc. Respecto a este último punto, se reconoce que la literatura no es suficiente y en general consta de casos clínicos y poca investigación sistemática. Un gran objetivo de estas reuniones es ir identificando en qué casos es mejor usar cannabis, en cuáles no, y qué líneas de investigación interesa desarrollar en el futuro.

A continuación se hace un repaso de algunos casos típicos de diagnósticos en los que se ha utilizado cannabis para el tratamiento de síntomas (no de la enfermedad en sí):

En oncología, se intenta dar acompañamiento durante el tratamiento, tratando síntomas como la náusea, pérdida de peso y dolores asociados a la quimioterapia y metastásicos. También se utiliza como paliativo en pacientes terminales.

En tratamientos paliativos, luego del fracaso de los métodos clásicos durante un año, es utilizado para el dolor neuropático de origen orgánico. Los pacientes con oncologías están exentos del proceso de espera.

Respecto a los pacientes con neurologías, se ha tratado con relativo éxito: los espasmos asociados a la esclerosis múltiple; el dolor crónico y la rigidez muscular en pacientes con Parkinson; los disturbios funcionales asociados a síndrome de Tourette; epilepsia difícil de controlar en niños y ALS. En casos de Fibromialgia, se ha utilizado solo por recomendación de un psiquiatra y un reumatólogo o neurólogo.

Por otro lado, se menciona que una contraindicación para el tratamiento con cannabis son los casos activos de psicosis.

Para pacientes con gastroenterología, se ha utilizado para la enfermedad de Crohn. Se menciona especialmente que no se ha aprobado su uso para colitis ulcerosa y el síndrome del colon irritable (IBS).

Los casos de síndrome post traumático, son aún un “dilema no resuelto”, considerándolo un campo abierto a la investigación.

Por último, dentro de la oftalmología, en un inicio se había utilizado en pacientes con glaucoma, pero la decisión fue revocada a instancias de los especialistas.

También existe un uso relativamente extendido en el tratamiento del dolor, por las clínicas especializadas.

No obstante los criterios guías antes mencionados, se destaca que la política es de apertura para el intercambio con los especialistas y la revisión constante de los lineamientos para los tipos de casos y enfermedades en los que se aprueba el tratamiento.

En cuanto a la producción del cannabis para su uso médico, existen importantes medidas de seguridad durante todo el proceso. El estado israelí es muy receloso con esto y desde las agencias antinarcóticos se trabaja muy fuertemente para evitar desvíos hacia los mercados ilegales.

Como líneas de desarrollo a futuro, se visualizan:

La necesidad de producir un producto consistente como el gran desafío para una sustancia muy compleja. Y, en particular, el desarrollo de vaporizadores dosificados.

Seguir investigando en la identificación de las indicaciones y protocolos para recomendar su uso, así como para evaluar su eficacia y efectos adversos.

Culturalmente, cambiar la visión sobre el producto; involucrar a las farmacias en la red de distribución y trabajar en la educación de los pacientes para mejorar su uso así como la instancia del fin del tratamiento, que puede ser complicada.

En este proceso de aprendizaje es importante reconocer que "no tenemos todas las respuestas". Hay que seguir generando instancias de intercambios de lecciones aprendidas y ser flexibles ya que "este es solo el comienzo".

Respecto a las líneas de investigación impulsadas por el estado israelí específicamente, se menciona que la definición de apoyo es a la investigación como idea general. La financiación proviene mayoritariamente del sector privado, desde las compañías farmacéuticas. El aporte desde el público es que el proceso sea lo más simple posible.

Durante la ronda de preguntas, se plantea el tema del funcionamiento del control de calidad y material genético de la materia prima que se suministra. Al respecto se reconoce en primer lugar que recién se está comenzando con este proceso, no obstante su importancia. Aun no se conoce la totalidad de las sustancias que componen esta planta tan diversa. Incluso en plantas originadas de la misma madre pueden encontrarse diferencias sustantivas; cada planta es diferente de la otra. Tampoco conocemos a fondo las interacciones entre sus distintos componentes. En este sentido, "no se puede decir sino que sabemos muy poco de la planta, pero que somos espectadores de muchos de sus importantes beneficios prácticos. Este desconocimiento nos debe impulsar a la investigación y no al rechazo".

Actualmente, son los laboratorios quienes chequean las plantas para los distintos tipos de usos, aunque podría ser deseable que una sola unidad se encargara de centralizarlas y filtrarlas. Hoy en día, los distribuidores/instructores tienen valioso conocimiento sobre qué tipo de producto es bueno para cada uso, pero no existe evidencia científica detrás para respaldarlo. En muchos casos, son los propios pacientes que prueban y van eligiendo.

En el caso de Canadá el programa oficial de cannabis de uso medicinal distribuye solo un tipo de variedad, que aunque tiene relativamente altos niveles de accesibilidad, no es funcional para los pacientes, quienes necesitan contar con cierto abanico de posibilidades ya que hay diferentes tipos y cantidades idóneas para cada caso.

Asimismo se cuestiona que el uso previo de opiáceos sea considerado un factor de exclusión en el tratamiento con cannabis, ya que la experiencia muestra que en algunos casos pueden

funcionar como bienes sustitutos y se reconoce que no es una razón fundamentada en la investigación. En general, si miden el uso de otras drogas en la evolución del paciente y de hecho se espera que se reduzca.

En el mismo sentido, se reconoce que utilizar cannabis solo como “última posibilidad”, luego de que el resto de los tratamientos convencionales ha demostrado su fracaso puede ser una forma conservadora de abordar el tema. De todos modos y poniéndolo en perspectiva, se destaca que mucho se ha avanzado en su incorporación: “hace 5 años, aun este tipo de uso era impensable”. Por otro lado, las experiencias tanto en Israel como en Canadá y los EE.UU. indican que aunque aún hay una baja cobertura de este tipo de tratamientos, está creciendo muy rápido.

SESION 2: Aspectos farmacéuticos relativos al cannabis y derivados

Rudolph Brenneisen

Universidad de Berna, Suiza. Departamento de Investigación Clínica

Luego de 35 años de estar dedicado al estudio del cannabis, destaca que aun hoy le resulta fascinante las cualidades únicas de esta planta, de una farmacología extremadamente compleja: existen más de 480 constituyentes identificados. Al contrario que el alcohol y tabaco, que están mucho más estudiados, para el cannabis queda aún mucho camino por recorrer; al 2014 se han publicado menos de 3.000 papers sobre “cannabis y medicina”. El lado optimista es que el interés está claramente creciendo.

Al aproximarse al tema, una de las primeras lecciones a tener en cuenta es no intentar reinventar la rueda. Tenemos registros de que el cannabis ya era usado con fines medicinales en China, en el año 2700, dando origen al “Primer tratado de farmacopea del cannabis”. También está ampliamente documentado el importante rol industrial del cannabis en la conquista de América, por ejemplo.

A la hora de abordar su farmacopea, tenemos que considerar que todo compuesto farmacéutico necesita de una formulación, forma de aplicación y dosis a aplicar, que además tenga en cuenta su farmacocinética, su absorción. Respecto al cannabis, la seguridad está a la cabeza de los criterios a la hora de evaluar su uso, tanto en la fase de producción y manufactura, como las fases preclínica y clínica, en miras de garantizar un tratamiento de calidad y eficacia. En el caso del cannabis, limitar su variabilidad como medicamento al 10% es uno de los grandes desafíos.

Dentro de la planta, el CBD y THC son los componentes dominantes. El THC está presente como precursor, mientras que en su opinión el CBD, un compuesto que no se liga a los receptores, es el candidato más promisorio para evaluar la potencialidad medicinal. También están los CBG y CBC que muestran efectos antimicrobianos, antiinflamatorios y analgésicos. La estereoquímica de los cannabinoides hace difícil su síntesis. Dentro de los no cannabinoides se han identificados 140 terpenoides (lo que olemos), y hasta ahora no ha habido interés en su fotoquímica, aunque también puede ser un desarrollo a futuro, y se han mostrado efectos agonistas con receptores CBD2 y potenciales efectos antiinflamatorios.

Respecto al control de calidad para su uso en terapia, se realizan cromatografías de gases y cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC por sus siglas en inglés) para selección de los

compuestos. Así se puede llegar a identificar su origen; dónde se cultivó (al interior o exterior), en qué región, etc. También es necesario chequear la pureza microbiológica (especialmente para el uso de pacientes inmune deficientes) y controlar la presencia de residuos como pesticidas, herbicidas y otros productos químicos utilizados durante su cultivo. Si se utiliza dióxido de carbono se puede encontrar presencia de solventes. En miras de una regulación, es deseable su inexistencia, o al menos la fijación de límites máximos de concentración admisible.

Otro debate importante es entre la preferencia por usar productos de la naturaleza, por definición multicomponentes (“Shotguns”) o bien sintetizados monocomponentes de laboratorio (“silver bullets”). La realidad es que hoy existe un uso medicinal en ambas formas; en la medicina popular con calidad y dosis poco controlada, y en medicamentos farmacéuticos derivados del cannabis, en general extractos.

Al respecto, se mencionan dos ejemplos. El primero es el de una receta certificada de preparación casera de aceite de cannabis para pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, en base a 3gr de cannabis con 13% de THC, se procesa con aceite a 200°C durante 45 minutos y finaliza con 7,8 mg THC-mL. El segundo caso es el “aceite Simpson”, una preparación a base de cannabis muy conocida en el mercado pero no validada. Al analizarla clínicamente se encontró que en el preparado se utilizaba nafta como solvente, concentrando muchos residuos tóxicos.

Dado que aún no hemos podido separar efectos terapéuticos de los colaterales, al recetar cannabis el protocolo común es empezar con dosis bajas e ir subiendo hasta lograr la posología adecuada, de común acuerdo con el paciente. Asimismo, también se destaca que: por un lado, una importante garantía es que la toxicidad aguda y crónica del cannabis es despreciable. Por otro lado, es bien sabido que el cannabis tiene efectos antidepresivos en su principio psicoactivo, desde este punto de vista no es un efecto colateral sino deseable.

Respecto a las vías de aplicación, una encuesta impulsada por la Asociación Internacional por los Medicamentos Cannabinoides (IACM²) realizada entre el 2009 y 2010, con una muestra de 953 personas de más de 31 países, mostraba que un 95% prefería la inhalación (la amplia mayoría fumándola), 69% la vía oral y sublingual y 5% la vía tópica.

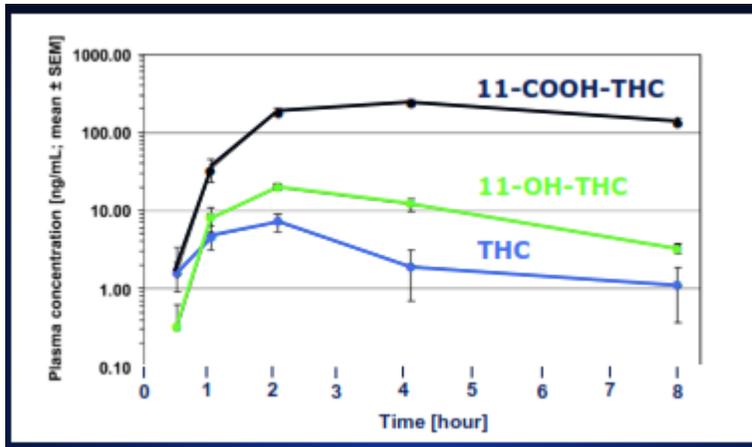
² La Asociación Internacional por los Medicamentos Cannabinoides (IACM) fue fundada en Marzo de 2000, con el objetivo de promover el conocimiento sobre el cannabis, los cannabinoides, el sistema endocannabinoide y demás temas afines, especialmente respecto a su potencial terapéutico. Sus líneas de acción son:

- Apoyo a la investigación de productos derivados del cannabis y del sistema endocannabinoide;
- Promoción del intercambio de información entre investigadores, profesionales de la salud, pacientes y público;
- Elaboración y difusión de información fiable sobre la farmacología, la toxicología y el potencial terapéutico del cannabis y los moduladores del sistema endocannabinoide;
- Seguimiento y documentación de la situación internacional respecto a los tratamientos con cannabinoides;
- Cooperación con otras organizaciones y asociaciones que comparten misión y objetivos con la IACM.

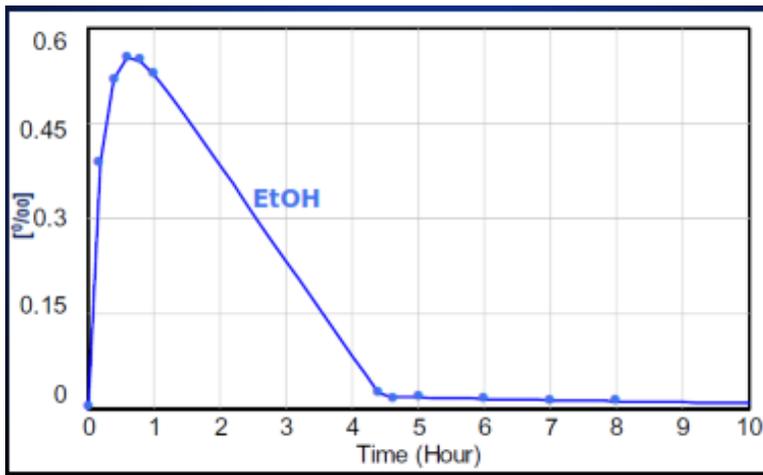
<http://www.cannabis-med.org/>

Respecto a cómo absorbe el cuerpo los constituyentes del cannabis -o farmacocinética-, cuando se planifica el inicio de un tratamiento hay que comprenderla bien. Esta sustancia muestra procesos de eliminación muy complejos, distintos que el alcohol. También varía según el método de administración; si se fuma o inyecta la evolución es muy similar: con alta biodisponibilidad y de rápida acción, pero con mayores efectos psicotrópicos. La administración por vía oral muestra un perfil plasmático más retrasado. La vaporización es, desde su punto de vista, el mejor método de administración y con altas potencialidades de desarrollo a futuro. Actualmente ya se cuenta con validación in vitro de aquellos disponibles comercialmente.

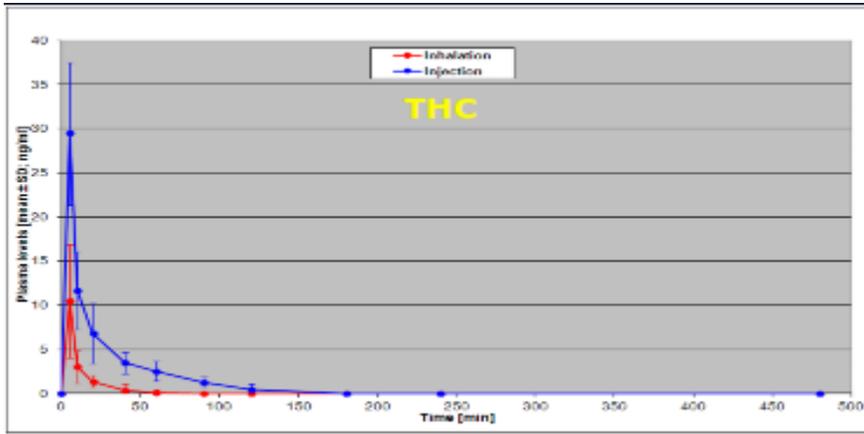
20 mg THC administrada por vía oral en hombre de 75 kg.



300 ml Alcopop 5.5% en mujer de 60 kg

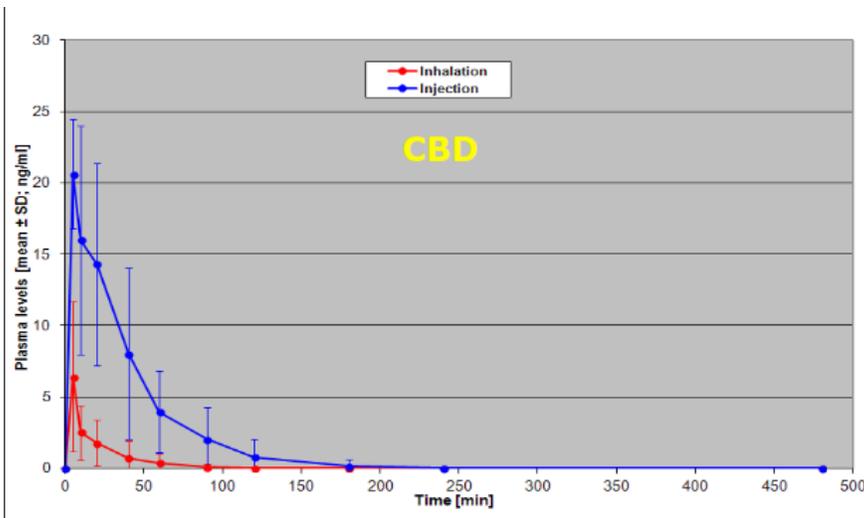


Niveles en plasma de 1.6 mg de THC, inh/iv, en hombres (n=12)



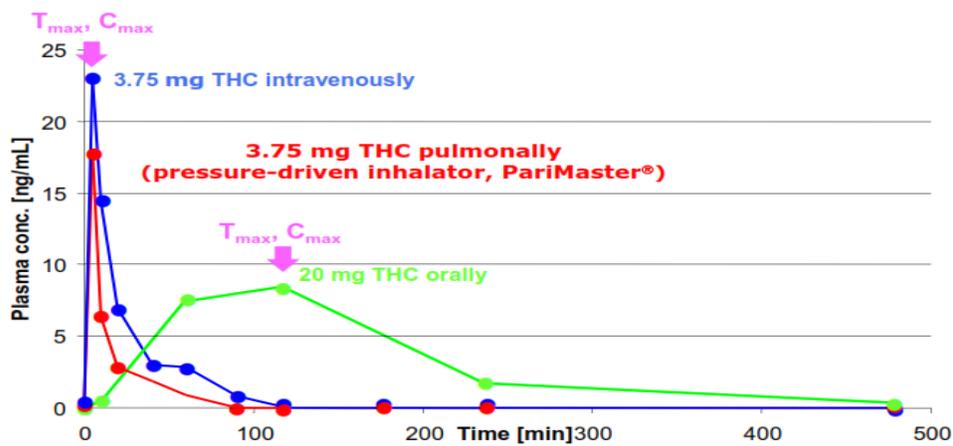
Fuente: Meyer et al 2010

Niveles en plasma de 1.6 mg de CBD, inh/iv, en hombres (n=12)



Fuente: Meyer et al 2010

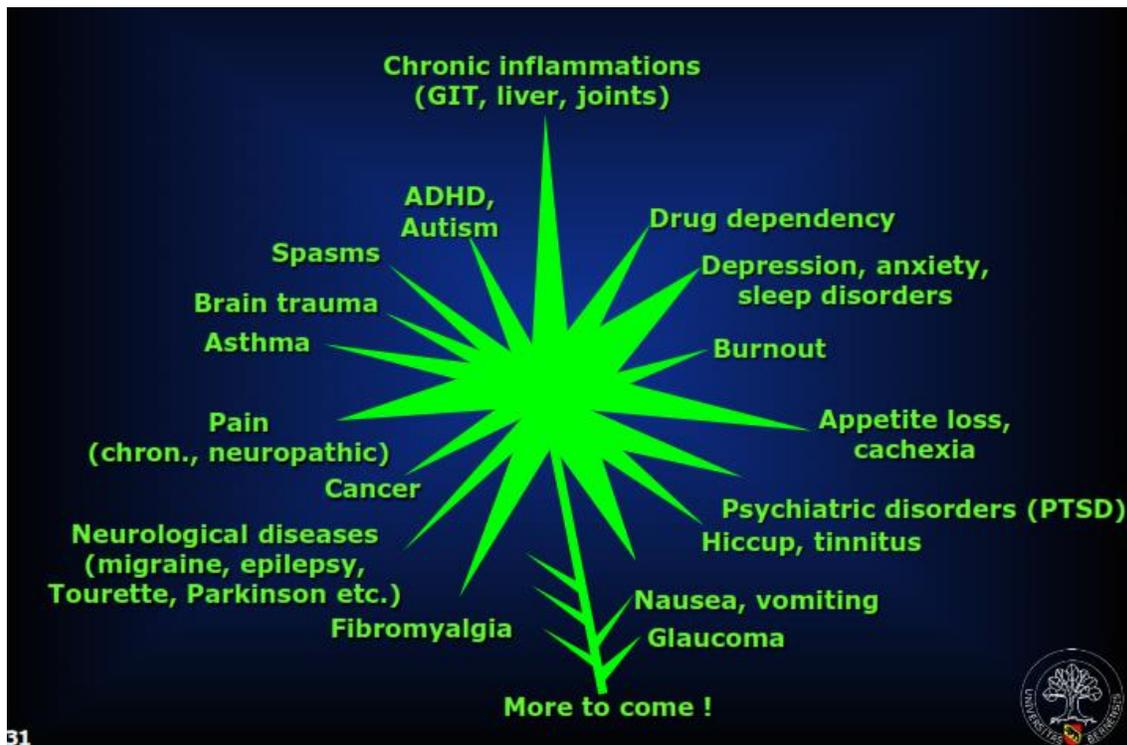
Niveles en plasma THC oral, inhalado e intravenoso



Fuente: Naef et al 2004

Formulation Galenica	Biodisponibilidad	Inicio de la acción
CANNABIS		
Cigarro (fumado)	15-25 %	Rapida
Inhalación por aerosol (vapor)	50-90	Rapida
Spray sublingual	>90	Lenta
Capsula	?	Lenta
Té	low	Lenta
Aceite	?	Lenta
THC		
Cápsula	5-20	Lenta
Gotas	5-20	Lenta
Supositorio	20-40	Relativamente rápida
Parche	?	?
Solución inyectable	100	Muy rápida

Para finalizar, se enumeran una serie de patologías en los que, a partir de casos clínicos, se observaron buenas respuestas con tratamientos de cannabis, que pueden servir de guías para la futura investigación.



31

Según la encuesta de la IACM antes citada, de 47 síndromes consultados, los top 10 por los cuales las personas se han tratado con cannabis son:



Esa es la realidad impuesta por la automedicación de cannabis. La situación es delicada, porque es gente que está sufriendo y que necesita formas de mejorar su condición de vida. Estas personas están expuestas, lo quieran los médicos o no, a mucho ruido y mensajes contradictorios: la prohibición y su estigmatización a la sustancia y sus usuarios, la disponibilidad de cannabis ilegal, el intercambio de experiencias en internet, etc. Necesitamos empezar a abrir los ojos y mejorar y validar la información que la gente tiene sobre los usos médicos y terapéuticos del cannabis. Asimismo ser conscientes que si bien es una sustancia con innegable alto potencial de desarrollo, tampoco hay que creer que es una “droga milagrosa”.

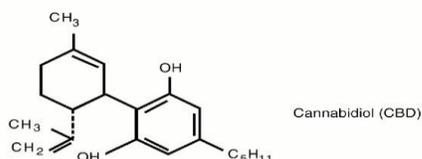
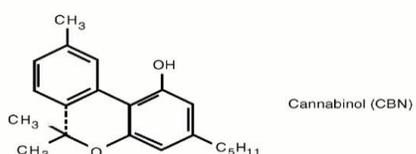
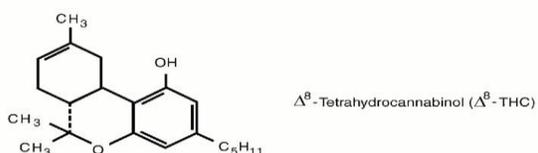
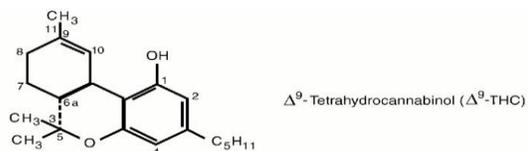
Alan Shackelford

Comité Científico Asesor de la Ciencia de Cannabis, EE.UU.

“Involucrarme con el uso médico y terapéutico de cannabis ha sido de las mejores experiencias que he tenido como médico”. Como se mencionó en presentaciones anteriores, aunque mucha gente cree que el uso terapéutico de cannabis empezó en los 60, ya en la antigua China, Egipto e India el cannabis era extendidamente utilizado. Hay referencias de su uso tanto industrial como medicinal durante el imperio Wu Di (141-87 antes de cristo), el Atharva Veda (1400-2000 antes de cristo), tratados sobre su preparación (1838-1840) y ciclopedias analíticas (1924). Incluso actualmente, en que el enfoque de guerra contra las drogas ha tendido a subvalorar su uso médico, 5 países en el mundo y 21 estados de Estados Unidos lo han desarrollado. En este momento histórico, “el gran desafío pasa por producir buena investigación e información para apuntalar este proceso y ganar legitimidad”.

Existen tres variedades de plantas de cannabis: Cannabis Sativa (alta, símil a un árbol), Cannabis Indica (baja y tupida) y Cannabis Ruderalis (baja y muy florida). Hay más de 400 compuestos diferentes en cada planta y aproximadamente 68 son únicos de esta especie, siendo el THC el único con efectos psicoactivos. Otros de sus componentes tienen efectos anti oxidantes, anti inflamatorios, neuroprotectores y neuroregulatorios, siendo el más importante el Cannabidiol (CBD).

Estructura química de los principales cannabinoides de una planta Cannabis Sativa



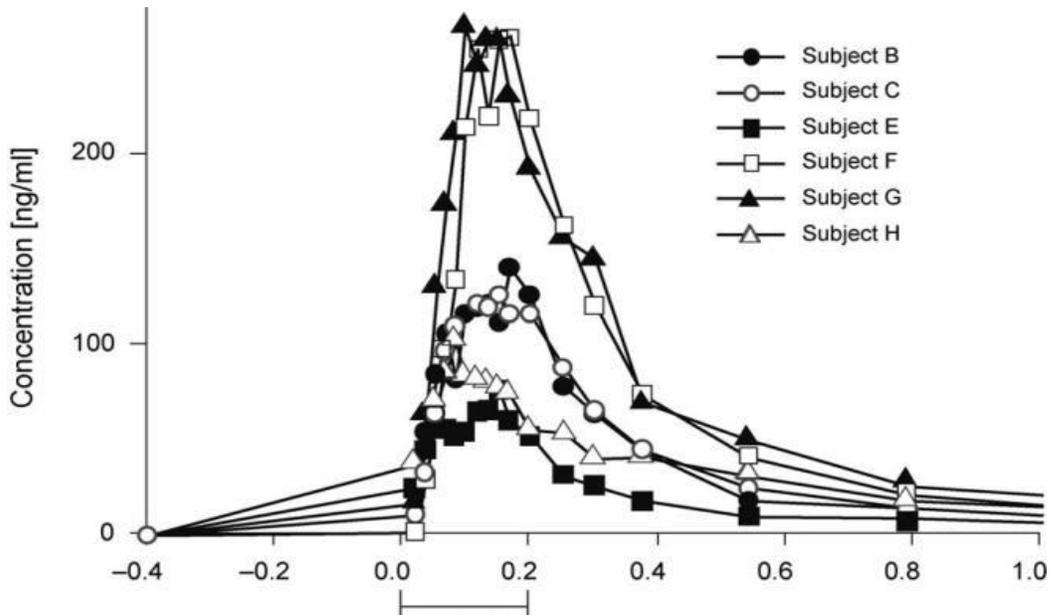
Todos los efectos del cannabis están mediados por el sistema endocannabinoide, habiendo 7 tipos de cannabinoides que lo activan. El sistema endocannabinoide fue descubierto recientemente y es, el solo, uno de los más importantes sistemas regulatorios. Mantiene el balance de forma análoga a mantener “los 37 grados del cuerpo”.

El cannabis interactúa con los neurotransmisores a través de los receptores CB1 -ubicado en el sistema nervioso central- y CB2 -ubicado en el periférico-. El CB1 y CB2 se acoplan a la proteína G, y el THC imita el efecto del sistema endocannabinoides sobre ellos. Por su parte, el CBD es un agonista inverso no competitivo, que bloquea la activación de CB1 y CB2. También inhibe enzimas del citocromo P450, por lo que podría exhibir una significativa interacción farmacocinética con otros agentes farmacológicos, como las drogas antiepilépticas.

Como ya se ha hecho mención, el método de administración es muy importante a la hora de evaluar el uso de cannabis. El cannabis fumado es rápidamente absorbido luego de la inhalación y los efectos psicoactivos del THC aparecen en una cuestión de minutos. También su descenso es más pronunciado que con otros métodos. La biodisponibilidad del THC varía entre un 2 y un 56% del total de THC contenido y la del CBD entre un 6 y un 31%. La máxima concentración de THC es de 84.4 ng/mL disminuyendo hasta menos de 5 ng/mL luego de 2 horas de consumido.

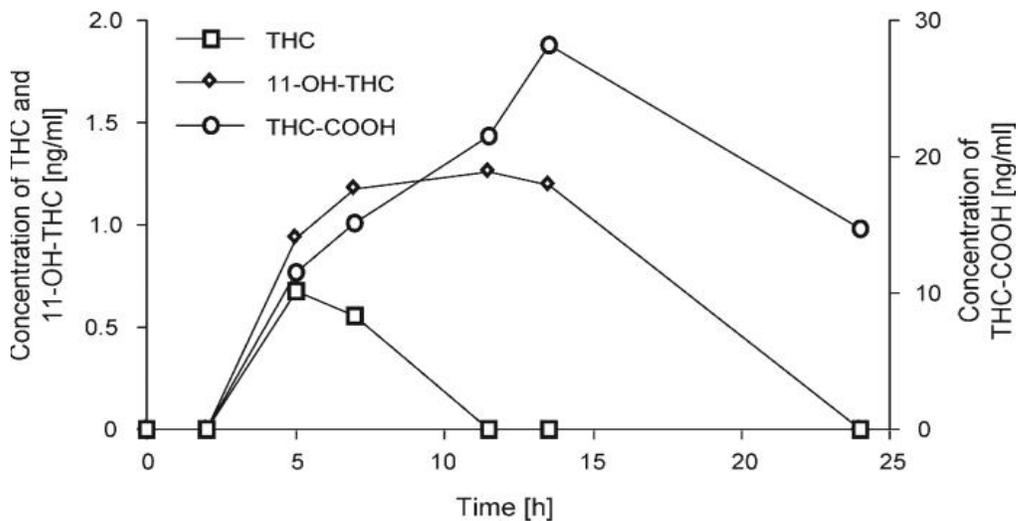
El cannabis vaporizado presenta una biodisponibilidad y farmacocinética similar al fumado siendo la gran diferencia la reducción de daños colaterales asociados a la combustión y la reducción de hidrocarburos policíclicos aromáticos.

Farmacocinética del cannabis fumado



La administración oral no tiene una absorción particularmente buena, de entre 6 a 20% de biodisponibilidad del THC y entre 6 y 31% de CBD. La concentración en sangre es de un 25 – 30% de la que se obtiene cuando se inhala. El inicio del efecto psicoactivo es relativamente retrasado, entre media hora a dos horas, y prolongado. La concentración de THC es de 4.4-11 ng/mL y de CBD de 5.9-11 ng/mL en plasma.

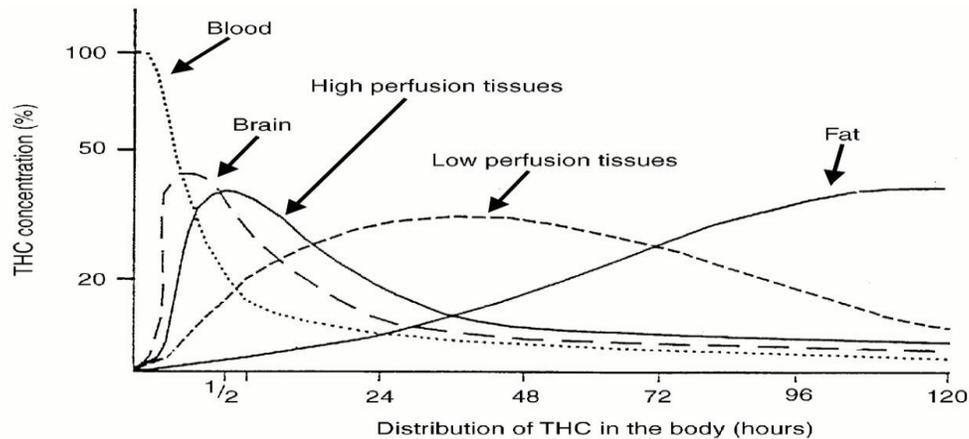
Farmacocinética del cannabis oral



El método oral mucosal, en base al que se elaboraron los productos farmacéuticos como elSativex, mejora los niveles de biodisponibilidad respecto al oral. Cada microlitro del spray

contiene 2.7 mg de THC y 2.5 mg de CBD. Generalmente las dosis diarias varían entre 1 a 12. El gran problema con este método es que no se ha logrado productos con dosis altas de CBD.

Respecto a la distribución del THC en el cuerpo, los cannabinoides se almacenan principalmente en los tejidos grasos.



Un elemento destacado es que el efecto del cannabis sobre las personas varía mucho en relación a la experiencia del usuario: su trayectoria y frecuencia de uso. En este sentido, se menciona que la solución de Colorado de fijar un máximo de concentración de THC para controlar la conducción de automóviles bajo la influencia del cannabis no se justifica desde un punto de vista técnico. “Lo hicieron mal, y deberíamos aprender de nuestros errores”. No existe ningún tipo de correlación entre el nivel de THC en sangre y la incapacitación para manejar. El cannabis no es como el alcohol en donde si existe cierta asociación. Además, han habido fuertes críticas de falsos positivos y falsos negativos con el test de saliva y hoy en día es una herramienta sumamente desacreditada a los efectos del control de la conducción. Desde el punto de vista de Shackelford, si se privilegia la justicia y el no castigar a quienes de hecho no están cometiendo una falta, las pruebas deberían ser conductuales: si el inspector observa alguna mala maniobra practicar una prueba de reacciones, etc. en el momento, por ejemplo.

Toxicológicamente el cannabis es de las sustancias más seguras que hay. Solo en EE.UU. se registran cerca de 40.000 por sobredosis de medicamentos prescritos al año; nunca se registró una muerte por consumo de cannabis. Habiendo dicho eso, la sobredosis si puede ser complicada y fundamentalmente la vemos cuando se utiliza la vía oral y aun no conocemos antídotos para encararla. A efectos de la reglamentación sería importante limitar la concentración por dosis.

El tipo de patologías para las que se han utilizado cannabis son variadas, aunque "los datos no son igual de sólidos para cada una de ellas". Durante la presentación se destacan especialmente el caso de una paciente bipolar donde el cannabis ayudó mucho para manejar la bipolaridad misma, lo que le permitió reducir las dosis del tratamiento convencional, y para manejar mejor los efectos colaterales que estos fármacos le producían, fundamentalmente las náuseas. Esta persona estaba por perder el trabajo por no poder manejar estos síntomas y la inclusión del cannabis mejoró sustancialmente su calidad de vida.

Asimismo, se destacan las muy buenas experiencias para el tratamiento de convulsiones epilépticas y en particular se presenta el caso de Charlotte Figi. Éste es un caso especialmente difícil a nivel personal, porque se trataba de recomendar cannabis a una niña. Se enfatiza en que obviamente para un médico es muy difícil tomar esa decisión, pero que a la vez no hacer nada tampoco era una opción real. Por las observaciones clínicas se evaluó que era el componente de CBD en este caso el importante, aunque aún era necesaria cierta interacción con el THC para potenciarlo. Así, asociados con un grupo privado se produjo una variedad de cannabis especialmente apta para ella. Es difícil sobreestimar como ha mejorado su calidad de vida a partir de este tratamiento, reduciendo casi totalmente las convulsiones que llegaban a ser hasta 300 por semana.

Ahora bien, lo que tenemos hasta ahora es cannabis para uso medicinal, que ha mostrado algunos buenos resultados, pero no cannabis medicinal. Lo estamos redescubriendo y encuadrando de un modo científico, "lo cual es bueno". Para ello, necesitamos entender y superar las dificultades que pueden encontrarse desde la propia formación médica. Abrir los ojos frente al cannabis. Para muchos de los medicamentos convencionales también hay muchos mecanismos que aún no se conocen e igual se prescriben. Asimismo, revertir el problema político de que en los países que adhieren a la guerra contra las drogas "no se habla ni se financian estudios sobre los beneficios del cannabis". A modo de ejemplo, se referencia la página ClinicalTrials.gov, un servicio del Instituto Nacional de la Salud de EE.UU., donde la poca cantidad de estudios sobre cannabis medicinal es "vergonzosa". Necesitamos no solo mas investigación sino también avanzar hacia la elaboración de protocolos estandarizados.

Por último, avanzar en el conocimiento sobre las variedades y sus efectos asociados, y mejorar la consistencia de los productos. Conocer cuales funcionan mejor para distintos tipos de pacientes y enfermedades. También probablemente ayudara al cambio de enfoque desde lo medicinal cambiar los nombres por los que conocemos las plantas, hoy claramente atados al uso recreativo.

SESION 3: Investigación clínica

Zachary Walsh

Co-Director, Centre for the Advancement of Psychology Science and Law (CAPSL), Canada

La primera exposición del día estuvo orientada a presentar los datos del estudio más grande de pacientes medicinales de cannabis disponible en Canadá, enfocándose en la salud mental.

Actualmente, en este país más de 500.000 ciudadanos que usan cannabis para tratamiento de condiciones médicas autodefinidas, bajo el entendido de que "la posibilidad de elegir el cannabis como medicina sin temor a sufrir una sanción judicial, es un derecho constitucional".

Canadá cuenta con un sistema de provisión legal de cannabis medicinal, al que acceden aproximadamente 30.000 personas. Se prevé que para 2014 esta cifra aumentará significativamente.

Respecto a las características del estudio, se trata de un diseño *cross-sectional*, administrado presencialmente a nivel local y vía online a nivel nacional. No se encontraron diferencias significativas en las respuestas a través de los distintos métodos.

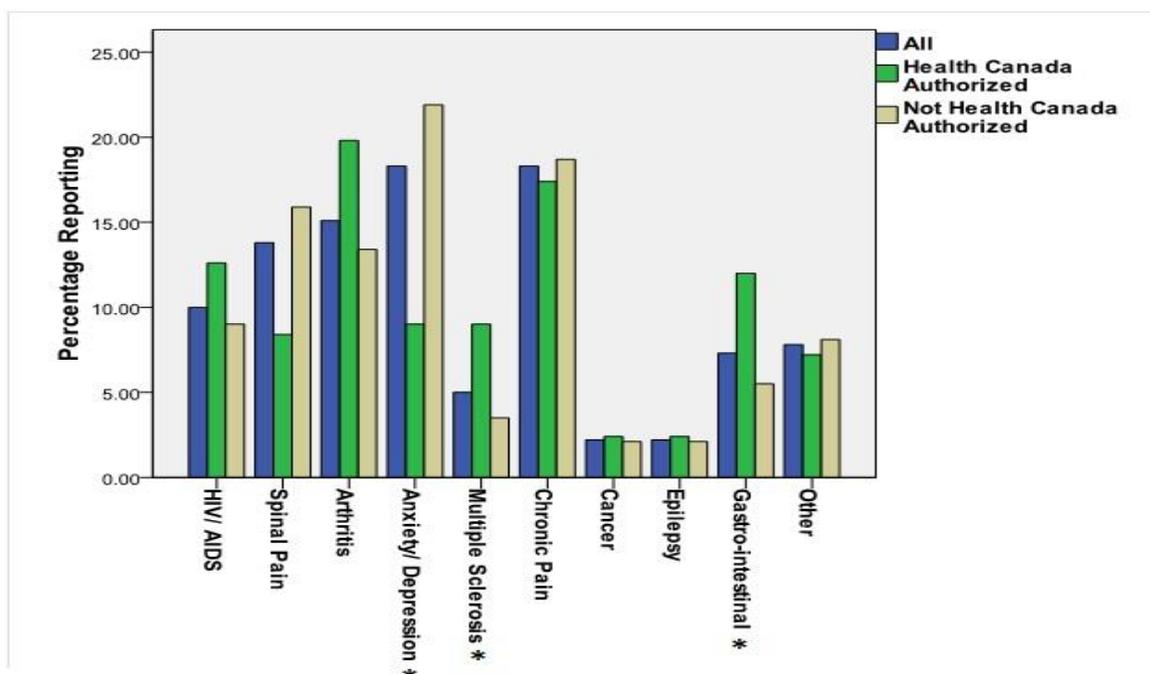
La investigación fue difundida entre los dispensarios y grupos de pacientes, alcanzando una muestra de 628 usuarios activos de cannabis para uso terapéutico. Los datos fueron recabados entre julio de 2011 y agosto de 2012.

Las características sociodemográficas de la muestra obtenida son relativamente representativas de la población general de Canadá, en su mayoría blancos, con relativo alto nivel educativo, observándose las mayores tasas de uso terapéutico en hombres de entre 40 y 54 años.

	CTP (%)	Census (%)	Z
% male	71	49	11.03*
% white	92	80	7.52*
% aboriginal	7	4	3.80*
Edad			
18-24 años	17	12	3.86*
25-34	26	16	6.84*
35-44	19	20	.63
45-54	24	20	2.51
55>	14	32	9.67*
Educación			
<escuela secundaria	4	15	-7.86*
posgrado	58	61	-1.54
Ingreso			
<20,000	33	44	-5.55*
20,000-39,999	26	27	-.56
40,000-59,999	17	15	1.43
60,000 +	24	14	7.22*
Región			
Rural	22	20	1.25
Urbano	78	80	-1.25

Referencia: * Diferencia de medias estadísticamente significativa al 0.05%

De ellos, un 32.49% cuenta con la autorización del Ministerio de Salud y un 12.45% está en proceso de obtenerla. Las condiciones médicas auto reportadas por los cuales se utiliza cannabis son:



Sin embargo, más interesante que observar los desórdenes a causa de los cuales se realiza el tratamiento, es observar los síntomas que se tratan. Así, vemos que hay una notable similitud a través de las condiciones, siendo el manejo del sueño y el dolor las más comunes:

	Todo	Dolor –espinal	Pain - No-espinal	Artritis	Humor	VIH/SIDA	Gastro-Intestinal
Sueño	85.3%	82.9%	85.3%	89.9%	92.5%	78.3%	76.7%
Dolor	81.8%	97.6%**	93.6%**	96.6%**	52.3%**	68.3%**	93%
Ansiedad	78.3%	79.3%	78%	64%**	99.1%**	73.3%	67.4%
Depresión	66.1%	67.1%	62.4%	57.3%	91.6%**	56.7%	62.8%
Apetito/peso	56.0%	52.4%	51.4%	39.3%**	57%	76.7%**	76.7%**
Náusea	49.4%	43.9%	51.4%	37.1%	40.2%	78.3%**	81.4%**
Inflamación	48.3%	62.2%	47.7%	88.8%**	23.4%**	33.3%	58.1%
Espasmos	46.8%	70.7%**	48.6%	56.2%	21.5%**	33.3%	51.2%
Dolor de cabeza	40.5%	53.7	51.4	40.4%	35.5%	25%	27.90%

Referencia: ** Diferencia de medias estadísticamente significativa al 0.01%

Respecto a los síntomas asociados a la salud mental, se señala que es difícil poner los límites entre ellos. En primer lugar, porque en muchos casos aparecen juntos. En segundo lugar, al ser una encuesta de auto reporte, para las personas puede ser difícil distinguir entre síntomas de ansiedad y depresión.

Se destaca especialmente que Uruguay se encuentra actualmente entre los cuatro países del mundo con mayores tasas per cápita de uso de benzodiazepinas (utilizadas como sedativos, ansiolíticos y anti epilépticos). Sería interesante observar el potencial efecto reemplazo del cannabis y realizar diseños de investigación experimentales comparando los respectivos impactos en salud.

MEDICAL CONDITION	N	DEPRESSION SX ONLY	ANXIETY SX ONLY	BOTH	EITHER
All	605	5%	18%	61%	84%
Anxiety/Dep	107	1%	8%	91%	100%
Arthritis	89	12%	19%	44%	75%
Pain – Spinal	82	5%	17%	62%	84%
Pain – Other	109	5%	20%	58%	83%
HIV/AIDS	60	7%	23%	50%	80%
GI	43	9%	14%	54%	77%
MS	28	7%	7%	54%	68%
Cancer	13	8%	15%	69%	92%
Epilepsy	13	0%	39%	61%	100%

Pasando ahora a las trayectorias y patrones de uso terapéutico de cannabis, mientras que la edad media de uso por primera vez de cannabis no médico es de 17.30 años (SD =7.08), para el cannabis medicinal es de 28.35 años (SD = 11.25). El 82% de los encuestados no reportó uso recreativo previo de cannabis. Asimismo, no se encontraron diferencias significativas en los patrones de uso y el tipo de condiciones tratadas entre aquellos que ya eran usuarios experimentados de cannabis recreativo y los que no. La mayoría de los participantes que sí reportaron uso previo de cannabis recreativo, declararon que a partir del uso terapéutico, la cantidad consumida se incrementó. Específicamente, el 33% dijo que había incrementado mucho, el 32% lo había incrementado un poco, un 17% no percibió cambios en la magnitud de consumo, 10% lo redujo un poco y un 7% notablemente.

Respecto a la distribución de los síntomas tratados según la frecuencia de uso, destaca la alta similitud a través de los grupos. Las mayores diferencias se encuentran entre los pacientes con VIH/SIDA, quienes utilizan significativamente menos cannabis que el resto.

	Todo	Dolor-espinal	Dolor	Humor	Artritis	VIH/SIDA	Gastro-Intestinal
Cantidad/semana (Gramos)							
<2	8.8%	7.8%	9.8%	10.3%	4%	26.8%*	2.9%
2.1-5	12.6%	12.5%	12%	12.6%	13.3%	12.2%	0%
5.1-9	17.9%	10.9%	23.9%	27.6%	14.7%	14.6%	17.1%
9.1-14	16%	23.4%	16.3%	12.6%	20%	9.8%	17.1%
>14 (Mdn = 28)	44.6%	45.3%	38%	36.8%	48%	36.6%	62.9%
Frecuencia de Uso							
< diariamente	11.1%	8.8%	12.6%	14.1%	3.9%	24.5%*	5.3%
1x día	13.5%	10.3%	15.5%	18.5%	15.6%	15.1%	2.6%
2-3x	33.2%	30.9%	30.1%	39.1%	33.8%	30.2%	36.8%
4x +	42.2%	50%	41.7%	28.3%*	46.8%	30.2%	55.3%

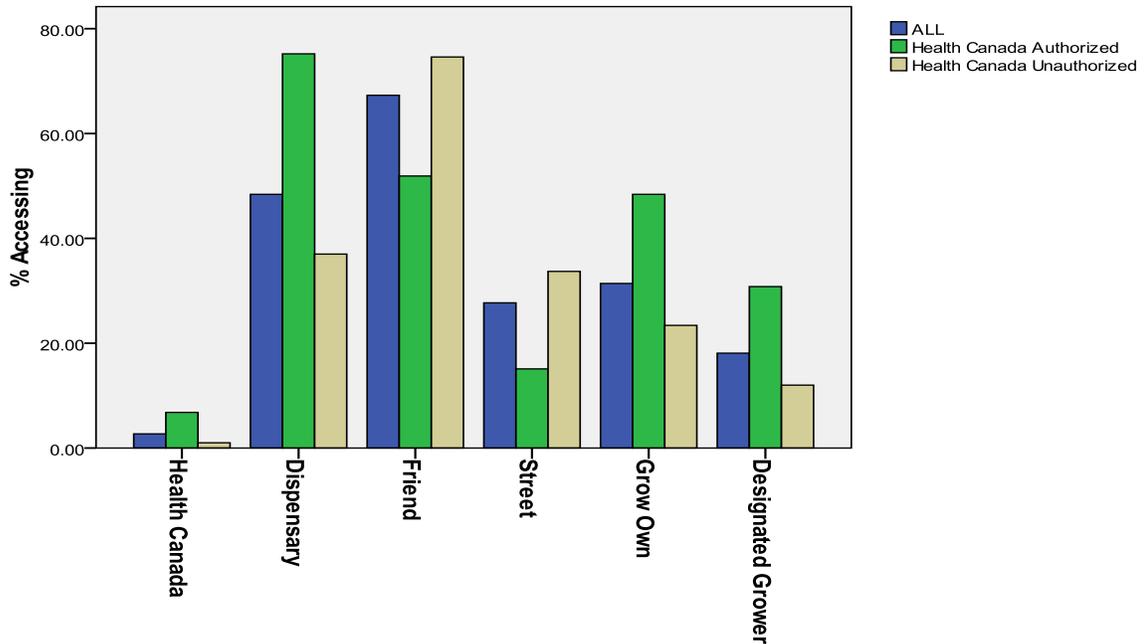
Referencia: * Diferencia de medias estadísticamente significativa al 0.05%

Un 58% de los encuestados utilizaba el cannabis complementariamente a otros tratamientos. Un 86% declara que utilizaba cannabis porque le significaban menos y más aceptables efectos colaterales que los otros tratamientos. Un 85% utilizaba cannabis para sustituir el uso de otras drogas prescritas. No obstante, se señala que hay que ser cautos al evaluar estas respuestas en particular, ya que la estigmatización que rodea al tema puede afectar la existencia de un sesgo de selección en la población que participo en el estudio “políticamente a favor de la existencia de cannabis legal para uso medicinal”.

Para finalizar esta sección, interesaba ahondar en los mecanismos de percepción del manejo del dolor a través del cannabis. Esta es una línea de investigación que interesa particularmente desarrollar, generando protocolos para estudiar las interacciones entre el dolor, la ansiedad y el uso de cannabis. Así, entre una sub-muestra de 79 personas que lo utilizaban para tratamiento del dolor, los mecanismos señalados fueron:

Activo a pesar del dolor	88%
Dolor parece más soportable	88%
Directamente reduce intensidad	84%
Menos molestado por el dolor	83%
Disfrutarse a pesar del dolor	80%
Menos deprimido por el dolor	76%
Me ayuda olvidar del dolor	71%
Menos ansiedad sobre el dolor	69%

Por último, se presenta el análisis de los tipos y barreras para el acceso a cannabis terapéutico. La mayoría de los usuarios terapéuticos de cannabis tienen acceso a la sustancia a través de algún amigo, seguido por los dispensarios y el auto cultivo.



Canadá es un país muy grande y diverso y no están todas las formas de acceso disponibles en las distintas regiones; se sabe que existen barreras geográficas, por ejemplo, y en algunas zonas no pueden encontrarse dispensarios. Por otro lado, la comunicación con el médico es uno de los mayores obstáculos para el acceso. Un 50% de los encuestados declara sentirse relativamente menos satisfecho en la comunicación con su doctor sobre temas vinculados al uso terapéutico de cannabis que sobre otro tipo de temas. El estigma asociado a la sustancia aun es fuerte, y provoca que muchos médicos tengan miedo a ser vistos como el “doctor cannabis”. Un indicador de esta situación es que hay muchos más médicos que la recomiendan que quienes asisten en el acceso. Asimismo, se pudo observar un efecto "doctor shopping", por el cual la gente que esta predispuesta a utilizar cannabis con fines medicinales prueba con distintos profesionales hasta encontrar alguno dispuesto a recomendársela. Asimismo se mencionan como obstáculos la calidad de la sustancia ofrecida en el sistema legal y el largo periodo de espera para acceder por primera vez a la sustancia. El precio es otra variable mencionada como barrera de acceso y en particular preocupa la asociación de que “cuanto más enfermo se estaba más difícil era poder tener los recursos para comprarla”.

BARRERAS	
Experimentado obstáculos en obtener cannabis medicinal	79%
Autorizado por Health Canada	43%
Dificultado en conseguir autorización	58%
Insatisfecho con programa de Health Canada	65%
Sufren de discriminación de médicos	27%
A veces o nunca pueden comprarlo	60%

Por otro lado, en este caso son los pacientes los que quieren usar cannabis y no otro medicamento. Esto implica que la adhesión al tratamiento puede ser relativamente más alta que con otras sustancias, donde la mayoría de las veces la gente interrumpe su uso antes de tiempo. Por otro lado, se señala que se sabe más sobre como iniciar un tratamiento que sobre como disminuirlo o terminarlo.

A modo de conclusiones, se destaca que una línea de investigación importante a desarrollar es la relacionada al control del sueño, el dolor y la ansiedad, que son los tres síntomas más populares para el uso terapéutico de cannabis. Uruguay se encuentra en una posición muy interesante para avanzar en este campo, en primer lugar, porque el nuevo marco regulatorio al incluir tanto el uso recreativo como el medicinal, ayuda a desvincular ambos mundos y los médicos pueden trabajar más tranquilos respecto a las motivaciones de las personas para tratarse con cannabis. En segundo lugar, la situación respecto al extendido uso de psicofármacos en el país para el tratamiento de estos mismos síntomas abre un campo muy interesante de estudios de comparación de grupos y evaluación de impacto. En este sentido, también se señala que “tenemos que tratar de no recorrer el mismo camino de las benzodiazepinas con el cannabis, no utilizarla para síntomas sino para trastornos”. Otros puntos de investigación a desarrollar mencionados fueron: contar con mayor información respecto a los efectos de las distintas variedades de cannabis para su uso medicinal y ahondar en las dimensiones de eficacia y eficiencia de los tratamientos.

El principal desafío de barrera al acceso en Uruguay también es esperable que sea el deontológico, relacionado a los problemas de la relación médico paciente. No por nada, como se señaló al principio del taller, el cannabis terapéutico no fue desarrollado a pesar de que el marco

regulatorio lo permitía. El desafío es “abrir la cabeza a la ciencia, sin perder el lugar al lado de la gente, acompañándola en su dolor”.

Philippe Lucas

Investigador afiliado del Centro de Investigación de Adicciones, British Columbia University, Canadá; y VP, Patient research and services, Tilray

Una de las ideas fuerza tanto del prohibicionismo como de las reformas de regulación del mercado de cannabis ha sido la de que el cannabis es la puerta de entrada hacia el uso de drogas más duras. Sin embargo, y aunque menos explorado, el cannabis también podría actuar como droga de salida, substituta de otras sustancias.

El efecto sustitución es un concepto proveniente de la teoría económica, según el cual las variaciones en la disponibilidad de un bien pueden tener efectos en la demanda de otro bien relacionado. Según la naturaleza de dichos bienes -complementarios o sustitutos- un aumento en la disponibilidad de uno puede llevar a un aumento o disminución de la demanda del segundo. Algunos ejemplos de este tipo de mecanismo son los tratamientos que utilizan metadona para disminuir el uso de heroína o los parches anti tabaco.

En un estudio sobre la descriminalización del cannabis para uso medicinal en EEUU durante la década del 70, Model (1993) encontró que un 53% de los usuarios de heroína utilizaban cannabis cuando no tenían acceso a su sustancia de preferencia. Asimismo, un 31,8% de la población estudiada que utilizaba analgésicos farmacéuticos para fines no médicos reportaba utilizar cannabis cuando estos no se encontraban disponibles.

Existe un creciente cuerpo de literatura que apunta al uso terapéutico de cannabis para el tratamiento del uso de otras drogas. En estas circunstancias, el cannabis actuaría como moderador de la abstinencia. Otros estudios (Reiman 2009, Nunberg et al 2011) muestran como el cannabis tiene efecto de sustitución respecto al uso de drogas legales como el alcohol o drogas de prescripción, debido que se le perciben efectos colaterales más manejables o menos desagradables. Por su parte, Morris et al (2014) apuntan a que las leyes que legalizaron el cannabis para uso medicinal en EE.UU. no se vieron asociadas a un aumento de las tasas de delito en estas regiones e incluso se sugiere que podría asociarse a una disminución de los crímenes violentos, explicada a través de la sustitución del uso de alcohol por cannabis.

A continuación se presentan los resultados de un estudio de auto reporte sobre el impacto subjetivo del uso medicinal de cannabis en el uso de otras sustancias legales e ilegales. La muestra estuvo compuesta por 404 pacientes que utilizaban cannabis medicinal, reclutados de 4 dispensarios en British Columbia, Canadá.

Respecto a las características sociodemográficas de la muestra, las edades variaron entre 17 a 71 años, siendo la edad media 44.12. Un 67,1% era hombre y 32,9% mujeres. La mayoría de la muestra identificaba un origen étnico caucásico; 71,6% (N=275) y un 12,5% de las poblaciones originarias (N=48). El salario reportado fue relativamente más bajo que en la población general: un 58,2% dijo ganar menos de \$20,000 al año (N=219), 24% entre \$20,000 y \$39,999 y un 17,4% \$40,000 o más. En comparación, según la agencia de estadísticas Canadiense, un 63,4% de la población general se declara dentro del rango de \$20.000 o más.

Las frecuencias de uso eran relativamente altas, un 88% usaba cannabis diariamente y más del 30% lo utilizaba más de 4 veces al día. Mientras tanto, el 44% de los encuestados reportó uso actual de alcohol y 49% de tabaco. Cerca del 20% han utilizado otra droga que cannabis o de prescripción en los últimos 30 días. El 26,8% reporta abuso de sustancias alguna vez en la vida (N=101). Más del 52% fueron criados en una ambiente familiar de abuso de alcohol, y un 19,6% se han tratado alguna vez en su vida por dependencia a esta sustancia.

Más del 75% de los encuestados declara sustituir el uso de otra sustancia con el de cannabis. Más específicamente, un 41% como sustituto del alcohol, 36,1% como sustituto de otras sustancias ilícitas y un 67,8% sustituyendo drogas de prescripción. Las 3 razones principales dadas para esta sustitución son: la existencia de menos efecto de abstinencia con el cannabis (67,7%), menores efectos colaterales (60,4%) y porque permite manejar mejor los síntomas (53,9%).

Por último se retoman los datos relevados por la Encuesta a usuarios de cannabis medico (Cannabis Access For Medical Purposes Survey -CAMPS-) en 2011 y 2012. Este estudio *cross-sectional* incluye el relevamiento de 414 ítems, administrado vía papel y online³. Hasta ahora incluye una muestra de 628 pacientes constituyéndose como el estudio de mayor magnitud en pacientes medicinales de cannabis del país.

En este estudio, un 86,6% de los pacientes reportaron sustitución de al menos una sustancia con el cannabis. Más específicamente, 80,3% (N=472) habían sustituido el uso de drogas prescriptas, 51,7% (N=472) el alcohol, 32,6% (N=470) otras sustancias ilegales. Las principales razones identificadas también fueron el mejor manejo de los síntomas y la menor existencia de efectos colaterales adversos. En general, los pacientes que listan un mayor número de síntomas son quienes reportan mayor sustitución de otras drogas por cannabis. Por otro lado, son los pacientes más jóvenes (30 años o menos) quienes reportan mayor sustitución del uso de alcohol, otras drogas ilegales y de prescripción con el cannabis, que el grupo de 50 años y más. Al interpretar estos datos hay que tener en cuenta que el uso de estas mismas sustancias está más concentrado en la población joven, por lo que es más probable la sustitución en este grupo.

Estos estudios apuntan hacia la relevancia de seguir ahondando en los efectos de sustitución y complementariedad entre las distintas sustancias para la elaboración de campañas de prevención, educación y reducción de riesgos y daños. Tanto a nivel de la población en general, y en particular en su relación con el uso de alcohol, como en las poblaciones en tratamiento por el uso problemático de drogas. En este caso, parte del éxito de los tratamientos a usuarios de otras drogas con cannabis, es que esta es una sustancia culturalmente tolerable por los pacientes.

Amanda Reiman

Prof. en la Facultad de Bienestar Social, Universidad de California-Berkeley, EE.UU., y California Policy Manager, Drug Policy Alliance

La presentación comienza haciendo un breve repaso de las políticas de drogas hasta hoy. La legalización del cannabis para usos medicinales ha seguido distintos caminos dentro de EEUU, y en California en particular no existe un límite de enfermedades que apliquen para el uso de cannabis, sino que queda a iniciativa del paciente y el medico evaluarla como tratamiento. En

³<http://cahr.uvic.ca/nearbc/media/docs/cahr4ecfab12eec2f-camps-english.pdf>

este sentido, el perfil de los usuarios de cannabis medicinal parece ser mucho más parecido al grupo de gente que busca tratamientos alternativos a la medicina tradicional, que a la de usuarios de otras drogas ilegales.

Como hemos visto en otras presentaciones, hay varios indicios de que el uso de cannabis puede tener un rol terapéutico para la sustitución del uso de otras drogas. Esta es una práctica propia de los pacientes, más allá de que en estos momentos se la quiera re enmarcar desde lo científico y lo médico; muchas personas conscientemente utilizan el cannabis para reemplazar el uso de otras drogas. Sin embargo, el uso de cannabis puede ser un factor excluyente en algunas instituciones de tratamiento, por considerar que la gente “no está lista para mantenerse limpia”. La investigación entonces busca explorar más en profundidad los mecanismos de interacción entre sustancias, y en particular se pregunta cómo afecta el cannabis la habilidad de la “conciencia focalizada” (“mindfulness”), a través del fortalecimiento de la conexión entre la mente y el cuerpo y aumentando la autoconciencia (“awareness of self”).

La idea detrás es que la sustitución entre el uso de cannabis y otras drogas no es “1 a 1”, en el sentido de que psicofarmacológicamente el efecto de las distintas sustancias puede ser significativamente distinto como para considerarlas bienes similares. No obstante, sería a través de la mejora en el manejo de la abstinencia, la focalización de la conciencia sobre el proceso que están pasando y la reducción de ansiedad frente a “la voz que impulsa el seguir consumiendo”, las razones de su utilidad.

La población de estudio está conformada por usuarios “duros” de metanfetamina, reclutados desde un centro de reducción de riesgos y daños localizado en San Francisco. Para ser elegibles, los participantes debían estar intentando de controlar el uso de esta sustancia al menos dentro de determinados límites y ser, al mismo tiempo, usuarios de cannabis medicinal dentro del estado de California.

De acuerdo a estos criterios, la muestra final estuvo conformada por 10 personas, quienes fueron compensados por su participación en el estudio con 2 gramos de cannabis a la semana, de las variedades indica y/o sativa, a su elección. Dos personas no completaron el estudio.

Así, el estudio se basó en el análisis de 8 casos de estudio, a los que se los siguió por 6 semanas. Los participantes realizaban una hora de meditación una vez a la semana, realizándoseles una entrevista al inicio de la investigación y una previa y posteriormente a la sesión de meditación.

Asimismo, se relevó el uso de alcohol y otras drogas durante el periodo. Se elaboraron dos escalas, de “conciencia focalizada” (que variaba entre 0 y 195) y de “abstinencia” (de 0-84).

Participante	Género	Edad	Sustancias usadas al principio	Meditar al principio?
1	Masculino	49	Metanfetaminas Cannabis Alcohol	Sí

2	Masculino	53	Nicotina Cannabis Hongos Cocaine	A veces
3	Masculino	43	Metanfetaminas Cocaína Alcohol Cannabis	No
4	Masculino	54	Metanfetaminas Cannabis	No
5	Masculino	43	Metanfetaminas Cannabis Alcohol	Sí
6	Femenino	44	Metanfetaminas Cannabis	Sí
7	Masculino	43	Nicotina Metanfetaminas Cannabis Alcohol	Sí
8	Femenino	43	Nicotina Cannabis	Yes
9*	Masculino	43	Metanfetaminas Cannabis	Sí
10*	Masculino	49	Nicotina Cannabis	Sí

Referencia: * Personas que no completaron el estudio

Los resultados de la investigación muestran que hubo una reducción general de los efectos de abstinencia después de las sesiones de meditación. En promedio se observó una reducción de 8 puntos en la escala utilizada, de 28,75 a 20,83. Respecto a la “conciencia focalizada”, se observó un aumento de más de 6 puntos, desde 121,38 a 127,5. Estos cambios se observaron en un contexto donde el número de días de meditación por semana, el número de días en que se bebió alcohol y el número de días que se usaba cannabis permanecieron constantes en todo el periodo.

El análisis estadístico muestra que el total de días en que se medita durante el periodo esta significativamente asociado con menores niveles de abstinencia a un nivel de 95% de confianza.

Model	t	Sig.
(Constant)	-2.41	.07
Mindfulness differences total	-1.49	.21
Meditation days total	2.83	.05
Cannabis use days total	2.08	.11

Asimismo, el total de días en que se medito también está significativamente asociado a un aumento de los niveles de “conciencia focalizada”, aun controlando el uso de cannabis y los cambios en la escala de abstinencia, a un nivel de 95% de confianza. También se destaca que el uso de cannabis muestra cierta correlación, como predictor de mayores niveles de “conciencia focalizada”.

Si bien los resultados a nivel individual son variados, en conjunto todos los participantes mostraron al menos cierta mejoría en sus niveles de abstinencia y conciencia focalizada. Los participantes pudieron, además, reducir o eliminar los niveles de consumo de alcohol y/o metanfetaminas, aun continuando con el uso de cannabis, contrariamente a la idea de impotencia ante las sustancias. Estos resultados sugieren que tanto el uso de cannabis como la meditación y otras actividades de focalización de la conciencia, pueden ser efectivas como alternativas en el tratamiento y por lo tanto deberían ser incluidas en los modelos de atención.

Edward Maa

Universidad de Colorado, Coordinador del Programa *Comprehensive Epilepsy* del Centro Médico de Salud del Hospital de Denver, EE.UU.

Profesor Asistente de Neurobiología de la Universidad de Colorado

La presentación comienza enfatizando la importancia de la iniciativa de regulación del mercado de cannabis en Uruguay, en tanto es un paso clave para seguir construyendo legitimidad del proceso de reforma de las políticas de drogas. El enfoque de guerra contra las drogas ha llevado a que hablar de los beneficios del uso de esta sustancia sea un tabú, incluso en los programas de formación académica y profesional, donde se ha excluido sistemáticamente toda la literatura que se ha venido generando sobre su uso medicinal desde la década del 60: “esto ha sido por motivos políticos y no técnicos.”

En el marco del programa Integral sobre Epilepsia del Hospital de Denver, que funciona desde el 2007, se realizó un cuestionario sobre medicina complementaria y alternativa (CAM, por sus siglas en inglés) en pacientes, donde se incluyó el uso de cannabis medicinal. 120 personas de un marco muestral de 178 pacientes respondieron el cuestionario, entre setiembre y diciembre del 2011. De ellos, un 56% eran hombres y 44% mujeres, con una media de edad de 39.4 y 38.7 años respectivamente.

El 70% de los encuestados reportaron algún tipo de CAM, y dentro de este porcentaje, un 33% utilizaba cannabis. Al preguntárseles más específicamente cuáles eran las estrategias que mejor

les funcionaban para la reducción de las convulsiones, un 54% (N=39) mencionaron el uso de cannabis, seguido por rezar (N=37; 49%) y Yoga (N=12; 42%).

Como muestra este estudio, una mejor comprensión del uso medicinal de cannabis es importante porque muchos de los pacientes lo van a utilizar de cualquier modo, y hay un significativo número de implicancias derivadas de este uso que como médicos es relevante saber para evitar mayores complicaciones.

El cannabis sativa tiene 489 constituyentes conocidos, de los cuales solo 70 son cannabinoides. El resto de los componentes, potencialmente sustancias neuroactivas, son los terpenoides, hidrocarburos, cetonas, aldehídos, y otros pequeños compuestos hidrófobos capaces de atravesar la barrera cerebral sanguínea. El Delta-9-THC es el fitocannabinoide más común, de cualidad psicoactiva, y el CBD es el fitocannabinoide no psicoactivo más estudiado hasta el momento.

Por su parte, se han identificado cuatro tipos de convulsiones asociadas a la epilepsia:

Parcial simple, agudo	PCN, bicuculline, picrotoxin, strychnine (GABAR inh)
Parcial simple, crónico	Cobalt, zinc, magnesium, aluminum, iron (Na/K pump blockers), cryogenic lesions
Parcial complejo	Kainic acid, kindling, tetanus toxin
Generalized Tonic Clonic	Audiogenic, MES (Na ⁺ channel), hypoxia, O ₂ /CO ₂ , fever, hypoglycemia, PTZ/picro/bicuc
Estatus Epilepticus	Pilocarpine, cobalt, recurrent shock

Los estudios preclínicos mostraron que el extracto de cannabis con una dosis de THC al 17% fue anti convulsionante en roedores MES, mientras que menores dosis de Delta-9-THC funcionaron como pro convulsionante en conejos. Por su parte, el CBD se vio como anti convulsionante en los diferentes modelos estudiados excepto en las convulsiones provocadas por cobalto (véase Ghosh & Bhattacharya 1978, Labrecque et al. 1978, Boggan et al. 1973, Karler and Turkanis 1980, Sofia et al. 1974, Martin & Consroe 1976, Wada et al. 1975, Johnson et al. 1975, Izquierdo et al. 1973, Turkanis et al. 1979, Colsanti et al, 1982, Consroe et al. 1982, Jones et al. 2012).

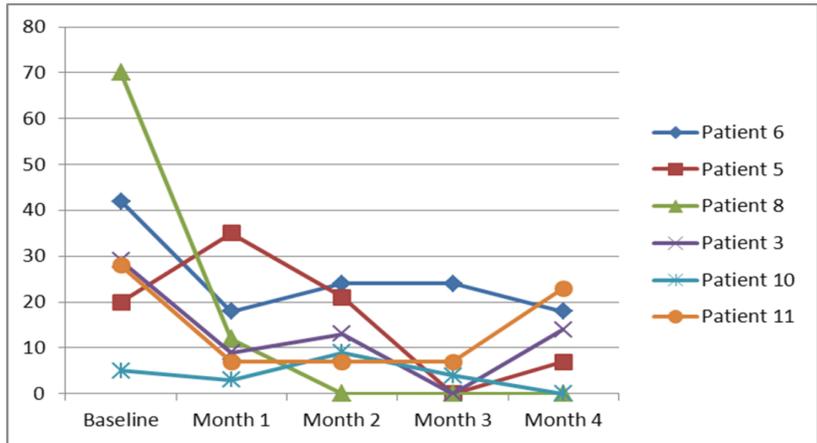
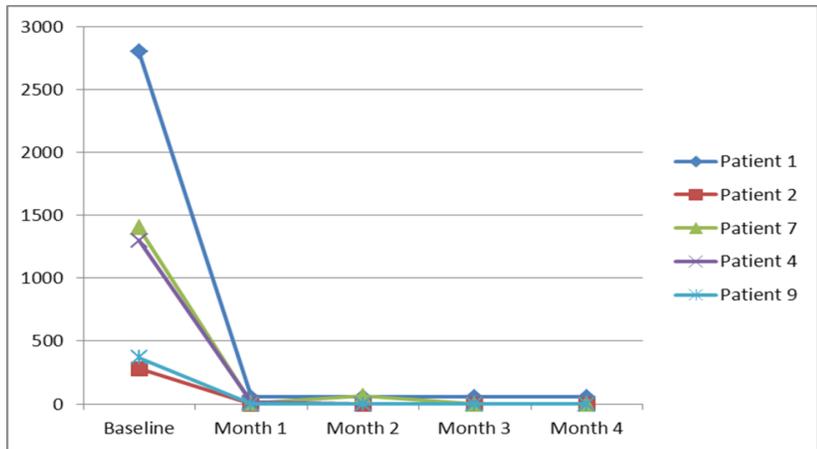
Por su parte, del repaso de los estudios clínicos disponibles, se apunta que existen resultados mixtos de la comparación de grupos al que se administra CBD para el tratamiento de las convulsiones y el grupo de control (al que se administra un placebo). Algunos de ellos (véase Mechoulam 1978, Cunha 1980) arrojan resultados promisorios respecto al uso de esta sustancia y otros (véase Ames 1985, Trembly 1990) no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos luego del periodo de experimentación. Ninguno de los estudios reporta efectos colaterales negativos. No obstante, la evidencia disponible tiene algunas debilidades importantes que deben ser superadas, ya sea porque no se reporta la línea base de convulsiones, la asignación a los grupos no es aleatoria o el reporte de los resultados es difuso, por ejemplo, no explicitándose la definición operacional de “mejoría”.

Para finalizar se vuelve a mencionar el caso de Charlotte Figi, donde el tratamiento con cannabis mejoró notablemente la calidad de vida de esta niña. Éste es probablemente uno de los campos más promisorios para el uso medicinal del cannabis; el tratamiento de epilepsias pediátricas

altamente refractarias es complicado, porque el riesgo es de muerte y las convulsiones son muy intensas y asiduas, difíciles de manejar.

La variedad de cannabis de alta proporción de CBD utilizada para esta niña, fue elaborada por los Stanley Brothers y su dispensario Realm of Caring, y desde hace poco se encuentra disponible en Colorado como extracto oleaginoso, conocido como Charlotte’s Web (CW). En octubre de 2013 se realizó un estudio con 11 niños que estaban recibéndolo como parte de su tratamiento desde hacía por lo menos 3 meses (conformando una “treatment responder cohort”). Los resultados preliminares de este seguimiento son promisorios respecto del uso de esta variedad de cannabis, ya que se ha logrado controlar significativamente la frecuencia de las convulsiones.

Frecuencia de las convulsiones de diferente tipo combinadas por mes de tratamiento (GTC, Myoclonic, Clonic, Tonic, Astatic)



Asimismo, la industria GW Pharmaceuticals está desarrollando un medicamento a base de cannabis con estas mismas características (“Epidiolex”) que actualmente se encuentra en proceso de aprobación y solo estará disponible de aquí a 5 años, si no surge ningún inconveniente. El futuro del CBD como medicamento dependerá de este tipo de innovaciones, así como de los estudios clínicos que podamos seguir elaborando. Existe un importante debate

acerca de si requerimos que la incorporación del cannabis para uso médico sea a través de su industrialización, ya que esto sin dudas enlentecerá y encarecerá el proceso.

Durante el debate, se señala la importancia de seguir avanzando en este campo, no solo generando información nueva sino también difundiéndola entre los profesionales. Hoy en día, la discriminación no es solo hacia los pacientes sino también a los médicos que trabajan con usuarios de drogas. Este es uno de los más grandes obstáculos identificados. Como se hizo mención en otras oportunidades su superación es un desafío no solo técnico, sino también político; demanda romper “el círculo vicioso del prohibicionismo” según el cual se exige cierta acumulación de información y ensayos clínicos para utilizar el cannabis, que el propio prohibicionismo se encarga de desestimular. Demanda, por ejemplo, la responsabilidad política de promoción de la ciencia y el apoyo de los investigadores en su trabajo, facilitando los procedimientos y difundiendo protocolos de investigación, entre otros, que hoy son sumamente engorrosos y desmotivantes. Creer en las capacidades del Uruguay y no esperar que la evidencia se genere siempre desde afuera. Asimismo, es importante empezar a incorporar el uso de cannabis medicinal a los protocolos comunes, especificando dosis, variedad, tiempo de tratamiento, etc.

Hoy, cerca de 9.000 personas en Uruguay tienen epilepsia refractaria y son personas a las cuales no estamos pudiendo darles respuestas. Solo una minoría de este grupo recibe algún tratamiento alternativo, lo que muestra las barreras que habrá que superar para ir por fuera de la industria farmacéutica mainstream. Asimismo la comparación de costos que los hospitales deben evaluar para poner a disposición medicamentos, puede jugar a favor del cannabis. Así, una alternativa podría ser empezar por incluir el cannabis en aquellos casos más graves, de mayor refractividad, donde es más fácil de justificar e implementar.

En este sentido, también se señala que los clubes de cannabis en Uruguay pueden ser un muy buen lugar donde empezar a trabajar; desde el punto de vista de los usuarios, ofrecen una red de contención y acompañamiento que a la medicina actual les es difícil proveer. En este sentido se enfatiza que a nivel internacional los clubes de compasión canadienses, de características similares, demostraron ser lugares muy potentes de apoyo mutuo y solidaridad para mejorar la calidad de vida de personas enfermas. Desde el punto de vista del apoyo a la ciencia y la investigación, las características de los clubes como espacio de compromiso y pro actividad, con cierta participación de los usuarios en las tomas de decisiones, puede facilitar el interés en participar en estudios para desarrollar el tema.

SESION 4: Investigación básica

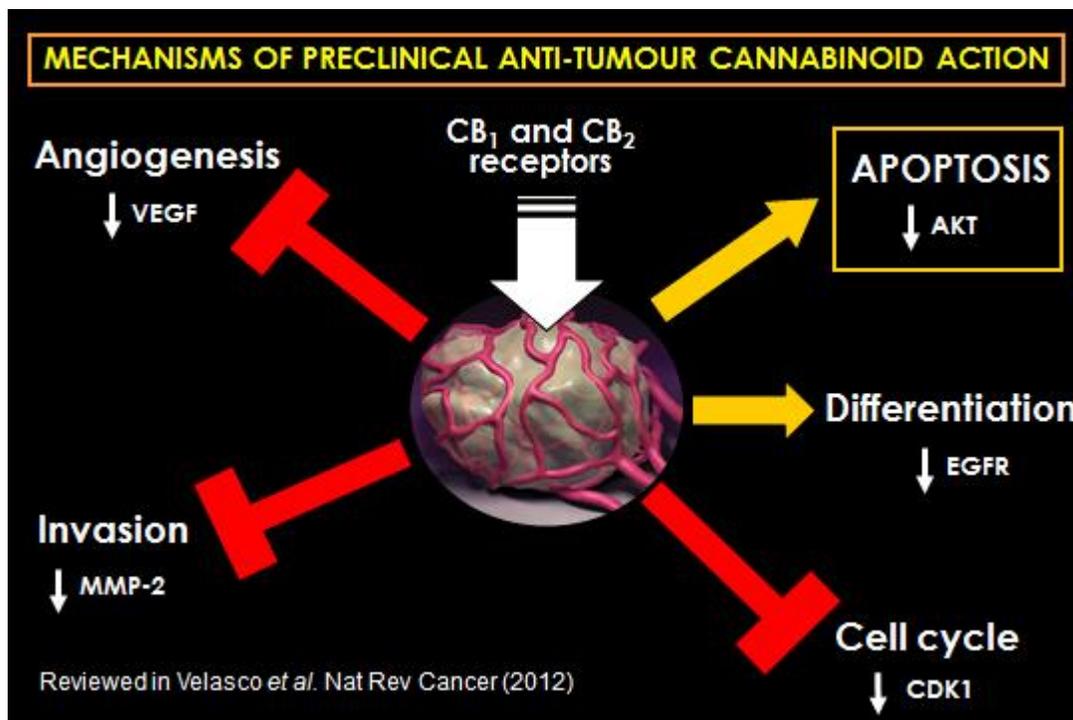
Manuel Guzmán

Prof. de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Complutense de Madrid, España

La exposición estuvo orientada a presentar estudios disponibles sobre la interacción entre cannabis y cáncer. Existe una trayectoria relativamente extensa de uso efectivo del cannabis como paliativo de esta enfermedad. En particular, el cannabis ha mostrado ser útil para inhibir la náusea y vómitos, estimular el apetito y anabolismo, como analgésico y como inhibidor de la ansiedad y depresión. Deben estudiarse bien las condiciones en que se aplica, el tipo de paciente, de tratamiento y la potencial interacción con medicamentos. Algunas medicinas estándar son más efectivas para paliar algunos síntomas específicos, sin embargo el cannabis

puede ser útil para pacientes con baja tolerancia a estas medicinas, con una pobre calidad de vida o con dificultades de acceso, ya que al actuar sobre distintas condiciones al mismo tiempo, potencialmente reduce la ingesta de múltiples medicamentos.

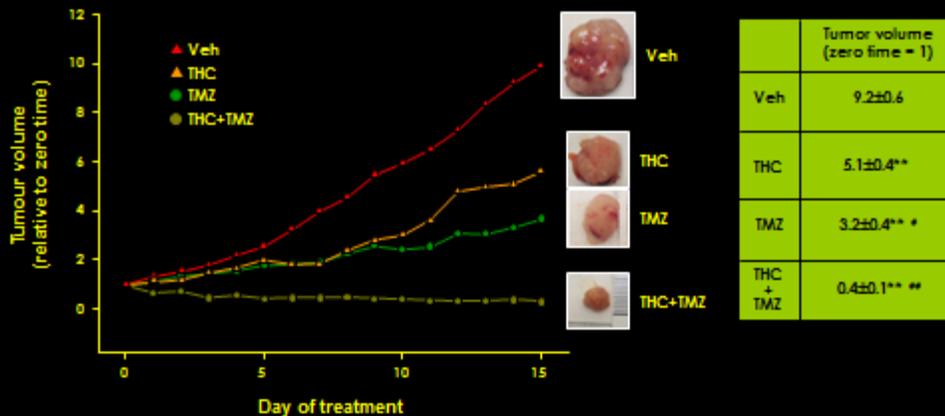
Por su parte, existe investigación a nivel primaria de los posibles efectos antitumorales de los cannabinoides, aunque los estudios hasta el momento no son sólidos (véase Galve-Roperh *et al.* 2000, Velasco *et al.* 2012, Torres *et al.* 2011). El mecanismo de acción antitumoral del cannabis se basa en su capacidad como bloqueador de angiogénesis, disminuyendo el *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Disminuye la invasión al disminuir la *Matrix Metalloproteinase 2* (MMP-2), y bloquea el ciclo celular al disminuir *cyclin-dependent kinase 1* (CDK1). Promueve apoptosis al disminuir la proteína Kinase B (AKT) y promueve la diferenciación al disminuir el *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR).



Los estudios revisados se basan en la inducción de tumores y observándose resultados prometedores al tratarlos con cannabinoides, ya que los tumores eran comparativamente menores que en los controles. En los tumores cerebrales malignos es el tipo de enfermedad en la que se está más cerca de la etapa clínica y se calcula que para 2016 se podrían tener los primeros resultados preliminares. Esta es un área de investigación de gran potencial de desarrollo.

PRECLINICAL ANTI-TUMOUR THERAPIES WITH CANNABINOIDS

Glioma cells THC ± temozolomide treatment



Torres et al. Mol Cancer Ther (2011)

A modo de conclusión, se señala que el cáncer es una de las enfermedades más serias y diversas que existen. Aun hoy, continúa siendo un desafío muy difícil para la investigación y sabemos poco sobre ello. El uso del cannabis como paliativo de los síntomas de la enfermedad ha demostrado dar buenos resultados y ser una herramienta confiable. Respecto a su potencialidad para inhibir el crecimiento tumoral, luego de estos años de estudio podemos ser optimistas aunque también hay que ser realistas al respecto. Se han realizado investigaciones preclínicas prometedoras, el gran desafío es superar los ensayos clínicos anecdóticos y poder acumular hacia la construcción de evidencia clínica sistemática.

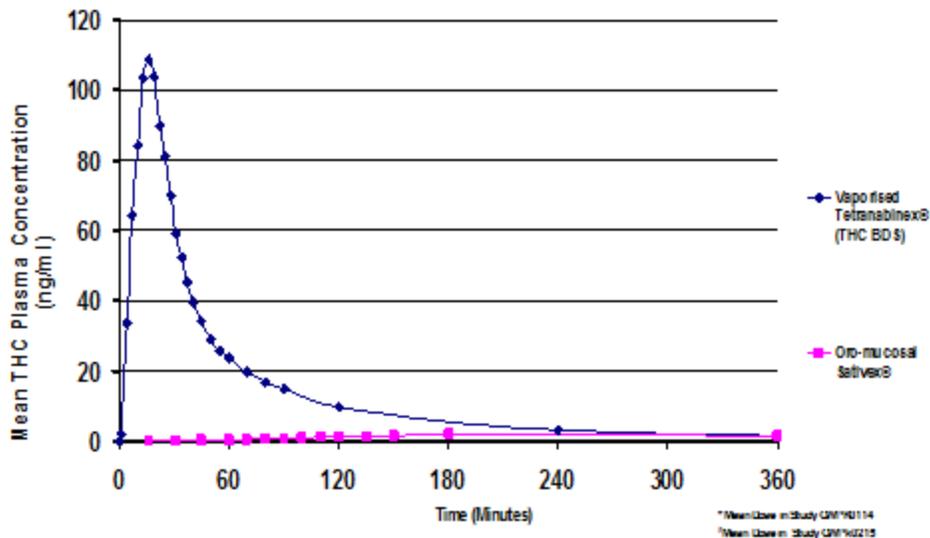
William Notcutt

Consultante en medicina del dolor, James Paget University Hospital, Great Yarmouth, Reino Unido, Senior Lecturer Universidad de East Anglia.

La siguiente exposición del día estuvo centrada en el manejo clínico del paciente; como seleccionar, preparar, acompañar a los pacientes en el uso de cannabis y algunos potenciales problemas que pueden encontrarse en la práctica. La experiencia presentada surge del trabajo como especialista en el manejo del dolor (“Anaesthetist”) y el uso clínico y terapéutico del cannabis desde 1993 y con Sativex en particular, desde mayo del 2000, en el marco de un proyecto de investigación y desarrollo impulsado por la empresa GW Pharma.

El primer paso para el uso medicinal de cannabis es explicarle a los pacientes que son las medicinas cannabinoides. Hoy en día, pueden encontrarse diferentes preparaciones; las más comunes son: NABILONE, DRONABINOL, SATIVEX, las tinturas, Bedrocan y el cannabis de calle (“street cannabis”). Como ya se ha visto, cada uno de estos métodos de consumo tiene diferentes farmacocinéticas y farmacodinámicas asociadas.

Comparison of THC plasma levels following administration of 6.65mg* of vaporised THC or 4 sprays of Sativex® (10.8mg THC & 10mg CBD#)



Una de las grandes preocupaciones de los pacientes es si el cannabis va a funcionar para ellos en tanto medicina, cuál es su eficacia. En este sentido, se señala que el tratamiento del dolor es un problema complejo. Generalmente, los pacientes ya han pasado por muchas experiencias, tratamientos, y distintos tipos de especialistas. El dolor, a la vez, puede tener múltiples causas, entonces es muy importante intentar determinar la causa del dolor, para evaluar la utilidad de un tratamiento con cannabis. En su experiencia como médico, los primeros tratamientos con cannabis fueron en casos de multiplesclerosis.

La siguiente pregunta que hay que hacerse es si el paciente en particular es apto para este tipo de tratamiento. En general los criterios utilizados para esto son: (i) la edad, si son mayores de 18. Aunque se reconoce que, especialmente con la epilepsia, se ha empezado a trabajar con menores de edad satisfactoriamente; (ii) el peso, no se recomienda con pacientes que sean débiles o frágiles corporalmente; (iii) interacciones riesgosas: evitar el uso de cannabis en pacientes embarazadas. No hay evidencia de que sea especialmente nociva para pacientes con problemas respiratorios, de hígado o riñón. Se intenta evitar el uso en pacientes con psicosis, depresión endógena o desordenes de la personalidad. Asimismo se intenta evitar en pacientes que han tenido historia previa de dependencia al cannabis.

Una vez seleccionado al paciente, es necesario explicar cómo se aplica este medicamento. En el caso del Sativex, es necesario mantener el spray en la boca por al menos 5 minutos. En general se recomienda tomarlo al final del día, porque puede ayudar al sueño y manejar mejor potenciales efectos colaterales. No obstante, siempre es importante ser flexible a lo que el paciente le funciona mejor en cuanto a horario y frecuencia de uso. Se señala que no se observan beneficios marginales significativos más allá de 12 dosis de spray diarias.

Efficacy - clinical studies

Study Code	Study Details	Key Efficacy Result	P-value	Reference
Phase II (Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled Studies)				
GVVN19902	Symptoms of MS and other nervous system conditions (n=25)	Improvement In Spasticity (VAS)	<0.05	Wade DT et al. Clin Rehab. 2003
GVVM\$0001	MS Symptoms (n=160)	Improvement In Spasticity (VAS)	0.001	Wade DT et al. Multiple Sclerosis 2004
Phase III (Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled Studies)				
GVVCL0403	MS, Spasticity (n=337)	Improvement In Spasticity (NRS)	0.22 0.035 (PP)	Collin C et al. Neurol Res. 2010
GVVM\$0106	MS, Spasticity (n=189)	Improvement In Spasticity (NRS)	0.048	Collin C et al. Eur J Neurol. 2007
GVV\$P0604	MS, Spasticity (n= (A) -572, (B) - 241)	Improvement In Spasticity (NRS)	p=0.0002	Novotna J et al. Eur J Neurol 2011
GVV\$P0702	MS, Spasticity (n=36) Randomised Withdrawal Study Design	Time to treatment failure (NRS)	p=0.013	Notcutt W et al. Multiple Sclerosis 2011
Long Term Extension Studies (Open Label)				
GVVM\$0001	Open label extension study (n=137)	Long term efficacy(NRS)	N/A	Wade DT et al. Mult Scler 2007
GVVEXT0102	Open label extension study (n=507)	Long term efficacy(NRS)	N/A	

Respecto a los potenciales efectos colaterales, se encuentran aquellos asociados al efecto psicotrópico, como somnolencia, mareos y desconcentración (“light-headed”). No se ha encontrado evidencia de cambios en el humor o en la performance cognitiva (Schoedel et al. 2011, Aragona M et al. 2009 32). Algunos efectos colaterales poco comunes pueden ser: sentimientos de pánico, ansiedad o euforia, pérdida de memoria o daño cognitivo, aumento del apetito, adicción, psicosis e hipotonía excesiva. También se señala que no se ha observado desarrollo de tolerancia al Sativex en el largo plazo (Wade D et al. 2006).

Para la evaluación del tratamiento, algunas áreas a considerar son: el patrón de dosificación, mejoramiento de los síntomas, actividades diarias y calidad de vida del paciente y del cuidador, efectos colaterales, interacción con otros medicamentos.

A modo de conclusiones, se destaca que aún hay un largo y sinuoso camino que recorrer para la incorporación del cannabis en la práctica médica y terapéutica. En este proceso, los propios médicos tienen un rol complejo y muy importante que cumplir. Es necesario hacer un buen uso del cannabis medicinal, ayudando a otros profesionales interesados a prescribir cannabis de un modo adecuado, evitando el tipo de problemas que se generó con la prescripción de opiáceos, por ejemplo. También es importante estar informados acerca de las características de la ley local y el funcionamiento de la regulación del cannabis para uso medicinal. Por último, trabajar para romper los tabúes que aun hoy se mantienen sobre el tema.

Assessment

- **Target Symptom Assessment:**

- Spasticity
- Spasms
- Pain Problems
- Sleep
- Bladder dysfunction
- Other

- **Patient's Activities**

- Sleep
- Walking
- Transferring
- Dressing
- Washing
- Sex
- Other

NAME Reg. No. DOB	Sex	CANNABIS ASSESSMENT SCHEDULE				
		Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5
CLINICAL INFORMATION						
Diagnosis:						
Name:						
Prescription:						
Date of Birth:						
Sex:						
Address:						
City:						
State:						
Zip:						
Phone:						
Fax:						
E-mail:						
Other:						
Assessment of Symptoms						
Pain:						
Spasticity:						
Spasms:						
Bladder dysfunction:						
Other:						
Assessment of Activities						
Sleep:						
Walking:						
Transferring:						
Dressing:						
Washing:						
Sex:						
Other:						
Side-Effect Assessment						
Drowsiness:						
Dry mouth:						
Constipation:						
Headache:						
Nausea:						
Vomiting:						
Diarrhea:						
Other:						
Medication Changes						
Additions:						
Deletions:						
Changes:						
Other:						

- **Side-Effect Assessment**
- **Medication Changes**

- **Pattern of Dosing:**

- Morning Dose
- Midday Dose
- Evening Dose
- Night Dose
- Total/ day (sprays)

- **Carer's ADLs**

- Sleep (carer)
- Dress/Washing (patient)
- Transferring
- Other

Lester Grinspoon

Facultad Medica de Harvard, Boston, EE.UU.

Personalmente, comencé a interesarme en mi carrera científica por el cannabis cuando, en la década del 60, empecé a relacionarme con personas que lo utilizaban asiduamente y que contradecían las creencias que yo tenía acerca de las consecuencias derivadas de este uso en la vida de las personas. Así, me adentre en la literatura tanto del cannabis para uso medicinal como recreativo, con el objetivo de alcanzar un análisis sistemático de los datos detrás de la prohibición del cannabis. Para mi gran sorpresa, no encontré ningún fundamento científico creíble para sustentar esta política que, en aquel momento, era responsable de 300.000 arrestos anuales en EEUU. Uno de los grandes supuestos de este enfoque, relativo a ser una droga altamente toxica está basada en viejos y nuevos mitos: de hecho, una de las características excepcionales de esta sustancia es su limitada toxicidad.

El cannabis vino para quedarse, no debe haber ninguna duda de eso. Como el alcohol, se ha convertido en parte integral de nuestra cultura occidental, y tenemos que buscar las mejores maneras de lidiar con estos usos. Muchos de los millones de usuarios de cannabis alrededor del mundo no solo desobedecerán las leyes sobre drogas sino que, más aun, no las respetan por principios, el consenso moral sobre la perversidad de esta sustancia y sus consumidores se está volviendo cada vez más incierto y superficial.

En el plano de la medicina, el cannabis podría ser catalogado como una "wonder drug", así como lo fue la penicilina en los años 40. Esta última sustancia alcanzo dicha reputación por ser: (1) destacadamente no tóxica, (2) una vez producida en económicas de escala, relativamente barata, (3) efectiva en el tratamiento de una variedad de enfermedades infecciosas.

De modo similar, el cannabis es (1) excepcionalmente seguro, y (2) una vez liberado de los costos de la prohibición, será significativamente más barato que los fármacos convencionales que puede sustituir, mientras que (3) su impresionante versatilidad médica que ya ha demostrado continúa expandiéndose.

En los Estados Unidos, 20 estados y el Distrito de Columbia han establecido una serie de legislaciones que habilitan legalmente el uso de cannabis medicinal recomendado por un profesional, a pacientes sufriendo una variedad de desórdenes.

Sin embargo, aun hoy, el estigma y la suspicacia en relación a su uso son obstáculos importantes para el desarrollo del cannabis como medicina. Más aun, será imposible entender completamente la potencialidad de esta planta en el marco del prohibicionismo. Por suerte el mundo parece estar dándose cada vez más cuenta de esto, y cambiando su visión al respecto. Cada una de estas nuevas experiencias, está construyendo inadvertidamente una nueva plataforma para reinventar el “cannabis como medicina”, y hemos avanzado mucho desde fines de los años 90. Cada uno de estos experimentos sociales nos aleja más del engaño extraordinariamente popular de la cannabinofobia.

Antes de cerrar, quisiera tranquilizar a aquellos que creen que aún no contamos con suficiente conocimiento sobre el cannabis para tomar el tipo de decisiones que hoy son necesarias. A pesar de los más de 75 años de acérrima prohibición desplegada por el gobierno de EEUU sobre el cannabis y su confinamiento a la Lista 1 del acta de Control del Abuso de drogas de 1970, es sin embargo una de las sustancias terapéuticamente activas más estudiada en la historia. Hasta la fecha, existen más de 20.000 estudios o revisiones publicadas en la literatura científica referenciando a la planta de cannabis y los cannabinoides. Cerca de la mitad de estos estudios fueron publicados en los últimos 5 años, de acuerdo a la búsqueda de palabras claves en PubMed Central. Más de 1.400 peer-reviewed papers fueron publicados solo en 2013. En contraste, una búsqueda de la palabra clave “hydrocodone” lleva a solo a algo más de 600 referencias dentro del total de la literatura científica.

Estos estudios revelan que el cannabis y sus constituyentes activos, los cannabinoides, son tanto medicos como recreacionalmente compuestos seguros y efectivos. Al contrario que el alcohol y la mayoría de las medicaciones legales (“over-the-counter”), el cannabis es virtualmente no tóxico para la salud de las células y órganos, y es incapaz de producirle al usuario sobredosis fatales. Al contrario que los opiáceos o el etanol, los cannabinoides no son depresores del sistema nervioso central y es incapaz de causar fallas respiratorias. De hecho, un estudio de meta análisis realizado en el 2008 publicado en el Canadian Medical Association Journal, reportó que las drogas basadas en cannabis no están correlacionadas con el incremento de virtualmente ningún efecto colateral grave, en más de 30 años de investigación. Por mencionar solo un ejemplo muchas veces señalado en los debates sobre el tema, la prevalencia mundial de esquizofrenia es del 1% a nivel mundial. Como queda claro, no existe ningún tipo de correlación a nivel agregado entre esta patología y los niveles de uso de cannabis.

En estos momentos, se hace evidente que sabemos lo mismo o más sobre el cannabis que lo que sabemos sobre muchas sino la mayoría de los fármacos de prescripción. Y con toda seguridad, hoy sabemos lo suficiente acerca de su limitada toxicidad y destacable potencial médico para readmitir al cannabis como una contribución significativa a la farmacopea de la medicina alopática (u occidental moderna).

José Alexandre S. Crippa

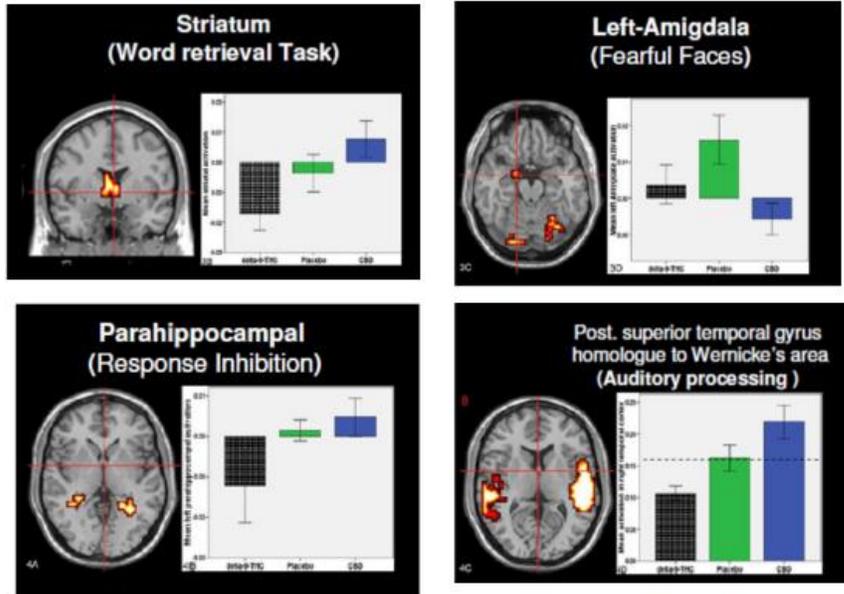
Prof. Asociado, Depto. de Neurociencia y conducta, Facultad de Medicina de Riberáo Preto, Universidad de Sao Paulo, Brasil.

La última presentación de la jornada se centró en torno al potencial terapéutico del cannabis y los cannabinoides. Como se mencionó en otras presentaciones, la historia de la medicina Cannabica se remonta al año 3000 A.C. Muchos de los grandes avances con los que actualmente contamos en el conocimiento del cannabis y el sistema endocannabinoide se deben en gran medida a los trabajos del Prof. Raphael Mechoulam en la University of Jerusalem entre 1964 y 1995. Sin embargo, aún resta avanzar para identificar los mecanismos concretos de acción para cada compuesto de la sustancia.

Los trabajos preclínicos en modelos animales muestran que el CBD es capaz de bloquear el comportamiento de freezing y la respuesta cardiovascular en tests de condicionamiento aversivo asociado al contexto. También actúa como bloqueador de las respuestas de temor (terror y defensivas) provocadas por la estimulación de la sustancia gris peri-acueductal, provocando asimismo efectos de tipo ansiolíticos.

En humanos, el test de pánico por CO2 mostró que el CBD reduce las sensaciones de pánico en un 35% de los casos. Los modelos de estrés post traumático muestran que el CBD puede ayudar a reducir respuestas desmesuradas causadas por los eventos traumáticos del pasado.

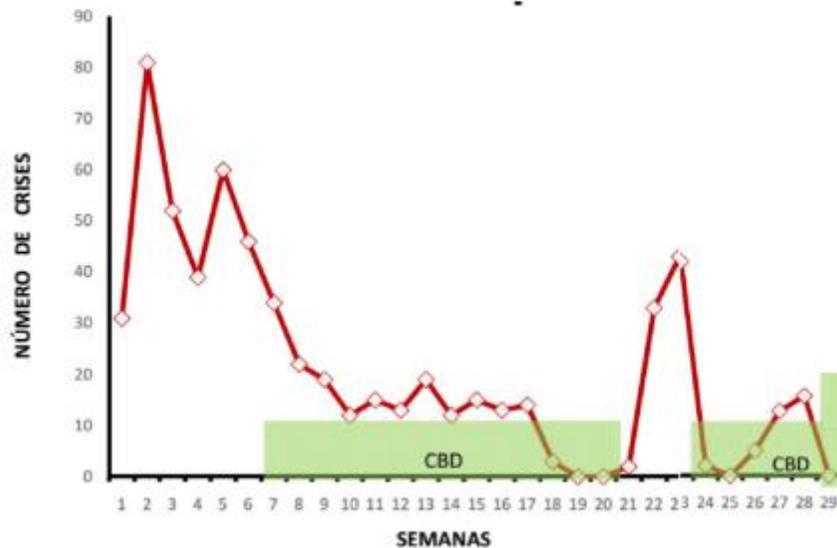
Por su parte, los trabajos de imagenología sobre el THC y CBD, muestran cambios en el giro para hipocampal con la administración de CBD y áreas relacionadas con la ansiedad (véase Crippa et al 2012). Las pruebas de resonancia magnética funcional (fMRI) asociadas a cuestionarios psicológicos, de ansiedad y de estados psicóticos antes, durante y después del consumo de estos cannabinoides, muestran que el CBD y el placebo no difieren en ninguna de las pruebas realizadas. Contrariamente, el THC muestra diferencias significativas al placebo y CBD. Otros trabajos mostraron que THC y CBD tienen efectos distintos y en algunos casos opuestos, tanto en el comportamiento como en el sistema nervioso central.



Bhattacharyya et al. Neuropsychopharmacology 2009a,2009b, 2010, Fusar-Poli AGP 2010.

Por su parte no se encontraron síntomas de abstinencia al tratamiento con cannabis, medido a través de la checklist de síntomas de abstinencia al cannabis; la escala de malestar por abstinencia; la escala Hamilton de ansiedad (HAMA); y la escala de los estados disociativos de administración clínica (Crippa et al 2013). Asimismo, ha mostrado efectos favorables en el tratamiento de síndrome de abstinencia en el uso de otras drogas.

Como también fue enfatizado a lo largo del taller, se han encontrado resultados prometedores para el tratamiento de la epilepsia, fundamentalmente en niños. En Brasil incluso se ha conseguido este año por primera vez la autorización de la justicia para importación de remedios derivados del cannabis para tratamiento. En este caso, se presenta un estudio de un niño de 5 años con epilepsia CDKL5 Sd. donde se observa un alto manejo de las crisis con el tratamiento con cannabis.



Otro tipo de patologías donde se está avanzando en el estudio del cannabis para su tratamiento son: diabetes, esclerosis múltiple, Alzheimer, discinesia tardía, artritis reumática, fibromialgia, neuroblastoma, entre otras.

Al final de la charla se recuerda que, más allá de los grandes aportes que estas moléculas pueden tener para el futuro de la medicina, existen peligros asociados al consumo de cannabis de los que hay que ser conscientes, principalmente a su uso durante los periodos críticos de cambios del cerebro como lo son el desarrollo y la adolescencia. Al día de hoy existen evidencias, a su entender fuertes, de que el consumo de cannabis en estos periodos, pueden tener consecuencias a largo plazo sobre la salud mental de estos consumidores “tempranos” (adolescentes). En este sentido, es necesario ser sinceros con los pacientes respecto a los potenciales beneficios y riesgos; lo que sabemos y lo que aún no sobre el cannabis.

A modo de conclusiones

Si bien una primera intuición puede asociar la historia detrás del desarrollo del cannabis medicinal a la década del 60, lo cierto es que ya en la antigua China, Egipto e India el cannabis era extendidamente utilizado. Asimismo actualmente, en que los tratados internacionales propios del enfoque de la guerra contra las drogas ha tendido a desplegar una visión homogénea sobre su prohibición, la realidad es mucho más variada de lo que aparenta; 5 países en el mundo y 21 estados de Estados Unidos tienen leyes de regulación del cannabis medicinal. La reforma del mercado de cannabis que vive Uruguay es un punto de inflexión en este proceso, abriendo una interesante oportunidad para seguir ganando legitimidad respecto al uso medicinal del cannabis. En este proceso de aprendizaje es importante reconocer que no tenemos todas las respuestas y ser flexibles en su regulación, poniendo a los pacientes en el centro de las preocupaciones.

El redescubrimiento y re encuadramiento del cannabis desde un enfoque científico se plantea como un desafío no solo técnico, sino también político; demanda romper “el círculo vicioso del prohibicionismo” según el cual se exige cierta acumulación de información y ensayos clínicos para utilizar el cannabis, que el propio prohibicionismo se encarga de obstaculizar. Sin embargo, y a pesar de la guerra contra las drogas, el cannabis es una de las sustancias terapéuticamente activas más estudiada en la historia. A modo de ejemplo, se señala que hasta la fecha, existen más de 20.000 estudios o revisiones publicadas en la literatura científica referenciando a la planta de cannabis y los cannabinoides, y el interés académico está creciendo fuertemente. Mientras otras sustancias convencionalmente utilizadas, como el “hydrocodone” lleva a solo a algo más de 600 referencias dentro del total de la literatura científica. Sabemos lo mismo o más sobre el cannabis que lo que sabemos sobre muchos sino la mayoría de los farmacéuticos de prescripción, así como sabemos lo suficiente acerca de su destacable potencial médico y beneficios prácticos para entender que el desconocimiento nos debe impulsar a la investigación y no al rechazo.

La mayoría de los expositores coincidieron en destacar que la planta del cannabis es altamente compleja y particular. Sabemos que existen tres variedades: Cannabis Sativa, Cannabis Indica y Cannabis Ruderalis. Cada planta tiene 489 constituyentes conocidos al día de hoy, de los cuales solo 70 son cannabinoides. El resto de los componentes, potencialmente sustancias neuroactivas, son los terpenoides, hidrocarburos, cetonas, aldehídos, entre otros. El Delta-9-THC es el fitocannabinoide más común, el único de cualidad psicoactiva, y el CBD es el fitocannabinoide no psicoactivo más estudiado hasta el momento y, en opinión de algunos de los expositores, el candidato más promisorio para evaluar la potencialidad medicinal de esta planta.

Por su parte, los distintos métodos de administración de la sustancia tienen asociados distintos procesos de absorción en el cuerpo, y esto se destacó como un elemento importante a considerar al planificar un tratamiento.

Algunas de las condiciones y síntomas revisados durante el taller donde más se ha utilizado cannabis con resultados promisorios son: epilepsias (fundamentalmente las refractarias), logrando un alto control de las convulsiones, cáncer, diabetes, esclerosis múltiple, Alzheimer, discinesia tardía, artritis reumática, fibromialgia, neuroblastoma, entre otras. Asimismo, se destaca la similitud de los síntomas tratados a través de a las condiciones, siendo el manejo del sueño, la ansiedad y el dolor las más comunes.

Otro punto altamente debatido durante el taller fueron las posibles interacciones entre uso de cannabis y de otras drogas, legales e ilegales. Una de las ideas fuerza tanto del prohibicionismo como de las reformas de regulación del mercado de cannabis ha sido la de que el cannabis es la puerta de entrada hacia el uso de drogas más duras. Por otro lado, los estudios disponibles muestran que el cannabis también podría actuar como droga de salida, substituta de otras sustancias. Durante el taller se presentaron experiencias tanto a nivel de la población en general, y en particular en su relación con el uso de alcohol, como en las poblaciones en tratamiento por el uso problemático de drogas. En este caso, parte del éxito de los tratamientos con cannabis, se basa en: la mejora en el manejo de la abstinencia, la focalización de la conciencia sobre el proceso que están pasando, la reducción de ansiedad frente a “la voz que impulsa el seguir consumiendo” y la tolerancia cultural de la sustancia por estos pacientes, lo que aumenta la adhesión al tratamiento.

Más allá del reiterado énfasis en la necesidad de seguir avanzando en el conocimiento de la sustancia, se rescataron como garantías para la experimentación y el “learning by doing” que el cannabis y sus constituyentes activos, los cannabinoides, son compuestos destacablemente seguros y efectivos. Al contrario que la mayoría de las medicaciones legales, el cannabis es virtualmente no tóxico para la salud de las células y órganos, y es incapaz de producirle al usuario sobredosis fatales. No es depresor del sistema nervioso central y es incapaz de causar fallas respiratorias. Tampoco se han encontrado síntomas de abstinencia al tratamiento con cannabis. De hecho, según un estudio de meta análisis realizado en el 2008 publicado en el Canadian Medical Association Journal, las drogas basadas en cannabis no están correlacionadas con el incremento de virtualmente ningún efecto colateral grave en más de 30 años de investigación. Asimismo, la versatilidad demostrada hasta el momento expresa su destacable potencial médico.

En relación a su futuro posible desarrollo, un punto de debate político económico importante durante el taller se relaciona a la preferencia por usar productos de la naturaleza, por definición multicomponentes (“Shotguns”) o bien sintetizados monoccomponentes de laboratorio (“silver bullets”). Por un lado, se mencionó la importancia de avanzar en el control de la calidad y dosificación. Aquí, la necesidad de producir un producto consistente, limitando su variabilidad como medicamento al 10%, es uno de los grandes desafíos. Por otro lado, la dependencia hacia la industria farmacéutica para disponer de la sustancia con fines medicinales, enlentecerá y encarecerá el proceso.

Respecto a las potenciales barreras observadas en otros países para el acceso al cannabis medicinal, se destacaron: su precio, la distribución geográfica de los puntos de expendio, la

limitación de las variedades disponibles, la existencia de tiempos de espera desmesurados para la habilitación y acceso. Asimismo, durante todo el congreso se señala la comunicación con los profesionales de la salud como una de las grandes áreas en donde es necesario trabajar para mejorar la inclusión de esta sustancia en el repertorio de tratamientos, rompiendo el estigma y tabú prevaleciente. Por otro lado, es necesario también trabajar con los profesionales interesados en prescribir cannabis como con sus pacientes, para que se utilice de un modo adecuado y no repetir el camino de las benzodiacepinas o los opiáceos.

Por último, como líneas de investigación a futuro se mencionan:

- Seguir avanzando en la identificación de los efectos de las distintas variedades de cannabis para su uso medicinal, las indicaciones y protocolos para recomendar su uso, así como en la evaluación de su eficacia y efectos adversos.
- Mejorar los protocolos de control de calidad y material genético de la materia prima que se suministra, así como la fijación de límites máximos de concentración de tóxicos admisible.
- Explorar y sistematizar las interacciones entre uso de cannabis y de otras drogas -legales e ilegales-, y en particular su uso terapéutico para el tratamiento de adicciones.
- Profundizar en el conocimiento de los mecanismos relacionadas al control del sueño, el dolor y la ansiedad, los tres síntomas más populares para el uso terapéutico de cannabis. En el caso de Uruguay en particular, debido a la extensión del uso de benzodiacepinas, avanzar en diseños experimentales comparando los respectivos impactos en salud.
- Avanzar en estudios clínicos sistemáticos de tratamiento de cáncer, tanto como paliativo de los síntomas de esta enfermedad como en su potencialidad para inhibir el crecimiento tumoral.

La realidad histórica encuentra al Uruguay en una posición de ventaja para la construcción y difusión de evidencia científica que apunte este proceso. El nuevo marco regulatorio, al incluir tanto el uso recreativo como el medicinal, ayuda a desvincular ambos mundos y mejorar la calidad de la investigación e información reportada. Los principales desafíos para promover este conocimiento científico son: la formación de los recursos humanos; la integración del Estado, con la Academia, el sector civil y los usuarios, y en particular la necesidad de apoyo de los investigadores, facilitando los procedimientos y difundiendo protocolos de investigación, entre otros, hoy sumamente engorrosos y desmotivantes. Este importante cambio cultural requiere confianza en las capacidades locales y el fomento de la iniciativa para salir a construir la evidencia que nos permita ser más protagonistas de nuestra historia.