

Marihuana Medicinal: su potencial aplicación como medicamento en diversas patologías y los riesgos que entrañan su uso. Breve Revisión.

Luis Alberto Ferrari^{1,2} y Leda Giannuzzi^{1,3}

¹*Profesores de Toxicología Avanzada y Química Forense de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata.*

²*Lic. en Química, Lic. en Cs Farmacéuticas, Doctor en Cs Exactas UNLP, Esp. Consultor en Toxicología-Revisor UNODC (Oficina de Naciones Unidas para Drogas y Crimen), Naciones Unidas.*

³*Doctora en Ciencias Químicas-Mg. Toxicología-Investigadora Principal de CONICET*

“Tal vez, no podamos cambiar nuestro mundo pero si el precio que pagamos en el intento por transformarlo” L.A.F

1. Introducción.

Si bien el cannabis se ha sido utilizado por diferentes civilizaciones y culturas a través de los siglos, tanto para materia prima textil como producto terapéutico en ciertas dolencias, jamás despertó reacciones tan encontradas y debates tan acalorados como en esta última década.

Como ha expresado el Profesor Cohen de La Universidad Georgetown Law Center: ya sea que se deba conceder a la marihuana medicinal el estatus de un fármaco legítimo o no, ha sido y aún hoy lo es, un tema muy polémico.

¿Es realmente un fármaco eficaz, estigmatizado arbitrariamente por muchos y criminalizado injustamente por los gobiernos? ¿Posee comprobada eficacia terapéutica y se encuentra al mismo tiempo sujeta a muchos efectos adversos? Sus defensores, ¿lo promueven detrás de una pantalla engañosa, bajo el escudo del uso compasivo para ciertas patologías, con el objeto de lograr que los parlamentos deroguen su situación legal de inutilidad médica y por ende retirarlo de las listas de sustancias prohibidas, facilitando de este modo el consumo recreativo?

Parecería que se ha instalado en el pensamiento del ciudadano común, que ha llegado la hora de definir si el cannabis debe dejar de ser una sustancia prohibida o bien resulta esto un planteo extemporáneo y debe permanecer proscrita.

Estas y muchas otras cuestiones se gatillan a la hora de debatir el estado actual del conocimiento científico, respecto al verdadero potencial del cannabis se para uso medicinal a partir de los últimos resultados alcanzados por estudios científicos, mediante investigaciones serias, publicadas en revistas arbitradas y conducidas por reconocidos investigadores internacionales.

Adicionalmente, incluimos un breve ítem sobre el uso recreacional, no médico, porque entendemos que en este último caso, algunas formas de consumo, tal como el fumado, es aplicada en ciertas terapias que se mencionan en este escrito; además, los efectos adversos y los riesgos referidos para el uso recreacional son muy similares a los observados en la administración del cannabis fumado en personas que sufren determinadas patologías.

En esta breve revisión nos centraremos principalmente en las investigaciones sobre el uso terapéutico del cannabis en aquellas enfermedades, tal como las epilepsias refractarias, como adyuvante de los protocolos quimioterápicos en enfermedades oncológicas, glaucoma y en esclerosis múltiple. Asimismo comentaremos los fundamentos vertidos en los proyectos de Ley presentados ante la Honorable Cámara de Diputados de la Nación, a la luz del conocimiento científico.

Nos hemos preguntado si los proyectos de ley que han sido presentados en nuestro parlamento argentino para ser debatidos poseen bases o fundamentos científicos razonables y consensuados. Existe en nuestro país algún antecedente legal que haya contemplado el uso de marihuana con fines terapéuticos o de investigación médica en el pasado? Además, ¿Habría una alternativa que pudiera aplicarse con fines terapéuticos compasivos y de investigación exclusivamente, mediante el estricto uso mínimo y controlado por organismos gubernamentales pertinentes? Estas y otras cuestiones iremos desarrollando en esta breve revisión.

Este escrito pretende contribuir a un debate objetivo, basado en el conocimiento científico, no en lo anecdótico, folclórico o en base a opiniones de páginas web que aportan visiones sin referencias científicas comprobables. Pretendemos colaborar con quienes corresponde decidir.

El propósito de este manuscrito es también aportar la opinión de quienes escriben sobre el uso medicinal del cannabis comparando ventajas y desventajas, eficacia versus riesgos en los tratamientos médicos, avances y limitaciones en el conocimiento bioquímico-farmacéutico como así también evaluar las dificultades y/o desafíos a los que se enfrentaría la sociedad y el sistema de salud.

De este modo entendemos aportar material para el debate en el Parlamento y en el conjunto de la Sociedad.

Nota: hemos resaltado en negrita aquellos párrafos que consideramos interesante detenerse a reflexionar. Los comentarios o aclaraciones a las referencias transcritas las efectuamos en letra itálica.

2. Uso recreativo del cannabis

En Los Estados Unidos, la encuesta del NIDA-NIH: Monitoring Future Survey de 2014, informó que en los estados donde se legalizó la marihuana, el 40% de los jóvenes asistentes al *High school* habían usado cannabis, mientras que solo lo hacían el 26% de jóvenes provenientes de los estados en la que se encuentra hoy proscrita. El estudio indicó además, que solo el 16.4% piensa que el cannabis puede presentar un alto riesgo para el consumidor (*Miech et al 2014*). El dato no es menor, frente al argumento de quienes sostienen que el prohibicionismo ha conducido al aumento de consumidores y al mayor tráfico de drogas de uso indebido.

Tal como señala Volkow et al (2014, **el contenido de THC, o la potencia de la marihuana, como se detectó en muestras confiscadas, ha sido cada vez mayor, desde aproximadamente 3% en la década de 1980 al 12% en 2012** (EISOhly, 2014). Este aumento en el contenido de THC en la planta de Cannabis resulta preocupante debido a los efectos psicoactivos derivados de su uso. Ello se visualiza en los aumentos significativos de las consultas a centros de emergencia por parte de personas consumidoras así como el aumento en los accidentes vehiculares fatales (Wong et al, 2014). Este incremento de la potencia de THC a través del tiempo también plantea preguntas acerca de los estudios anteriores sobre los efectos del uso de marihuana, en especial los estudios crónicos, que evaluaron resultados a largo plazo.

Los estudios epidemiológicos, neurobioquímicos y médicos de los últimos diez años (muy en especial el último lustro) coinciden en afirmar que el consumo de marihuana es nocivo para el hombre. Existen otros deterioros además de la afectación neurocognitiva, como lo es la coordinación motora que trae aparejado un desmejoramiento importante en la capacidad de conducir vehículos bajo su efecto y el riesgo de enfermedades psicóticas o esquizofrenia en adolescentes y adultos jóvenes. Estudios previos realizados por Kendell en 2003 indicaron que no podía aseverarse un nexo causal entre el consumo de marihuana y la esquizofrenia en usuarios adolescentes habituales. Esta postura fue superada por estudios epidemiológicos longitudinales realizados recientemente en varios países, a la luz de los últimos hallazgos neurobioquímicos.

En efecto, el consumo de marihuana y el nexo causal con psicosis o esquizofrenia, fue abordado en la contribución multidisciplinaria de especialistas del Youthdale Child and Adolescent de la Universidad de Cambridge, UK y las Universidades de Toronto - Health Network en Canadá publicada en diciembre de 2010 (Shapiro & Buckley Hunter, 2010). Destacamos en este trabajo las siguientes reflexiones:

Arsenault et al. 2002, presentaron sus conclusiones (basándose en un estudio longitudinal realizado en Nueva Zelanda) estableciendo que los consumidores de Cannabis menores de 15 años eran cuatro veces más propensos a desarrollar esquizofrenia a la edad de 26 años. Además, el dato proveniente de niños de 11 años permitió a los autores establecer el control de síntomas psicóticos en ese momento. Es de destacar que en este estudio, un 10% de los consumidores de cannabis (adolescentes de 15 años de edad) desarrollaron trastorno esquizofreniforme" a la edad de 26 años. Estas investigaciones recientes definitivamente niegan la ambigüedad previa atribuida al papel etiológico del cannabis en la esquizofrenia. El cannabis es también la droga más común en las personas con esquizofrenia. Esto pone de relieve la complejidad de la interacción entre esquizofrenia y uso de cannabis, que puede ser aclarada mediante estudios epidemiológicos longitudinales.

Los estudios longitudinales realizados en cinco países (Grecia, Israel, los Países Bajos, Nueva Zelanda y Suecia), han proporcionado fuerte evidencia de una **relación de causalidad entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia**. En ese sentido, el estudio de Weiser et al. 2002 que incluyó a 270 mil adolescentes de sexo masculino, de los cuales 50.413 fueron interrogados específicamente después del inicio del consumo de drogas. Los resultados indicaron que el uso indebido de esta droga en la adolescencia elevó a más del doble la tasa de hospitalizaciones por esquizofrenia. Asimismo, el estudio realizado en Grecia indicó que la

exposición temprana a cannabis en la adolescencia "puede aumentar el riesgo subclínico en aspectos negativos y positivos de la psicosis".

Lo anterior fue concordante con el estudio de *McGrath et al, 2010* los cuales concluyeron que "el consumo temprano de cannabis se asocia con la psicosis desarrollada posteriormente en los adultos jóvenes". Este concepto complementa y hacen suyos los estudios epidemiológicos previos que citan.

No nos extendemos demasiado en el punto, ya que no es objeto de esta revisión. Solo señalar que un uso masivo, indiscriminado, podría confundir a jóvenes y adolescentes, razonando que si una sustancia es terapéutica, bien puede consumirse con fines no médicos, recreativos, sin mayores riesgos. Aquí amerita plantear estrategias para la información o educación de los adolescentes y adultos jóvenes con el objeto de revertir la percepción errónea de inocuidad en el fumado de cannabis.

Las afirmaciones consignadas provienen de informes epidemiológicas realizadas con adolescentes por grupos de investigación muy prestigiosos (Estados Unidos, Reino Unido, Canadá, Holanda, Australia, Nueva Zelanda, Israel, entre otros). Mencionamos algunas referencias para los interesados en profundizar este aspecto (*Cfr. Hall & Degenhardt, 2009; Shapiro & Buckley Hunter, 2010; Hartman & Huestis, 2013; Volkow et al, 2014; Bossong et al 2014, Ammerman et al, 2015; Desrosier et al, 2015; Hall, 2015; Ramaekers et al. 2016*).

3. El uso medicinal del cannabis a través del tiempo

Si bien el Cannabis es considerado originario de Asia Central, algunos investigadores creen que podría provenir del sur del mar Caspio o sur y centro de Rusia o bien, la región del Cáucaso. El cannabis es uno de los más antiguos psicotrópicos conocidos por la humanidad. Los inicios de su utilización por el hombre son difíciles de rastrear, ya que se cultiva y consume mucho antes de la aparición de la escritura. Conforme a descubrimientos arqueológicos, se ha conocido en China al menos desde el Neolítico, alrededor de 4000 AC. El emperador de China, Shen Nung, fue el primero en describir las propiedades y usos terapéuticos del cannabis, en su compendio de hierbas medicinales chinas escritas en 2737 AC. Poco después se esparció a la India y luego al norte de África y llegó a Europa hacia el año 500 de nuestra era. Existen registros de su uso en numerosas civilizaciones antiguas, donde se utilizaba en ciertas afecciones, inclusive describiéndose algunos efectos nocivos, como también lo había consignado originalmente el emperador chino.

En 1525, los españoles trajeron la marihuana a América y los ingleses la introdujeron en Jamestown en 1611, donde se volvió una cosecha comercial importante a la par del tabaco y se cultivó como fuente de fibra.

En los inicios de la era científica, hacia 1839, fue William O'Shaughnessy, médico y cirujano británico, quien descubrió las propiedades estimulantes del apetito, antieméticas y relajantes musculares del cannabis. Posteriormente y hacia fines del siglo XIX y comienzos del XX, se prescribía en Estados Unidos para varias dolencias como dolores de parto, náusea y reumatismo. Su uso recreativo era común desde los años 1850 a 1930. Una campaña llevada a cabo en los años 1930 por el Bureau Federal de Narcóticos de los Estados Unidos presentó a la

marihuana como una sustancia adictiva que llevaba a los consumidores a una adicción. En la década de 1950 fue accesorio a la generación “beat” y en los 60 la usaron los estudiantes universitarios y los “hippies” volviéndose un símbolo de rebeldía contra la autoridad. La convención de 1961 de Naciones Unidas, la incluyó dentro del listado de sustancias narcóticas bajo control.

En la década de los 90 el estado de Colorado despenaliza al Cannabis con fines médicos, aunque años después se decidió su liberación con fines recreativos, y por fuera de la prohibición federal que continúa hasta hoy. Otros estados de los EEUU (una veintena) han despenalizado su uso con fines médicos. Sin embargo, algunos de esos estados, hoy están contemplando liberarlo con fines recreativos (v.g, Estado de Washington). Hacia fines de 2013, la R.O del Uruguay legalizó el comercio del Cannabis, donde el estado regula y controla la venta; siendo así, el primer país en legalizar la producción y venta de marihuana. En 2014, Chile autorizó a un municipio cosechar Cannabis con el fin de producir aceite de marihuana para pacientes con cáncer. A comienzos de 2015 autorizaron el cultivo de Cannabis con fines medicinales y de investigación. En estos momentos el país se encuentra discutiendo su despenalización, incluso con fines recreativos. La situación en otros estados Latinoamericanos es dispar. Hay algunos países reacios a su despenalización (Bolivia, México); otros en cambio abogan por despenalizarla pero con un control estricto por parte del estado.

Ben Amar (2006) describe en su revisión algunas investigaciones recientemente publicadas sobre el Cannabis aplicado a diversas dolencias. No obstante, la revisión fue escrita hace unos diez años y el conocimiento adquirido en esta última década ha permitido mejorar la comprensión de la fisiopatología de los componentes más importantes del vegetal y sus productos de extracción.

Este investigador efectuó una revisión ordenada de los estudios sobre Cannabis aplicados a diversas patologías, consignando datos interesantes sobre su potencial eficacia, como asimismo efectos adversos y la necesidad de programar investigaciones con mayor número de individuos y estudios más detallados, observación constante que emerge de los trabajos consultados por los autores de esta revisión. Textualmente, al final del artículo expresa: “Sin embargo, basándose en los datos disponibles, **los cannabinoides orales (se refiere principalmente al THC y al CBD) no deben ser utilizado como antieméticos de primera línea.** Pueden, sin embargo, resultar eficaces para el tratamiento de la emesis refractaria y tienen su lugar como adyuvantes a otros medicamentos antieméticos. **No hay suficiente evidencia sobre la eficacia del Cannabis y sus derivados en el control de la epilepsia. Ensayos clínicos adicionales, bien diseñados, cuidadosamente ejecutados, son esenciales para definir con claridad el papel de los cannabinoides como estimulantes del apetito, así como en el tratamiento de la esclerosis múltiple, lesiones de la médula espinal, síndrome de Tourette y glaucoma.**

Para cada patología, queda por determinar qué tipo de cannabinoides y vía de administración son las más adecuadas para maximizar los efectos beneficiosos de cada preparación y reducir al mínimo la incidencia de reacciones indeseables.

Hoy día, se ha instalado en la población la idea que el Cannabis no resulta dañino a la salud, confrontándosele a lo sumo con el daño que entraña el fumado de tabaco. Mucho menos

cuestionable que este último, dado que dicho vegetal ostenta cierta reputación terapéutica en el pasado. Entendemos que esta forma de razonar, nos retrotrae a etapas de conocimiento pre científico, en que prevalecían la especulación y la deducción. Hoy pasamos a tiempos en el cual se procede en forma más sustentada, es decir, con soportes firmes basados en ciencia pura, para dejar de lado la visión aérea de los hechos. Estas prácticas pasadas no estaban exentas de riesgo y un sinnúmero de pacientes pagaron con sus vidas el tratamiento al que se habían sometido.

Para tratar la locura, médicos como Herófilo utilizaban el eléboro blanco o negro, un temible vomitivo violento, que a veces curaba y otras, mataba. Su uso estaba fundamentado en la idea de “expeler” lo “tóxico”, a través de la provocación de vómitos y purgas (Rossi, 2011).

Debe aceptarse que siglos atrás, antes de la revolución científica, se omitían aspectos importantes, como efectos secundarios tanto inmediatos como mediatos y solo se atendía a un resultado visible beneficioso, *statim*, si es que era logrado. Claro está que tampoco se avocaban a medir el efecto placebo, susceptibilidad individual u otras circunstancias contemporáneas al tratamiento. El conocimiento científico actual debe considerar la evaluación terapéutica de un compuesto candidato a medicamento en forma **integral**.

Algunas especies vegetales pasaron la prueba de eficacia, evaluación farmacocinética, posología, así como la interacción con otros medicamentos, como lo fueron los activos del opio, en la era científica; cuyos **distintos componentes promisorios** se aislaron, purificaron y sometieron a una enorme batería de estudios, **no solo eficacia** sino también **seguridad**. A efectos de considerar a una sustancia en su estatus como medicamento debe evaluarse la vía de administración, la dosis, los intervalos de aplicación, la duración del tratamiento, así como los efectos secundarios y la toxicidad aguda y crónica.

Todos ellos han sido muy investigados y el consenso científico universal estableció oportunamente el manejo integral de estas sustancias para diversas enfermedades.

Resulta interesante la lectura que ofrecen algunos autores destacados respecto a la historia del uso y abuso del Cannabis (Li, 1974; Escohotardo, 2005; Ben Amar, 2006; Rossi, 2011).

Hoy día, el florecimiento de páginas web dedicadas al Cannabis, permite la introducción de opiniones y/o aseveraciones que muchas veces son subjetivas, anecdóticas e incorrectas (desde la visión científica) o extemporáneas y lanzadas al público en general carente de una visión rigurosa, científica y metodológica, como para confrontar la información emitida. Por ello se origina así, una gran incertidumbre y confusión respecto a la verdadera eficacia versus los riesgos del cannabis aplicado en diversas enfermedades.

4.Últimos avances científicos en la aplicación del cannabis y/o sus componentes al tratamiento de enfermedades y dolencias

4a. Epilepsias refractarias

La American Epilepsy Society (AES, 2016) entiende que el cannabis se aprobó para uso médico por opinión de los habitantes en varios Estados de los EEUU. Argumenta su oposición al uso expandido de la marihuana y sus derivados, en nombre de los 3.800 miembros de la sociedad,

inclusive para el CBD (cannabidiol), utilizado en el tratamiento de niños con epilepsia severa, por falta de evidencia con ensayos controlados y las muy pocas investigaciones efectuadas hasta hoy. Surge entonces abordar lo evaluado por la ciencia, especialmente en los aspectos de seguridad y eficacia, prueba fundamental a la que cualquier medicamento en investigación debe ser sometido.

Otro punto importante a responder es si la modificación en la legislación debe preceder a los resultados de investigaciones científicas aún no concluidas ni consensuadas.

Existen ciertos reparos u objeciones de los investigadores del cannabis para uso medicinal. Entre los diversos inconvenientes se mencionan:

1. La dificultad de lograr cannabinoides puros y el altísimo costo que demanda obtenerlos en ese estado; requerimiento indispensable para ser aplicado como fármaco (*AES, 2016*)
2. Muy pocos estudios representativos, con resultados dispares en cuanto a la eficacia y la comprobación médica mediante indicadores fehacientes y consensuados, como el electroencefalograma (EEG) en epilepsias refractarias, que es el indicador por excelencia (*Press et al, 2015*).
3. Desconocimiento de efectos secundarios que no garantizarían el éxito total en el tratamiento de ciertas dolencias, como la epilepsia refractaria, con posible aparición de cuadros más graves que los de partida, previo a su administración (*Devinsky et al 2015*). O bien en los casos de HIV avanzados, el deterioro cognitivo agravado que han observado algunos investigadores (*Volkow et al, 2014*).
4. Escasos estudios lo suficientemente representativos, con uso de controles y evaluación del efecto placebo (*Devinsky et al, 2015; AES, 2016*).
5. Desconocimiento de las consecuencias de su consumo a largo plazo, en los pacientes tratados (Estudios Crónicos), especialmente en niños y adolescentes (*Crean et al, 2011*).

Hemos notado que los aspectos controvertidos señalados hace unos diez años, respecto de los efectos negativos del Cannabis, han sido aclarados en su mayoría; o dicho de otro modo, hoy existe mayor consenso internacional respecto de los riesgos y daños potenciales del uso de Cannabis recreativo o medicinal, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes respecto de de los informados hace dos décadas atrás.

Considerando que en los fundamentos presentados en los proyectos legislativos que proponen retirar el Cannabis de la Ley de estupefacientes N° 23737 ha sido la aplicación de la especie como medicamento para varias dolencias, entre ellas, enfermos de epilepsia refractarias, hemos traducido del inglés parte de la carta que la Sociedad de Epilepsia de los EEUU, **AES** (American Epilepsy Society) dirigió a un parlamentario estadounidense que propuso liberar el Cannabis en el Estado de Pensilvania con fines terapéuticos, especialmente en su faz antiépiléptica. La misiva está fechada 11 de marzo de 2016 y rubricada por su Presidente, Michael Privitera, MD, quien es además Director del Centro de Epilepsia del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Cincinnati (*AES, 2016*). Hemos resaltado en negrita lo que entendemos reviste importancia en el contexto de este manuscrito. En cursiva, algunas aclaraciones de los autores de esta revisión.

Partes de la carta de la American Epilepsy Society del 11 de marzo de 2016 dirigida al legislador Matthew Baker y Legislatura de Pensilvania

“.....Hoy entre 2,2 y 3 millones de estadounidenses, incluyendo cerca de 400.000 niños, viven con epilepsia, con un tercio resistentes al tratamiento y que no responden a los medicamentos actuales.

El gran número de casos resistentes al tratamiento enfatiza la urgencia de nuevos tratamientos para la epilepsia, **pero estos tratamientos deben probar seguridad y eficacia** para ser verdaderamente útil a las personas con esta enfermedad.

A pesar de la presión frecuente de la evidencia anecdótica en la prensa popular y los medios de comunicación social, en los últimos dos años, **la American Epilepsy Society se ha opuesto a la expansión del uso de la marihuana medicinal y su derivado, el cannabidiol o CBD, en el tratamiento de los niños con epilepsia severa. En este momento no hay pruebas de ensayos controlados que apoyen firmemente el uso de la marihuana para el tratamiento de la epilepsia.** Nuestra posición está basada en la falta de investigación disponible y apoyada por las declaraciones de la Academia Americana de Neurología, la Academia Americana de Pediatría y la Asociación Médica de Estados Unidos de América.

La Sociedad Americana de Epilepsia ha aconsejado continuamente a los Estados contra la sola evidencia anecdótica y ha pedido más investigaciones. La necesidad de más investigaciones es un tema constante de casi toda sociedad médica en los EE.UU.

Con el objeto de avanzar en la investigación, la AES ha solicitado a la Agencia Federal de Control de Drogas rever su postura ante la marihuana para facilitar el acceso a los estudios clínicos. Los legisladores bien intencionados que han promulgado leyes en muchos estados lo han hecho sin el beneficio de la evidencia científica, en este caso para enfermos epilépticos. Esto ha creado una situación incómoda donde las leyes están por delante de la ciencia, porque no entendemos cómo y por qué funcionan los diversos tratamientos para los que son eficaces. La investigación también nos ayudará a comprender la dosis correcta, los efectos secundarios y posibles interacciones con otros medicamentos.

(Debemos recordar que el Cannabis posee muchas estructuras relacionadas al core benzopirano, especialmente CBD, THC y CBN, además de muchos otros, siendo el THC y su isómero delta 9 el único considerado con efecto psicoactivo)

En la actualidad, los expertos en epilepsia no han informado sobre un tratamiento seguro y eficaz empleando marihuana, tampoco los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, la memoria y el comportamiento, especialmente en lactantes y niños pequeños.

AES ha apoyado el programa de uso compasivo de la Compañía Farmacéutica GW Pharmaceuticals, donde una preparación **purificada y uniforme de cannabidiol (CBD) llamada Epidiolex®** está siendo administrado bajo la supervisión cuidadosa de un profesional médico apropiado.

En diciembre del 2015, el investigador principal de este ensayo clínico, miembro de AES, Dr. Orrin Devinsky, publicó los resultados de un estudio de fase II y los presentó en la Asamblea anual de 2015 de la Sociedad Americana de Epilepsia, celebrada en Filadelfia. Mientras que el

Dr. Devinsky calificó los hallazgos como prometedores, advirtió que "**estos resultados corresponden a un estudio no controlado. Se necesitan estudios adicionales para confirmar esos resultados.** Los estudios controlados aleatorios están en marcha lo cual permitirá comprender en profundidad la eficacia de la droga. Los resultados de este estudio de fase II acaban de publicarse en *Lancet Neurology* edición de marzo, 2016. La Fase III de este estudio está empezando siendo este un estudio controlado con placebo. AES es compatible con este paso crítico para ayudar a toda nuestra comunidad a entender mejor el papel potencial del CBD en el tratamiento de la epilepsia. También es importante observar que en estos estudios el Epidiolex se agregó a los regímenes de tratamiento farmacológico antiepiléptico (AED) (y que reciben al mismo tiempo que el Epidiolex).

En la actualidad la FDA ha autorizado en los Estados Unidos realizar ensayos rigurosos empleando un extracto de la marihuana de grado farmacéutico de cannabidiol purificado (CBD), Epidiolex, en pacientes con varios tipos de epilepsias en decena de centros autorizados.

Resulta importante recalcar que el aceite Epidiolex (99% de CBD) utilizado en los ensayos clínicos es una sustancia **muy diferente de los productos del cannabis artesanal** que están siendo considerados para su uso en Pennsylvania, y se están utilizando en otros estados como Colorado. **En estados como Colorado, donde la marihuana medicinal y sus derivados son legales el contenido de estos productos no está regulado por la pureza o la uniformidad. Productos de alto grado de pureza como Epidiolex han seguido procesos de Good Manufacturing, lo que significa que el contenido de CBD se mide por los estándares más rigurosos siendo vigilado cuidadosamente respecto a la ausencia de aditivos o contaminantes. Nada de esto es cierto para los productos artesanales.**

(el Epidiolex es un aceite 99% de CBD, es decir altamente purificado y valorado con patrones o estándares; producido por la Compañía Farmacéutica GW Pharmaceuticals, para ser aplicado en casos de estudios compasivos. El aceite de Cannabis rico en CBD son aceites obtenidos artesanalmente mediante procesos de extracción y purificación casera cuya pureza está muy lejos de la obtenida por métodos avanzados en la Industria farmacéutica).

Los productos artesanales *(se refiere a aquellos aceites obtenidos mediante extracción casera o elemental de las hojas e inflorescencias femeninas de diversas variedades)* corrientemente provistos en Colorado no cumplen con la definición de la FDA **de** medicamento de uso compasivo. *Para el tratamiento de la epilepsia la variedad Charlotte contiene una proporción apreciable de CBD, aunque impurificada por otros cannabinoides y posibles contaminantes (pesticidas, metales pesados, etc) difíciles de analizar como trazas.*

La FDA requiere que los tratamientos de uso compasivo tengan los mismos criterios que los que un nuevo fármaco en investigación requiere, como pureza estándar, contenido uniforme y la adhesión a los buenos procesos de fabricación. Como señalamos más arriba, ninguno de estos criterios aplican a los productos que utilizan aceite artesanal en las personas con epilepsia en el Estado de Colorado y estamos viendo resultados inquietantes que se indican a continuación. Sin embargo, estos y otros productos similares están siendo considerados para su uso en varios estados.

Un estudio de observación realizado en el Hospital de Niños de Colorado y publicado en la edición de abril 2015 de la revista Epilepsia y Comportamiento, **encontró que los aceites artesanales "altos CBD" no dieron como resultado una reducción significativa en los ataques de epilepsia en la mayoría de los pacientes. En aquellos para quienes los padres informaron mejoras, esas mejoras no se asociaron con una mejoría en los electroencefalogramas (EEG), la prueba de oro estándar de seguimiento para las personas con epilepsia.** *(Se refiere al trabajo de Press et al, 2015 publicado en la Revista Epilepsy and Behaviour).* Estos resultados fueron presentados por los profesionales del Hospital de Niños de Colorado quienes son miembros de AES y han evaluado un importante número de casos de niños con epilepsia tratados con el cannabis en los EE.UU.

Por otro lado, en el 13% de los casos examinados las convulsiones empeoraron con el uso del aceite presentando, en algunos pacientes eventos adversos significativos. Estas no son las historias escuchadas en audiencias públicas o leídas en la prensa popular.

A diferencia del producto utilizado en el estudio compasivo realizado por el laboratorio farmacéutico GW Pharmaceutical, las familias y los niños que se desplazan a Colorado están recibiendo preparaciones artesanales no reguladas, muy variables de aceite de Cannabis, prescritas, en la mayoría de los casos, por médicos sin formación en pediatría, neurología o en epilepsia. Como resultado de ello, los especialistas en epilepsia en Colorado han atendido a los niños presentando graves reacciones distónicas y otros trastornos del movimiento, regresión en el desarrollo, vómitos intratables y convulsiones; empeoramiento que pueden ser tan graves que deben poner al niño en coma a efectos de detener dichas convulsiones.

Debido a que estos productos no están regulados, es imposible saber si estas reacciones adversas peligrosas se deben al CDB (o bien, THC u otros cannabinoides) o contaminantes en estas preparaciones artesanales. *(En línea con este concepto, la AES, tiende a evitar que los contaminantes puedan interferir en la evaluación de los resultados clínicos y/o evitar episodios adversos o tóxicos debido a presencia de contaminantes ajenos a los componentes químicos propios del aceite de cannabis (como pesticidas y metales pesados).*

Por otra parte "La nueva Ley de cannabis en el Estado de Israel" que comenzará a regir a partir del año 2017, hace hincapié en la calidad y pureza de los aceites; es decir, es mucho más exigente que la actualmente vigente, en ese sentido. Así, por ejemplo esa ley expresa:

*El nuevo modelo considera al cannabis medicinal como una droga (como morfina, oxycodon y toda droga considerada peligrosa). No habrá, como hasta ahora, un número de productores limitados, sino que el que quiera recibir autorización para producir deberá hacerlo en condiciones de GAP (Good Agricultural Practice). Deberá presentar un certificado de control de calidad de un laboratorio autorizado aplicando normas ISO17025 que incluya: contenido de distintos componentes cannabinoides, examen microscópico para analizar presencia de insectos y estado de los tricomas de la planta, análisis de **metales pesados** (por el suelo), **pesticidas (está prohibido usarlos)** y bacteriológico (bacterias y hongos).*

El equipo de Colorado también ha visto familias que han contraído una deuda importante, que pagan cientos de dólares al mes por los aceites que parecen no actuar en la gran mayoría.

Especialistas en epilepsia en Colorado están llevando a cabo un estudio observacional financiado por el estado con el objeto de vigilar a los niños tratados con CBD (Epidiolex). El estudio consistirá en el análisis de los resultados de 150 pacientes tratados con marihuana medicinal que consumen productos de Cannabis con regularidad. Este es sólo uno de los tantos estudios actualmente en curso con CBD para personas con epilepsia. Existe enorme interés dentro de la comunidad profesional de explorar el potencial del CBD, sin embargo, resulta necesario **realizar la investigación, antes que se promulguen nuevas leyes.**

Vale la pena señalar que en febrero de 2016 y febrero de 2015 la FDA emitió varias cartas de advertencia a las empresas con productos que contienen CBD (*se refiere a los aceites artesanales*). La FDA ha analizado estos productos y, en algunos de ellos, no se detectó CBD como se reivindica en la etiqueta. Debido a que no existe un estándar para estos productos, el mercado está inundado cada vez más de una amplia variedad de productos. En caso que el Estado apruebe el acceso a estas preparaciones, llevará consigo la carga de un control de calidad y continuidad del suministro. Esto requiere un nuevo nivel en la supervisión administrativa y en el impacto económico asociado. Los legisladores bien intencionados en los estados que han aprobado leyes que propician el uso terapéutico de CBD están llegando a enfrentarse con las cargas financieras y administrativas sustanciales de desarrollar, mantener y ejecutar un programa de acceso al CBD.

The American Epilepsy Society no es insensible a la desesperación de los padres cuyos hijos tienen epilepsias graves resistentes al tratamiento convencional. Nuestros miembros, enfrentan todos los días en la clínica y están muy en sintonía con estas familias en la necesidad del uso compasivo y de nuevas terapias prometedoras en circunstancias apropiadas y controladas. **Estamos sin embargo, opuestos a la utilización de preparados artesanales de compuestos no regulados de Cannabis con contenido no verificado y elaborados por personas que no tienen experiencia en la producción farmacéutica.** Eso es lo que está sucediendo actualmente en Colorado y otros estados de todo el condado, que legalizaron el uso de productos de marihuana medicinal. **En resumen, simplemente no hay investigación clínica, controlada para apoyar la adopción de una nueva legislación sobre el uso de CBD en el tratamiento de la epilepsia como su Estado (*se refiere al Legislador y su Estado de Pensilvania*) está considerando. Los resultados anecdóticos de unas pocas familias en Colorado, compartidos en los medios de comunicación, no deben ser la base para la elaboración de leyes.**

La fiebre de los Estados para aprobar la legislación sobre CBD ha creado una situación inusual en la cual las personas con epilepsia y sus familias están demandando el acceso a una sustancia de cosecha propia muy variables que puede o no ser beneficiosa y la comunidad médica y científica carece de los datos de eficacia y seguridad necesarias para tomar buenas decisiones de tratamiento con respecto al Cannabis para las personas con epilepsia, especialmente en los niños. También ha creado una carga financiera y administrativa importante para los estados" (AES, 2016).

4b. Cannabinoides utilizados en Oncología para mitigar los efectos secundarios de quimioterápicos

Recientemente, Kramer publicó una interesante revisión que incluye el racconto de las investigaciones publicadas con arbitraje previo (peer review) y otras no publicadas en sistema arbitral, respecto de la aplicación del Cannabis en forma de marihuana fumada y cannabinoides aislados de la planta en el tratamiento con adyuvantes post quimioterapia (Kramer, 2015).

Se acepta que el cannabis para uso en patologías oncológicas opera sobre 3 blancos de acción como eje: en el tratamiento de las náuseas, en la falta de apetito y sobre el dolor.

El trabajo menciona tres tipos de medicamentos que se encuentran en el mercado farmacéutico, a base de cannabinoides:

- I. Nabilone (Cesamet®)
- II. Dronabinol (Marinol®)
- III. Nabiximols (Sativex®)

I. NABILONE: es un cannabinoide sintético, molecularmente semejante al THC: antiemético con propiedades analgésicas. Aunque fue aprobado por la FDA de EEUU en 1985, recién en 2006 comenzó a expendirse. Se utiliza para los casos de náuseas y vómitos en tratamiento con quimioterapia, que no responden a los fármacos utilizados frecuentemente. Sin embargo, la eficacia del Nabilone parece estar muy relacionada al tipo de agente quimioterápico utilizado en el tratamiento oncológico (Lynch & Campbell, 2011). Por otro lado, los efectos secundarios también son quimio-dependientes y en función de la co-medicación administrada (Kramer, 2015).

II. DRONABINOL: es el mejor estudiado para uso en náuseas secundaria a quimioterapia. El mecanismo con el cual se considera que opera es por inhibición del centro del vómito en el Sistema Nervioso. El principio activo es el isómero trans THC disuelto en aceite de sésamo en capsula de gelatina.

Fue aprobado por la FDA en diciembre de 1992. También es usado en la anorexia; posee un efecto sostenido sobre el apetito de hasta 5 meses en pacientes con SIDA en dosis 2,5 a 20 mg/día. La dosis de 2,5 mg/día, aporta 10 veces menos que la concentración psicoactiva (5 ng/días). Presenta también efectos en el estado de ánimo. Solo el 10 al 20 por ciento alcanza la circulación sistémica. El efecto psicoactivo dura de 4 a 6 hs.

El uso crónico trae aparejado los siguientes efectos: taquicardia, irritación de conjuntivas. Efectos adversos: amnesia, cambios de humor, espejismo alucinación, depresión, ansiedad, palpitaciones cardiacas. Menos serios: ataxia, euforia, náusea, vómitos, problemas de pensamientos, mareos, somnolencia, astenia, visión borrosa, reseca de boca, hipotensión ortostática, inquietud.

Especial cuidado debe ser tenido en cuenta en la interacción con alcohol debido a que se potencia el efecto depresor. Se encuentra contraindicado en pacientes con alta sensibilidad a

cannabinoides, pacientes con riesgo cardiaco, puede causar hipotensión y debe vigilarse en pacientes con hipertensión. El alcoholismo constituye un riesgo con el abuso del dronabinol. También podría exacerbar las condiciones de esquizofrenia o psicosis.

III. NABIXIMOLS: Es un extracto natural de la planta que contiene THC/CBD (1.08: 1.00). Se utiliza como spray para mucosa. Es administrado para el tratamiento del dolor además de antiemético. Las concentraciones de uso son 10 veces menores en THC respecto a la concentración considerada psicoactiva (5 ng por ml sangre) (*Indorato et al, 2016*). Aprobado en Canadá y parte de Europa para tratamiento de espasticidad en esclerosis múltiple, es también investigada en clínica en EEUU para tratamiento del dolor.

El Nabiximols (SATIVEX®) spray oral, para tratamiento de dolor y esclerosis, fue aprobado en Canadá. No presenta efecto psicoactivo como la marihuana fumada, por las muy bajas concentraciones en que es utilizado, por ello se estima no puede ser usado como narcótico.

Otra Investigaciones publicadas:

Kramer menciona dos publicaciones de Chang de los años 1979 y 1981. En la primera, nota mejorías en 14/15 pacientes tratados con metotrexato; en la segunda, 8 pacientes tratados con doxorubicina y ciclofosfamida, no mostraron mejoras en ningún caso. En ambos ensayos con placebo, se utilizó marihuana fumada con agregado de THC. Los efectos antieméticos correlacionaron con altos niveles de THC.

El autor también menciona otros estudios pero que no han sido publicados en revistas arbitradas. Sin embargo, observamos resultados dispares en cuanto a la eficacia para este tipo de tratamiento. Es evidente que el conocimiento en este campo aún requiere mayor investigación.

4c. Uso en esclerosis múltiple (EM) o espasticidad.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, neurodegenerativa del sistema nervioso central. Se acepta que posee rasgos de una enfermedad autoinmune, aunque el mecanismo exacto se desconoce hasta hoy. A consecuencia de ello, las neuronas del cerebro pierden parcial o totalmente su capacidad de transmisión, causando los síntomas típicos de adormecimiento, cosquilleo, espasmos, parálisis, fatiga y alteraciones en la vista.

Lakhan & Rowlands (2009) revisaron sistemáticamente seis estudios referidos a la dosificación y duración del tratamiento, las medidas objetivas y subjetivas de espasticidad así como los informes de eventos adversos informados. Aunque hubo variaciones en los resultados presentados en estos estudios, se observó una tendencia a la reducción de la espasticidad en los pacientes tratados. Se informaron eventos adversos en cada estudio. Los extractos combinados de TCH y el CBD se consideraron generalmente bien tolerados por lo que los autores encuentran evidencia que la combinación de extractos de THC y CBD puede proporcionar un beneficio terapéutico en los síntomas de espasticidad en EM. Aunque algunas medidas objetivas de la espasticidad denotan tendencia a la mejora, no hubo cambios que se consideren significativos en las evaluaciones posteriores al tratamiento. Sin embargo, la evaluación subjetiva de alivio de los síntomas muestra a menudo significativa mejoría después del tratamiento.

No obstante, un reciente estudio efectuado en veinte pacientes con EM que fumaban Cannabis para aliviar los síntomas versus 19 pacientes con EM que no fumaban Cannabis. (*Romero et al, 2015*) sugiere que el consumo de Cannabis en EM resultó en déficits cognitivo más extendido, que se correlacionan con el volumen de tejido en las regiones subcortical, temporal medial, y prefrontales. Las imágenes por resonancia magnética fueron segmentadas en la materia gris y materia blanca, y posteriormente analizadas por cuadrados mínimos parciales, una técnica multivariante basada en datos que exploran asociaciones cerebro-conductuales. Estos son los primeros resultados que demuestran una asociación entre el consumo de cannabis, el deterioro cognitivo y los cambios estructurales del cerebro en pacientes con EM.

Por otro lado, investigadores de Canadá y EEUU (*Iskedjian et al, 2007*) concluyen que preparados farmacéuticos tales como Sativex® (Nabiximols), espray bucal, resulta efectivo en el tratamiento del dolor por EM, aunque aclaran que suponen que el dolor estaría relacionado con la EM y lo asimilan al dolor neuropático. Asimismo, advierten el bajo número de publicaciones y pacientes, incluidos en este meta-análisis.

Podemos razonablemente concluir que en esta patología los resultados no son concluyentes, observándose, tal como en las otras ya descritas, el riesgo del efecto adverso cognitivo, entre otros destacados.

4.d Glaucoma

El glaucoma es una afección ocular en la cual el nervio óptico se va dañando con el paso del tiempo, reduciendo la visión lateral. En ocasiones, esta afección termina ocasionando la ceguera. Una causa del daño del nervio óptico producido por el glaucoma es una presión superior a la normal en el interior del ojo llamada presión intraocular (PIO).

Investigaciones informadas por la American Academic of Ophthalmology (*American Acad Ophthal, update, 2014*) indicaron que cuando se fuma marihuana o cuando se toma su ingrediente activo, ya sea en forma de píldora o mediante una inyección, en efecto baja el nivel de la PIO. Sin embargo, la PIO sólo disminuye por un breve período de tiempo (alrededor de tres o cuatro horas) siendo ello una importante desventaja en el uso de la marihuana como tratamiento para el glaucoma debido a que el glaucoma necesita estar controlado las 24 horas del día. El paciente tendría que fumar marihuana seis a ocho veces al día, todos los días, para mantener un nivel reducido de la PIO en forma constante.

Estudios recientemente indican que la disminución del flujo de sangre al nervio óptico también puede causar daños en pacientes con glaucoma. La marihuana no sólo reduce la PIO, también reduce la presión sanguínea en todo el cuerpo. Por ello, es posible que también reduzca el flujo de sangre que llega al nervio óptico, contrarrestando el beneficio de una PIO reducida.

Por ello, la American Academic of Ophtalmology indica que la marihuana si bien puede disminuir temporalmente la PIO, no está recomendada para tratar el glaucoma

5. Fundamentos de los Proyectos de Ley sobre cannabis medicinal para ser debatidos en la HCD de la Nación

Si observamos el fundamento de los tres proyectos de Ley enviados al Congreso Nacional (hasta junio de 2016) los cuales hemos accedido a través de la Red Argentina de Toxicología, se notará inmediatamente que muchos de los conceptos vertidos en ellos se contraponen a lo consignado más arriba por los expertos e investigadores del Cannabis para uso medicinal. Se transcribe los fundamentos de uno de los tres proyectos de Ley, publicados en la REDARTOX (Red Argentina de Toxicología - 16 Jun 2016):

*“Para este grupo de pacientes, en los últimos años se ha demostrado que el tratamiento basado en la planta de cannabis, en especial el cannabidiol, uno de los componentes con mayor presencia en la planta, **es efectivo, bien tolerado y seguro en chicos y adultos**. El consumo de cannabis con fines medicinales resulta una medicación alternativa, **de eficiencia y a la vez extremadamente segura, de baja toxicidad...**” (Cfr. Proyecto Bregman y Conti N° 3521-D-2016; Proyecto de Ley 2427-D-2016: Sosa, López, Pitrola, Barreto; Proyecto de Ley N° Donda, Gutierrez y ots)*

Los fundamentos de la carta de la AES, transcriptos *ut supra* y los trabajos de investigación mencionados aquí, se oponen a esta aseveración. Por ejemplo para epilepsias refractarias, se ha indicado que los estudios del CBD como fármaco, realizados hasta hoy, no han alcanzado las etapas de desarrollo farmacológico III y IV, es decir **seguridad**. Tampoco su **eficacia certera**, al carecer de controles. Los propios autores, Devinsky y col. (2015) reconocen que los resultados **solo son prometedores**. Además, en esos proyectos se hace alusión a los aceites artesanales de Cannabis y no a los principios activos purificados, separados de innumerables componentes contenidos en el aceite artesanal.

Más aún, subsisten un número importante de casos que han respondido negativamente al CBD, inclusive con agravamiento del cuadro epiléptico de partida (*Press et al, 2015*) que no puede ser atribuido exclusivamente al CBD, ya que las dificultades emanadas de aislarlo en máxima pureza son relevantes, además de onerosas.

Opinamos que el Parlamento debería también merituar todo el andamiaje que requerirían los eventuales proyectos de investigación, inclusive procedimientos para obtener en forma pura los principios activos, ya que debe descartarse *a priori*, por las razones invocadas, utilizar cannabis artesanal, que entendemos es lo que se deduce del fundamento de los proyectos de ley presentados para debate.

En cuanto a los otras patologías reseñadas, el informe autorizado por el Instituto de Medicina, si bien reconoce algunos beneficios potenciales de la marihuana, en estimular el apetito, en particular en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y el síndrome de desgaste relacionado a esta enfermedad, y en el combate contra las náuseas y vómitos debidos a quimioterapia inducida, dolor severo, y algunas formas de espasticidad, destaca los efectos adversos que enfrentan los pacientes sin aun haberse comprendido el alcance y magnitud, como para evaluar la ecuación riesgo-beneficio. Una contribución hace hincapié en la importancia de centrar los esfuerzos de investigación **en el potencial terapéutico de cannabinoides sintéticos o en estado puro farmacéuticamente** (*Volkow et al 2014*).

Aún, con ese objetivo, tampoco hasta hoy se han generado posibles candidatos a medicamentos, a excepción de algunas modificaciones de los benzopiranos del cannabis natural. La gran mayoría de los cientos de estructuras químicas cannabimiméticas ensayadas por la industria farmacéutica fueron desechadas por su toxicidad y potencial adictivo, mucho más elevado que el mismo THC (*Ferrari, 2016*).

Esta práctica aumenta la preocupación sobre los problemas particulares en relación con el uso a largo plazo por parte de poblaciones vulnerables. Por ejemplo, hay algunas evidencias que en pacientes con síntomas del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o SIDA, el consumo de marihuana en realidad puede agravar el déficit cognitivo asociado al VIH (*Cristiani et al, 2004*).

Es necesario realizar investigaciones sobre las formas en que las políticas gubernamentales sobre la marihuana afectarían a la salud pública. Históricamente, ha habido una correlación inversa entre uso de la marihuana y la percepción de sus riesgos entre los adolescentes. Suponiendo que esta relación inversa es causal, ¿Habría una mayor permisividad cultural y de política social llevando a un aumento en el número de personas jóvenes que están expuestas al cannabis en forma regular? (*Volkow et al, 2014*).

Esta pregunta que se efectúan los investigadores del NIDA, ha encontrado su respuesta en el último informe en el Estado de Colorado, donde el uso creció desde la liberación y es actualmente el estado que presenta mayor número de consumidores respecto a otros de los EEUU.

El legislador argentino, frente a una liberación del cannabis, tendrá que prever este posible aumento de consumo frente a la percepción adolescente respecto de la nocividad y los riesgos, al otorgársele al Cannabis un status de fármaco o sustancia beneficiosa para la salud.

El estado de Colorado es hoy presentado por aquellos grupos o personas propensas a liberar el uso medicinal y/o recreativo del cannabis, como caso modelo. Sin embargo, opiniones de especialistas señalan que solo se ha mostrado una cara del aspecto, en línea a la idea popular que el cannabis es una droga efectiva y segura, cuando en realidad no lo es.

A este respecto Nora Volkow, Directora del NIDA-NIH de EEUU ha expresado: "Se ha manipulado la información sobre los efectos de la marihuana y eso provocó un cambio de actitud. El público en general está aceptando que es beneficiosa. Y eso es un error". El 9% de los expuestos a la marihuana se vuelven adictos y en un mayor porcentaje los adolescentes. "Los indicadores del estado de Colorado no son positivos. Presentan un aumento del 15% de consumidores que el resto de los estados".

Uno de los puntos que colocó a Colorado como un territorio amistoso para el uso recreacional de la marihuana fue la fijación de la idea que la droga ayuda a soportar tratamientos médicos invasivos. En opinión de la especialista norteamericana, para sostener esa teoría, fueron usados estudios no confirmados científicamente. "La marihuana afecta el cerebro... Tiene algunos componentes que potencialmente pueden contar con capacidades terapéuticas, pero no es un medicamento"

"En el estado de Colorado la legalización del uso médico de marihuana empezó en los años 90 y tomó fuerza en la última década. Sin embargo, la mayor parte de los individuos que consiguen la receta son jóvenes entre 20 y 30 años, por lo que parece una forma de facilitar el acceso a la droga" (*Cfr. Nora Volkow - entrevista al periódico La Nación de Argentina en 2014.*)

Diferente es el caso del tabaco, que fue combatido con señalamientos sociales y tratado como una mala costumbre. "El uso del tabaco disminuyó un 50% entre los jóvenes en los Estados Unidos. Con la marihuana hay que aplicar la misma estrategia que funcionó con el tabaco..." Según Volkow, ante el mercado del tabaco cercado y en disminución, parece buscarse un reemplazo que consolide ganancias a futuro (*ibídem*).

Además, la UNODC en 2015 advirtió respecto del Estado de Colorado, que solo aporta poco más de la mitad de Cannabis de la demanda. Por ejemplo, las personas que consumieron durante 2014 fueron 690.000. La cantidad necesaria para abastecer se calcula en 110-130 Toneladas, pero la cantidad ofertada por el Estado en ese año fue aproximadamente 77 Toneladas. Es decir, la cantidad faltante fue más de 55 Ton; por lo que dicho faltante fue abastecido por cultivos personales o fuentes no lícitas o mercado negro (UNODC, 2015).

6. Antecedentes de Leyes que contemplaron el uso del Cannabis en investigaciones científicas y médica bajo vigilancia de la autoridad sanitaria.

La Ley 17.818 fue publicada en el Boletín oficial el 5 de Agosto de 1968. En ella se estipulaba lo siguiente:

Regula administrativamente las conductas (importación, exportación, fabricación, fraccionamiento, circulación y expendio” –art. 2-) vinculadas a los estupefacientes (definidos también por remisión a similares listados como los de la Convención Única). El artículo 3° prohíbe las sustancias de la Lista IV de la Convención Única (donde se incluye el “cannabis y su resina”) **exceptuando la utilización “médica y científica”**: “Queda prohibida la producción, fabricación, exportación, importación, comercio y uso de los estupefacientes contenidos en las listas IV de la Convención Única sobre Estupefacientes del año 1961, **con excepción de las cantidades estrictamente necesarias para la investigación médica y científica, incluidos los experimentos clínicos con estupefacientes que se realicen bajo vigilancia y fiscalización de la autoridad sanitaria**”, dice.

Es decir, ya se contemplaba en aquellos años la investigación médica y/o científica con **cantidades estrictamente necesarias para la investigación**.

Por tanto, entendemos que, si por parte de nuestra Nación existe un interés en abordar investigaciones serias, planificadas, con un equipo de profesionales ilustres, reconocidos expertos como árbitros y bajo la vigilancia de la autoridad sanitaria, bien podría comenzarse por un plan que involucrara pacientes en situación ideal para uso compasivo, similar al que practica la AES, para epilepsias refractarias, con CBD de extrema pureza (v.g: Epidiolex u otra fuente de origen nacional con capacidad tecnológica para llevar el CBD a estándares de pureza exigidos por las buenas prácticas de manufactura); ello podría ser un camino de comienzo para la investigación científica calificada.

Lo que entendemos no es viable, ni siquiera so pretexto compasivo, de preparaciones artesanales, impuras y sin valoración cuali-cuantitativa de impurezas, dado que se estaría exponiendo a los pacientes, especialmente niños y adolescentes, a efectos que ni siquiera han sido evaluados y con consecuencia neurocognitivas impredecibles, atento lo que fue expuesto *ut supra*.

Esto último se encuentra en línea con el criterio del Estado de Israel que ha modificado el régimen actual del cultivo y comercialización de Cannabis con fines medicinales, siendo mucho más estricto en el control de principios activos; inclusive, con evaluación de pesticidas y metales pesados procedentes del suelo o bien de los productos que deben ser agregados a las plantaciones de cannabis como pesticidas. Exige que los Laboratorios controles se encuentren acreditados por Normas ISO 17025; además de las plantaciones cumplir con las GAP (buenas

prácticas de agricultura); ello denotando una exigencia de elevadísimo nivel para evitar aceites o extractos contaminados o impuros. Esta nueva Ley Israelí entrará en vigencia en abril de 2017.

Como hemos debatido en su momento, la liberación con fines medicinales y recreacionales en el Estado de Colorado, lejos de disminuir su uso, lo incrementó, siendo el estado de mayor consumo en los EEUU, un 15 % superior al resto. En cuanto al debilitamiento del mercado negro, tan mentado por los que argumentan por la liberación y la intervención gubernamental y legal lo neutralizará, lejos de ello, en Colorado, un faltante de más del 40 % de la producción estatal, respecto de la demanda, es suministrado por el mercado ilegal o fuentes no lícitas. (Cf. Informe UNODC, 2015).

Entendemos que el problema es complejo. Los resultados en niños y padres de familia que testimonian el mejoramiento significativo de enfermedades no puede ser ignorado, pero al mismo tiempo debe pesarse los riesgos que entrañaría el uso masivo de Cannabis sin haber aún la ciencia comprendido como actúan los componentes de la planta, su eficacia con estudios placebo efectuados a un número relevante de casos, los efectos a largo plazo a los que estarán expuestos aquellos enfermos y que hoy prácticamente se desconocen; el enorme andamiaje tecnológico-científico que deberá aplicarse para pergeñar investigaciones serias. Los agentes gubernamentales de control que eviten un desvío al uso ilícito, que devendría en consecuencias legales (conducción bajo los efectos de la droga, efectos psicóticos que generarían conductas negativas de consecuencias penales, laborales y familiares).

Creemos con este escrito, aportar nuestra visión para ser incluida dentro de la discusión que surja oportunamente.

Conclusión:

Es nuestra opinión, en base a lo expuesto precedentemente, que:

1. El Cannabis se encuentra en una etapa inicial de estudio farmacológico, no cumpliendo al día de hoy las condiciones que se requieren, como para cualquier otro medicamento, en la aplicación masiva en terapias de diversas dolencias o patologías.
2. En algunas enfermedades, como epilepsia refractarias, aún se necesitan estudios más profundos que permitan valorar fehacientemente su eficacia y efectos secundarios con el objeto de discernir el riesgo/beneficio del esquema terapéutico. En estos casos el efecto placebo suele ser relevante. Sin embargo los últimos estudios realizados en pacientes refractarios se efectuaron sin placebo.
3. Los preparados artesanales, basados en la extracción de variedades de Cannabis con alta concentración de cannabidiol (CBD), ofrecen riesgos que aún la ciencia no puede medir ni predecir. No obstante, terapias de tipo compasivo utilizan, en los Estados Unidos, un CBD de pureza mayor al 99%, purificado en la Industria farmacéutica y que conlleva un alto costo de obtención.
4. La implementación de un Plan de investigación y de aplicación de uso compasivo podría plantearse, a la luz de la norma que regía en el año 1968, mediante la Ley 17.818 que contempla “cantidades estrictamente necesarias para la investigación médica y científica, incluidos los experimentos clínicos con estupefacientes que se realicen bajo vigilancia y fiscalización de la autoridad sanitaria” descartándose palmariamente la liberación fuera de estos fines restringidos hacia un nuevo medicamento.
5. Tal como sucedió con los principios activos del opio (*Papaver somniferum*), entendemos que es posible estudiar aquellos componentes del cannabis que presenten mayores chances de aplicación terapéutica, tal como el CBD para tratar

- epilepsias refractarias, mediante un estudio integral, con controles, valoración de efecto placebo, toxicidad, estudios de efectos secundarios agudos y crónicos (muy especialmente la afectación neurocognitiva en niños y adolescentes) sin dejarlo librado al consumo discrecional, folclórico tal como el empleo del opio se encuentra fuera de uso recreacional y sus principios activos utilizados como fármacos.
6. Respecto del THC, psicoactivo, la situación es mucho más compleja que para el CBD. El deterioro neurocognitivo, la afectación en la coordinación motora, la posible puerta de entrada a otras drogas, el riesgo de episodios psicóticos, la dificultad en dosificar u obtener puro el compuesto a través de variedades ricas en THC, la variabilidad de principio activo entre distintas cepas de Cannabis y la falta de información en los estudios de seguridad y deterioros crónicos observados en diversas patologías, constituyen, hoy día, un enorme desafío, que cuenta con muchos ribetes negativos de consecuencias imprevisibles en las generaciones futuras. El encarar incursiones investigativas en este aspecto del cannabis impondría a las autoridades nacionales pergeñar un plan serio y viable y en situación de contralor estricto para evitar desvíos al uso recreativo; además, prever las inversiones que demandaría los estudios por parte del Estado y los protocolos éticos de investigación en caso que el Parlamento decidiera autorizar el uso de cannabis con fines médicos y/o de investigación.
 7. Entendemos que la liberación del consumo recreativo de marihuana, constituye un enorme peligro para la salud y las conductas sociales, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. Por otro lado, esta población vulnerable, podría leer en esta liberación que el estado acepta no solo su inocuidad sino también sus “beneficios” terapéutico, propiciando de algún modo el acceso al consumo de marihuana, cuyas consecuencias negativas se constatan a medida que transcurren los años en aquellos países o Estados que han liberado su uso o cuyo uso ha sido más permisivo.
 8. Si bien estamos de acuerdo que el prohibicionismo no ha traído hasta hoy una solución a la problemática del consumo ilícito, tampoco la liberación del consumo ha solucionado el tema, con indicadores agravantes en aquellos Estados que liberaron el Cannabis. Por ejemplo, Colorado no solo posee un mayor porcentaje de consumidores sino también un mercado negro ilegal o de autocultivo de especies difíciles de valorar en su principio activo, THC, para compensar la limitada falta de oferta del Estado.
 9. Los autores de esta revisión y los científicos en general entienden la situación de muchos pacientes y familiares angustiados, en búsqueda de una solución a las enfermedades que padecen, pero la ciencia no puede desvirtuar su itere por el método científico, ya que estaría exponiendo justamente a los afectados y sus familias a resultados que con el tiempo devendrían en decepcionantes o bien, creando otras patologías tan angustiantes como las que pretendieron remitir. No pueden tomarse casos aislados que resultaron beneficiosos como demostración de eficacia en un medicamento. Hay casos públicos en los que los pacientes o sus familiares afirman remisiones, pero otros (generalmente no llegan a la prensa o los medios de comunicación) en los que los resultados de la terapia por CBD, fueron más graves que los síntomas de partida (*cfr. Devinsky et al, 2015; Press et al,2015; AES,2016;*).
 10. Creemos que es muy importante implementar un plan integral de educación y prevención de consumo de cannabis en adolescentes y adultos jóvenes haciendo hincapié en las consecuencias de la exposición a la sustancia, independientemente de su potencial como medicamento.

Referencias Bibliográficas:

American Epilepsy Society (AES). Letter to Representative Matthew Baker and Pennsylvania Legislature. March, 11 (2016).

American Academy of Ophthalmology. Complementary therapy assessment marijuana in the treatment of glaucoma. Update, pp 1-7 (2014)

Ammerman S, Ryan S and Adelman WP. The Impact of Marijuana Policies on Youth: Clinical, Research, and Legal Update. *Pediatrics* 135 (3), 1-17 (2015)

Asbridge M, Hayden JA & Cartwright JL. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *British Med.J* 344, e536 (2012).

Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *Journal of Ethnopharmacology* 105, 1–25 (2006)

Bosson, M. G., Jager, G., Bhattacharyya, S. & Allen, P. Acute and non-acute Effects of Cannabis on Human Memory Function: a Critical Review of Neuroimaging Studies. *Curr Pharm Des* 20, 2114–25 (2014).

Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An evidence based review of acute and long term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict. Med.* 5:1-8 (2011)

Cristiani SA, Pukay-Martin ND, Bornstein RA. Marijuana use and cognitive function in HIV infected people. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 16:330-35 (2004)

Desrosiers, N. A., Ramaekers, J. G., Chauchard, E., Gorelick, D. A. & Huestis, M. A. Smoked cannabis' psychomotor and neurocognitive effects in occasional and frequent smokers. *J Anal Toxicol* 39, 251–61 (2015).

Devinsky, O, Eric Marsh, Daniel Friedman, Elizabeth Thiele, Linda Laux, Joseph Sullivan, Ian Miller, Robert Flamini, Angus Wilfong, Francis Filloux, Matthew Wong, Nicole Tilton, Patricia Bruno, Judith Bluvstein, Julie Hedlund, Rebecca Kamens, Jane Maclean, Srishti Nangia, Nilika Shah Singhal, Carey A Wilson, Anup Patel, Maria Roberta Cilio. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*, (2015)

EISohly MA. Potency Monitoring Program quarterly Rep.N°123 — Rep. period: 09/16/ 2013-12 / 15/ 2013. Oxford: Univ. Of Mississippi, *Nat. Center for Natural Products Research*, (2014)

Escohotado, A. Historia General de las Drogas. Ed. Espasa, (2005).

Ferrari LA. Nuevas drogas de diseño psicoactivas (NPS): estado actual del conocimiento. *Rev. Ciencia e Investigación* 66, 33-54 (2016).

Hall, W. & Degenhardt, L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 374, 1383–91 (2009).

Hall, W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction* 110, 19–35 (2015).

Hartman, RL. & Huestis, MA. Cannabis effects on driving skills. *Clin Chem* 59, 478–92 (2013).

Indorato F, Liberto I, Ledda C, Romano G, Barbera N. The therapeutic use of cannabinoids: Forensic aspects. *Forensic Sci. Int*, 265: 200-203 (2016)

Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C and Einarson T. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Current Medical Res. and Opinion* 23, 17–24 (2007)

Kendell, R cannabis condemned: The proscription of Indian hemp *Addiction* **98**, 143-151(2003)

Kramer JL. Medical Marijuana for Cancer. *Cancer J. Clin* 65 (2) 109 -122 (2015).

Lakhan S and Rowlands M. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in Multiple sclerosis: a systematic review. *BMC Neurology*, **9**:59 (2009)

Li HL. An Archaeological and Historical Account of Cannabis in China. *Economic Botany* 28: 437-448. (1974)

Lynch M & Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 72(5): 735–744. (2011)

McGrath, Welham J, Scott J, Vargas D, L Degenhardt y Hayatbakhsh MR *et al.* , Association between cannabis use and psychosis-related outcomes by sibling pair analysis in a cohort of young adults , *Arch Gen Psychiatry* **67** (2010).

Miech, R. A., Johnston, L. D., O'Malley, P. M., Bachman, J. G. & Schulenberg, J. E. (NIDA- 2014). Monitoring the future. *National survey results on drug use 1975–2014* (2014).

Press CA, Knupp KG and Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 45, 49–52 (2015)

Ramaekers, J. G. *et al.* Cannabis and tolerance: acute drug impairment as a function of cannabis use history. *Sci. Rep.* **6**, 26843, (2016).

REDARTOX (Red Argentina de Toxicología) Proyecto de Ley: cannabis para uso medicinal – publicado el 16 Junio de 2016. (2016)

Romero K, Pavisian B, Staines W and Feinstein A. Multiple sclerosis, cannabis, and cognition: A structural MRI study. *Neuroimage Clin.* 8: 140–147 (2015)

Rossi, L. Historia de las drogas y sus usos. J de Práct Polít e Inst Honorable Senado de la Nación, http://intersecciones.psi.uba.ar/index.php?option=com_content&view=article&id=57:historia-de-las-drogas-y-sus-usos&catid=10:vigencia&Itemid=1. Secretaría de Extensión, Facultad de Psicología, UBA. (2011)

Shapiro GK & Buckley Hunter L. What every adolescent needs to know: Cannabis can cause psychosis. *Journal of Psychosomatic Research* 69, 533–539 (2010)

UNODC, Informe Anual (2015)

Volkow, ND; RD Baler, WM Compton y SRB Weiss. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *The New England J.of Medicine*, 370, 2219-2227 (2014).

Wong K, Brady JE and Li G. Establishing legal limits for driving under the influence of marijuana. *Injury Epidemiology* 1:26, 1-8 (2014)

Glosario

Cannabis sativa: nombre botánico de la planta de cáñamo a partir del cual se obtiene el cannabis

Marijuana Un sinónimo de cannabis que también se refiere a las flores y hojas secas de la planta.

Cannabinoides: compuestos derivados de plantas y endógenos o análogos sintéticos

Delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC): Principal cannabinoide de origen vegetal psicoactivo; la cantidad relativa de Δ 9-THC en una preparación determina la intensidad de los efectos psicológicos

Cannabidiol (CBD): el principal cannabinoide no-psicoactivo derivado de la planta.

Cannabinol (CBN): Cannabinol. Compuesto de estructura química similar al THC pero sin actividad psíquica

Endocannabinoides: moléculas endógenas de lípidos involucrados en la señalización que se encuentran en todo el cuerpo

Extracto de cannabis Oral: Extractos tales como Cannador, capsulas con definida relación THC: CBD (2.50:1.25 mg)

Dronabinol (Marinol): sintético Δ 9-THC de consumo en forma oral

Nabilone (Cesamet): cannabinoide sintético de consumo oral similar al Δ 9-THC

Nabiximols (Sativex): spray de hierba oromucosal con definida relación THC: CBD (2.7:2.5 mg)

Terapias de uso compasivo: permiten que los pacientes reciban terapias que son prometedoras contra alguna afección, pero que aún no se han estudiado plenamente o han sido aprobadas; cuando no hay otra opción de tratamiento.

