



Universidad de Buenos Aires  
Facultad de Medicina  
1º Cátedra de Toxicología



# Toxicología y seguridad del cannabis medicinal

Dra Helena Mathius  
Médica Toxicóloga del Hospital Juan A. Fernández

# Tema Marihuana...

USO RECREACIONAL:  
Sustancia ilícita más ampliamente abusada en el mundo  
Deterioro psiquiátrico, físico y social



USO MEDICINAL:  
reportado desde la era precristiana.  
Avance en el conocimiento del Sistema Cannabinoide Endógeno (SCE)

DIFICULTADES EN SEPARAR LOS EFECTOS PSICOTROPICOS DE LOS TERAPEUTICOS

BRECHA EN EL CONOCIMIENTO SOBRE LOS BENEFICIOS Y RIESGOS DE SU EMPLEO MEDICINAL

# Seguridad del uso medicinal de cannabinoides

- Mientras la eficacia de los cannabinoides es demostrada en número creciente de ensayos clínicos randomizados y controlados, la mayoría de la información sobre su seguridad proviene de estudios de uso recreacional



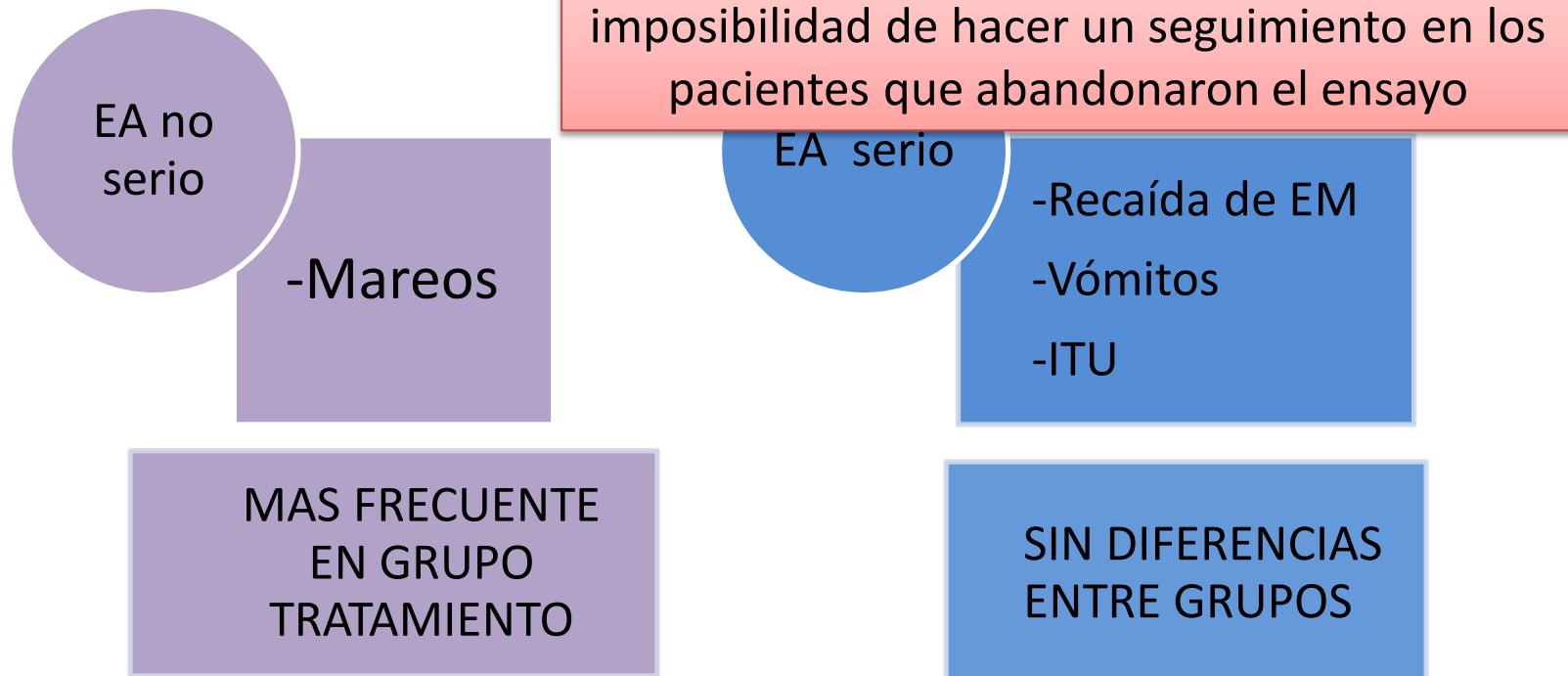
Resultados no extrapolables por diferencias en dosis, frecuencia, tipo de preparado empleado, comorbilidades, etc

# Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review

2008

Tongtong Wang MSc, Jean-Paul Collet PhD MD, Stan Shapiro PhD, Mark A. Ware MBBS MSc

- La media de exposición fue de 2 semanas (8 hs a 12 meses).



# Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis

2015

Penny F. Whiting, PhD; Robert F. Wolff, MD; Sohan Deshpande, MSc; Marcello Di Nisio, PhD; Steven Duffy, PgD; Adrian V. Hernandez, MD, PhD; J. Christiaan Keurentjes, MD, PhD; Shona Lang, PhD; Kate Misso, MSc; Steve Ryder, MSc; Simone Schmidtkofer, MSc; Marie Westwood, PhD; Jos Kleijnen, MD, PhD

- EA a corto plazo en 79 ensayos aleatorizados que evaluaron la eficacia de cannabinoides en el tratamiento de náuseas y vómitos, dolor crónico, espasticidad debida a EM, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, psicosis, glaucoma, trastornos del movimiento y en la estimulación del apetito.
- La incidencia de EA no difirió entre cannabinoides.

Original Investigation

## Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis

2015

Penny F. Whiting, PhD; Robert F. Wolff, MD; Sohan Deshpande, MSc; Marcello Di Nisio, PhD; Steven Duffy, PgD; Adrian V. Hernandez, MD, PhD; J. Christiaan Keurentjes, MD, PhD; Shona Lang, PhD; Kate Misso, MSc; Steve Ryder, MSc; Simone Schmidtkofer, MSc; Marie Westwood, PhD; Jos Kleijnen, MD, PhD

Pacientes que recibieron cannabinoides tuvieron más probabilidades que los tratados con placebo de:

- Notificar un EA y una probabilidad mayor de notificar un EA grave.
- Retirarse del estudio por EA.

EA graves: alucinaciones, confusión, paranoia, y síntomas de psicosis

Systematic review of safeness and therapeutic efficacy of cannabis in patients with multiple sclerosis, neuropathic pain, and in oncological patients treated with chemotherapy

Laura Amato, Silvia Minozzi, Zuzana Mitrova, Elena Parmelli, Rosella Saulle, Fabio Cruciani, Simona Vecchi, Marina Davoli

Dipartimento di epidemiologia del Servizio sanitario regionale della Regione Lazio, ASL Roma 1

Dic 2017

- La mayoría de los estudios incluidos informaban la presencia de EA no serios.
- Solamente una minoría evidenció EA como desorientación, disturbios psiquiátricos diversos y depresión (calidad de la evidencia moderada a baja).
- Ninguno de los estudios informó desarrollo de abuso y/o dependencia.

Systematic review of safeness and therapeutic efficacy of cannabis in patients with multiple sclerosis, neuropathic pain, and in oncological patients treated with chemotherapy

Laura Amato, Silvia Minozzi, Zuzana Mitrova, Elena Parmelli, Rosella Saulle, Fabio Cruciani, Simona Vecchi, Marina Davoli

Dipartimento di epidemiologia del Servizio sanitario regionale della Regione Lazio, ASL Roma 1

EFECTO ADVERSO	RIESGO CON PLACEBO	RIESGO CON CANNABIS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA (GRADE)
Mareos	114 por 1000	375 por 1000	Alta
Somnolencia	107 por 1000	305 por 1000	Alta
Molestias GI	65 por 1000	87 por 1000	Moderada
Boca seca	84 por 1000	127 por 1000	Moderada
Fatiga	84 por 1000	145 por 1000	Moderada
Desorientación	5 por 1000	19 por 1000	Moderada
Visión borrosa	20 por 1000	45 por 1000	Moderada
Vértigo	27 por 1000	82 por 1000	Moderada
Depresión	5 por 1000	15 por 1000	Baja
Disociación	24 por 1000	70 por 1000	Baja

# Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review

Pediatrics  
2017

Shane Shucheng Wong, MD, Timothy E. Wilens, MD

- En ensayos controlados, se observó más comúnmente mareos y somnolencia (severidad asociada a dosis mayores)
- Otros: boca seca, espasmos musculares
- Limitaciones: escasos estudios que evalúen seguridad de cannabinoides en pediatría

# **Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids**

Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms

2018

- Evidencia razonable que los cannabinoides mejoran las náuseas y vómitos luego de la quimioterapia
- Podrían mejorar la espasticidad en la esclerosis múltiple
- Cierta incertidumbre acerca de su eficacia en el tratamiento del dolor (mayor evidencia en dolor neuropático)
- EA: subreporte, mayor frecuencia en pacientes no consumidores (*naive*)

# **Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids**

Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms

- EA: mareos, sedación, confusión y disociación
- “Feeling high” fue reportado entre el 35-70% de los pacientes
- Evaluación GRADE: grado de recomendación baja a muy baja

## Therapeutic potential of medicinal marijuana: an educational primer for health care professionals

- Consenso de expertos en no utilizar cannabinoides en pacientes:
  - ✓ Embarazadas y lactancia
  - ✓ Menores de 25 años
  - ✓ Antecedentes (pasado o actual) de consumo problemático de sustancias
  - ✓ Historia familiar o personal de patología psiquiátrica



Observatorio Europeo de las  
Drogas y las Toxicomanías

Diciembre 2018

# Uso médico del cannabis y los cannabinoides

Preguntas y respuestas para  
la elaboración de políticas  
**Diciembre de 2018**



[http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584\\_TD0618186ESN\\_PDF.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ESN_PDF.pdf)

# Advertencias a la hora de interpretar los resultados

Dificultades en ofrecer una visión global breve y clara de un tema tan complejo...

- Evolución rápida de la base de evidencia científica, políticas y práctica.
- Dificultad en la interpretación de la evidencia científica: pocos estudios extensos bien realizados que evalúen EFICACIA Y SEGURIDAD.
- Falta de un marco conceptual común para describir el uso médico.
- Marcos normativos internacionales/nacionales disímiles.

# ¿Cuáles son los riesgos a corto plazo?

- EA notificados a corto plazo fueron similares a los de otros medicamentos de uso habitual.
- Síntomas como mareo, sequedad de boca, desorientación, náuseas, euforia, confusión y somnolencia.
- EA graves fueron raros.

# ¿Cuáles son los riesgos a largo plazo?

- Existen MENOS datos
- Con el tiempo aumenta el número de personas que comunican EA, pero suelen ser leves o moderados
- Necesidad de más estudios en población pediátrica (expectativa de tratamiento prolongado)

A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment

M. Serpell , S. Ratcliffe, J. Hovorka, M. Schofield, L. Taylor, H. Lauder, E. Ehler

First published: 13 January 2014 | <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00445.x> |

2014

- Se evaluaron los EA en pacientes que participaron en un EAC de 6 semanas y que luego recibieron el fármaco en una fase abierta de hasta 3 años.
- El 95% de los pacientes experimentaron un EA, leve o moderado (mareo, cansancio y cefalea).
- El 16% se retiraron del estudio por los EA.

# Weighing the Benefits and Risks of Medical Marijuana Use: A Brief Review

Allison Karst<sup>1</sup>

PGY2 Psychiatric Pharmacy Resident, Veterans Affairs Tennessee Valley Healthcare System,  
Nashville, TN 37212, USA; allison.karst@va.gov; Tel.: +502-741-4979

Received: 2 November 2018; Accepted: 3 December 2018; Published: 6 December 2018



- Falta de estándares de calidad de los preparados y regulación por la FDA.
- Riesgos del uso del aceite artesanal.
- Responsabilidad de los agentes de salud en informar sobre potenciales EA e interacciones farmacológicas.

# Limitaciones de los estudios de seguridad

- Uso recreacional
- Seguimiento a corto plazo
- Pérdida de seguimiento de pacientes que abandonaron los protocolos de investigación por EA
- Variables como vía de administración, dosis y frecuencia de uso heterogéneas entre los estudios de uso medicinal

# Limitaciones de los estudios de seguridad

Necesidad de investigaciones que incluyan:

- ✓ Ensayos más extensos y mejor diseñados
- ✓ Estudios sobre la posología y las interacciones entre los medicamentos
- ✓ Estudios con seguimiento de los participantes a más largo plazo

# Consideraciones especiales

J. Med. Toxicol. (2017) 13:99–105  
DOI 10.1007/s13181-016-0552-x



PROCEEDINGS

## Pediatric Concerns Due to Expanded Cannabis Use: Unintended Consequences of Legalization

George Sam Wang<sup>1</sup>

J. Med. Toxicol.  
2017

- Impacto en el embarazo y la lactancia
- Exposiciones pediátricas no intencionales
- Consumo en adolescentes
- Uso medicinal en pediatría

# Cannabis for paediatric epilepsy: challenges and conundrums

Kerrie-Anne Chen<sup>1</sup>, Michelle A Farrar<sup>1,2</sup>, Michael Cardamone<sup>1,2</sup>, John A Lawson<sup>1,2</sup>

Febrero  
2018

Contexto y población	Prescripción en aumento de CBD en niños con epilepsias refractarias a tratamiento
Datos científicos	Estudios recientes demuestran que el CBD podría ser efectivo como tratamiento adyuvante en Síndrome de Dravet
Dosis	Variará dependiendo de la formulación y se recomienda aumento gradual
Seguridad	Información limitada, sobre todo a largo plazo
Efectos adversos	Diarrea, vómitos, fatiga, somnolencia Aumento de transaminasas
Interacciones	CBD: metabolismo hepático vía CYP 450 Puede incrementar los niveles de otros fármacos empleados (topiramato y clobazam), provocando sedación
Monitoreo	Laboratorio con función hepática y renal (al inicio, mensualmente los primeros 3 meses y luego cada 6 meses)

# Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials

Serena Silvestro, Santa Mammana, Eugenio Cavalli, Placido Bramanti and Emanuela Mazzon \*

IRCCS Centro Neurolesi "Bonino-Pulejo", Via Provinciale Palermo, Contrada Casazza, 98124 Messina, Italy;  
silvestro9110@gmail.com (S.S.); santa.mammana@ircsme.it (S.M.); eugenio.cavalli@ircsme.it (E.C.);  
placido.bramanti@ircsme.it (P.B.)

\* Correspondence: emanuela.mazzon@ircsme.it; Tel.: +39-090-6012-8172

Academic Editors: Raffaele Capasso and Lorenzo Di Cesare Mannelli

Received: 20 March 2019; Accepted: 11 April 2019; Published: 12 April 2019



Abril  
2019

- Se evaluaron los estudios realizados en niños y adolescentes con diagnóstico de epilepsia resistente al tratamiento.
- Información sobre seguridad disponible evidencia que la administración de CBD junto con fármacos antiepilepticos causa EA no serios, que pueden ser resueltos disminuyendo la dosis de CBD y/o de fármacos anticonvulsivantes.
- Asociación con valproato (aumento de las enzimas hepáticas)

## Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly



Ran Abuhasira<sup>a,1</sup>, Lihi Bar-Lev Schleider<sup>a,b,1</sup>, Raphael Mechoulam<sup>c</sup>, Victor Novack<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Cannabis Clinical Research Institute, Soroka University Medical Center, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Be'er-Sheva, Israel

<sup>b</sup> Research Department, Tikkun Olam LTD, Israel

<sup>c</sup> Institute for Drug Research, Medical Faculty, Hebrew University, Jerusalem, Israel

Enero  
2018

- Estudio prospectivo que incluyó pacientes mayores de 65 años quienes recibieron cannabis medicinal (enero 2015 a octubre 2017)
- Resultados evaluados: intensidad del dolor, calidad de vida y efectos adversos a los 6 meses
- Media de edad 74.5 +/- 7.5 años
- Indicaciones más comunes: dolor crónico y cáncer

# Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly



Ran Abuhasira<sup>a,1</sup>, Lihi Bar-Lev Schleider<sup>a,b,1</sup>, Raphael Mechoulam<sup>c</sup>, Victor Novack<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Cannabis Clinical Research Institute, Soroka University Medical Center, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Be'er-Sheva, Israel

<sup>b</sup> Research Department, Tikkun Olam LTD, Israel

<sup>c</sup> Institute for Drug Research, Medical Faculty, Hebrew University, Jerusalem, Israel

- Despues de 6 meses de tratamiento el 93.7 % de los pacientes reportaron:
  - ✓ Mejoría de su condición y reducción del nivel de dolor (de una media de 8 a 4 en una escala de 0-10)
  - ✓ Suspensión o reducción del empleo de opioides
  - ✓ EA más comunes: somnolencia (9.7 %) y boca seca (7.1%)

# Puntos clave

- Consideración de perfil de seguridad en poblaciones especiales (niños y adultos mayores)
- Necesidad de estudios con seguimiento a largo plazo para evaluar seguridad
- Interacciones farmacológicas (pacientes polimedicados)
- Titulación progresiva de la dosis para evaluar tolerancia

# Conclusiones finales

- Perspectivas futuras en base a la investigación científica.
- Limitar la brecha existente entre su uso no estandarizado ni controlado / estudios adecuados que evalúen su eficacia y seguridad.
- Rol político de mediar y proveer la posibilidad de avanzar en el conocimiento de su eficacia y seguridad.

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCION



[helenmathius@hotmail.com](mailto:helenmathius@hotmail.com)