

# PONENCIA DEL HOSPITAL I. GONZALEZ-MARTINEZ CON RESPECTO AL P. del S. 517 EN TORNO A ENMENDAR LA LEY DE SUBSTANCIAS CONTROLADAS EN TORNO A LA POSECION DE MARIHUANA

Le agradecemos a la comisión la oportunidad que nos concede de poder presentar información clínica y técnica con respecto al uso médico de la marihuana.

En esta ponencia expondremos información básica para entender la situación actual con respecto al uso medicinal de la marihuana y como puede afectar (positiva o negativamente) a nuestros pacientes de cáncer.

## I. Información general sobre las especies de Cannabis

El género Cannabis tiene 2 especies principales: *Cannabis indica* y *Cannabis sativa*. Estas diferentes especies de cannabis difieren en sus componentes químicos y por lo tanto en sus potenciales beneficios médicos.

Los compuestos principales de estas especies son: Tetrahydrocannabinol (THC), Cannabidiol (CBD), Cannabidol (CBN),  $\beta$ -Caryophyllene y Cannabigerol. El THC es el compuesto responsable de los efectos psicoactivos de cannabis. Este compuesto se piensa influye en áreas específicas del cerebro donde estimula otros compuestos que intervienen con la sensación de dolor, memoria y sueño. El CBD es el componente principal de la marihuana para uso médico. Representa un 40% de los extractos médicos del cannabis. Se ha comprobado que alivia convulsiones, inflamación, ansiedad, tos, congestión y náuseas e inhibe el crecimiento de células cancerosas en estudios en células. El  $\beta$ -Caryophyllene es un excelente anti-inflamatorio, lo cual ayuda indirectamente a controlar dolor. Es el componente principal en la formulación de marihuana en aceite.

## II. Aplicaciones clínicas

Entre las aplicaciones clínicas aprobadas en 20 estados de Estados Unidos se encuentran: cáncer, glaucoma, HIV, hepatitis C, enfermedad de Alzheimer, Amyotrophic Lateral Sclerosis, cachexia, dolor crónico, náuseas severas, convulsiones, anorexia, Esclerosis Múltiple, daño traumático a la médula espinal, pérdida de apetito, calambres, artritis, migraña, distrofia muscular, enfermedad inflamatoria del intestino y enfermedad terminal.

La FDA (Federal Drug Administration, por sus siglas en inglés) ha aprobado varias formulaciones en Estados Unidos (ej. Nabilone (1985)-náuseas y vómitos por quimioterapia, Canasol (1987) glaucoma, Marinol (1985, 1992; náusea y vómitos por cáncer, anorexia para HIV).

### III. Clasificación de Cannabis como sustancia controlada

Muchos Estados que han aprobado leyes autorizando el uso medicinal de productos basados en la marihuana han pedido que estas sustancias sean reclasificadas en la DEA como categoría II en vez de categoría I. con el propósito de facilitar la investigación clínica. La ley de sustancias controladas establece que:

La clasificación I es:

- La droga u otra sustancia tiene un alto potencial de abuso.
- La droga u otra sustancia no tiene uso medicinal aceptado en los Estados Unidos.
- Ausencia de condiciones aceptadas de seguridad para su uso bajo supervisión médica.

La Clasificación II es:

- La droga u otra sustancia tiene un alto potencial de abuso.
- La droga u otra sustancia tiene uso medicinal aceptado en los Estados Unidos, o uso medicinal aceptado con severas restricciones.
- El abuso de la droga u otra sustancia puede conducir a una grave dependencia psicológica o física.

Este cambio ayudaría a: 1) facilitar la investigación relacionada a estos productos. Sin este cambio, no se pueden llevar a cabo estudios clínicos con derivados de marihuana. 2) No se podrían establecer programas de Uso Compasivo de Medicamentos a nivel Federal. Estos programas autorizan el uso de medicamentos para condiciones no aprobadas por la FDA por razones humanas. Sabemos que en octubre del 2012 varias organizaciones, incluyendo “American for safe Access” solicitaron este cambio a través de la Corte de apelaciones del Distrito de Columbia. En enero del 2013, esta corte decidió que no había suficiente evidencia científica para autorizar a la DEA a realizar este cambio.

#### IV. Controversias

Un estudio realizado en el 2011 indica que en estados donde la marihuana (*cannabis*) es legal para uso medicinal hay mayor incidencia de uso, abuso y dependencia de marihuana. En este estudio no se hace una relación de causa y efecto por lo cual debería evaluarse la causa de estos resultados. Wall y su grupo indican que el uso de la marihuana es mayor en estados en los que está aprobada la marihuana para uso medicinal. Sin embargo, Harper y su grupo replicaron este estudio y no encontraron evidencia de una relación causal. Otro estudio publicado en el 2012, muestra que el 74% de los adolescentes en Denver (Colorado), han usado la marihuana de pacientes que lo utilizan para uso medicinal en un promedio de 50 ocasiones. En Colorado, un pequeño grupo de médicos (15) registran el 49% de la marihuana que se utiliza con propósitos médicos en ese estado. Esto ha creado la preocupación de que las prácticas de estos médicos consistan principalmente en recomendar la marihuana para uso médico y que exista un conflicto de interés ya que los médicos reciben \$100.00 dólares por la aprobación de uso de cada paciente. Más estudios deben realizarse para evaluar el impacto en la sociedad de la medicalización de la marihuana y de aprobarse en algún momento, crear mecanismos para contrarrestar tales efectos.

Hasta el momento, en 20 estados de los Estados Unidos y en el Distrito de Columbia se ha aprobado el uso de *cannabis* para algunas condiciones médicas. Sin embargo, grandes controversias se han generado desde el punto de vista jurídico. En el caso *Gonzales v. Raich*, 545 U.S. 1 (2005), el Tribunal Supremo de los Estados Unidos estableció en que la medicalización de la marihuana por una ley estatal es inconstitucional, porque viola la Cláusula de Comercio Interestatal en la Constitución de los Estados Unidos. En el 2009, el fiscal general, Sr. Eric Holder, expidió una guía formal para los fiscales indicándoles que la prioridad no es perseguir pacientes con enfermedades serias que estén cumpliendo con las leyes estatales relacionadas al uso de la marihuana medicinal.

Más importante aún, en agosto del 2013 el Sr. James M. Cole, nuevo fiscal general, emitió una guía relacionada a la visión del gobierno federal con respecto a su interacción con las leyes estatales que autorizan el uso de la marihuana para procesos médicos. Este documento explícitamente indica que el desarrollo de sistemas regulatorios fuerte y efectivos unidos a un sistema de cumplimiento estricto puede limitar el que estas actividades interfieran con los estatutos federales de Departamento de Justicia con respecto a la producción, uso, consumo y distribución de la marihuana para efectos médicos. (Ver documento anejo B)

Organizaciones como la Sociedad Americana del Cáncer (ACS, por sus siglas en ingles) (2013) [*The IOM's report suggests that there may be a benefit to cancer patients from the chemicals, or cannabinoids, contained within marijuana. These studies appear to show that cannabinoids will help alleviate the nausea, vomiting, wasting, and muscle spasms caused by chemotherapy in some patients*]. *"The ACS is supportive of more research into the benefits of cannabinoids. Better and more effective treatments are needed to overcome the side effects of cancer and its treatment"*. *"The ACS does not advocate the use of inhaled marijuana or the legalization of marijuana"*. los Institutos Nacionales de Cancer (NIH, por sus siglas en ingles) establece lo siguiente (2013): *"At present, there*

*is insufficient evidence to recommend inhaling Cannabis as a treatment for cancer-related symptoms or cancer treatment-related side effects”.*

## V. Recomendaciones

Como hemos expuesto, el uso medicinal de la marihuana es controversial si lo evaluamos desde el punto de vista científico, ya que a pesar de las recomendaciones de hacer estudios con estos tipos de compuestos en EU, el gobierno federal no ha apoyado estas iniciativas. Sin embargo, ya hay 20 Estados de la nación americana que han aprobado el uso medicinal de la marihuana para pacientes con cáncer. También ha sido aprobado su uso para glaucoma, HIV, hepatitis C, enfermedad de Alzheimer, ALS, Cachexia, dolor crónico, náuseas severas, convulsiones, anorexia, Esclerosis múltiple, daño a la médula espinal, entre otras. Los resultados de estas intervenciones han demostrado una mejoría en la calidad de vida de pacientes con estas condiciones. Nosotros, como representantes del Hospital I. González Martínez, entendemos que ya es tiempo de que comencemos a pensar fuera de la caja (out of the box) y entendamos que al propiciar el manejo de la marihuana para uso medicinal estamos mejorando la calidad de vida de pacientes de muchas condiciones que actualmente llevan al paciente a una calidad de vida fuera de lo aceptable.

Todos hemos tenido un familiar o amigo que ha padecido de cáncer. Nuestras intervenciones quirúrgicas inherentemente inducen un tipo de dolor al paciente que es fácilmente tratable con los medicamentos que tenemos actualmente.

Sin embargo, muchos de estos pacientes tienen tumores regados en el cuerpo (metástasis), ya sea en los huesos, la pelvis, el páncreas, lo cual induce un tipo de dolor punzante que es constante y crónico. Los tratamientos de quimioterapia y radioterapia han ayudado a que nuestros pacientes vivan más, por lo que reciben tratamiento por meses y en muchos casos por año. Ellos no le temen tanto a la muerte como a la posibilidad de vivir con dolor extremo lo que pueda quedar de sus vidas. Por estas razones, nos presentamos ante ustedes hoy, con el propósito de que entiendan que este

proyecto nos debe llevar, con las enmiendas necesarias, a permitir que nuestros pacientes no sufran innecesariamente. Esto lo vemos tanto en adultos como niños.

En adición, el señalamiento más común entre los opositores de este tipo de proyecto es la falta de información científica. Sin embargo, si no se aprueban proyectos que permitan el uso de estas sustancias en el estado o país, no podemos comenzar a ser parte de las investigaciones necesarias para establecer científicamente la validez de las observaciones que se han hecho hasta ahora.

Entendemos que este proyecto de Ley debe incluir enmiendas con respecto a las condiciones de acceso, rol del médico, cantidad a ser autorizada, tipos y formulaciones de marihuana aceptables, sitios de venta, etc. Nosotros estamos en la mejor disposición de asesorar a la Comisión en estos aspectos. Estos detalles no se han incluido en esta ponencia por el poco tiempo para prepararla.

## VI. Apéndices

### A. Evaluación del tema en la literatura científica

Esta comunicación es un análisis basado en la evaluación de literatura primaria y secundaria y posturas de organizaciones reconocidas en torno a la medicalización de la marihuana.

El Instituto de Medicina (IOM, por sus siglas en inglés) hizo una revisión de la literatura científica para evaluar beneficios y riesgos del uso de la marihuana para uso medicinal a petición del *White House Office of National Drug Control Policy*. El reporte fue publicado en el 1999. El Instituto Nacional del Cáncer (NIH, por sus siglas en inglés) hizo un reporte de los estudios científicos realizados con relación a este tema. La última vez que fue modificado el documento fue el 2 de agosto del 2013 por lo cual podemos observar esta información está bien actualizada. La Sociedad Americana del Cáncer (ACS, por sus siglas en inglés) publicó su posición con relación a este tema y la última vez que revisaron el documento fue en abril del 2013. El *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, por sus siglas en inglés) publicó su posición en abril del 2012. A continuación encontrará un resumen de los hallazgos.

## Náuseas y vómitos

La marihuana (*Cannabis sativa*) contiene más de 60 cannabinoides. El cannabinoide principal que actúa en el sistema nervioso central es el delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). En el sistema nervioso central se encuentra el *centro del vómito*, estructura que controla la emesis y tiene receptores de cannabinoides, razón por la cual se ve la efectividad THC en el manejo de náuseas y vómitos. En el 1986, se aprobó la terapia oral que contiene THC para el manejo de náuseas y vómitos ya que los estudios demostraron que éste era igualmente efectivo o más efectivo que los medicamentos que estaban disponibles en el mercado ese momento. El THC disponible en el mercado se conoce como Marinol® (Dronabinol). Cesamet® (Nabilone) es un cannabinoide sintético derivado de THC que también se encuentra disponible en Estados Unidos. Ambos están aprobados por el FDA para el manejo de náuseas y vómitos en pacientes de cáncer. El NCCN, recomienda estos cannabinoides como terapia de rescate cuando otros medicamentos no han sido efectivos en prevenir náuseas y vómitos. Se prefiere el uso de agentes nuevos debido a la gran efectividad que han demostrado en la prevención de náuseas y vómitos y porque son asociados con menos efectos adversos que los cannabinoides orales. Actualmente, la terapia estándar para la prevención de náuseas y vómitos en pacientes de cáncer que reciben quimioterapia depende del nivel de hematogenicidad del régimen que está recibiendo y consiste en una combinación de medicamentos cuya efectividad se ha estudiado ampliamente. Sin embargo, estos nuevos agentes no han sido comparados con *Cannabis* o cannabinoides.

Se han realizado 3 estudios hasta el momento que han evaluado la marihuana inhalada (*cannabis*) en el manejo de náuseas y vómitos en pacientes de cáncer que reciben quimioterapia. Solo en uno de los estudios, la marihuana inhalada resultó ser

estadísticamente significativo superior al placebo (no tomaron ningún medicamento). La muestra de los estudio es pequeña por lo cual no se puede extrapolar esta información a la población en general. No se ha comparado el *cannabis* inhalado con otros medicamentos antieméticos.

### Apetito

La anorexia, pérdida de peso y caquexia son síntomas que experimentan los pacientes de cáncer. Actualmente el Dronabinol está aprobado por el FDA como estimulante del apetito en pacientes de SIDA debido a que se ha demostrado su eficacia en este tipo de pacientes. En dos estudios donde se evaluó el uso de cannabinoides orales en pacientes de cáncer, no se ha observado un aumento en apetito con su uso. Uno de estos estudios tenía 469 pacientes y el otro 243 pacientes. Otro estudio con 46 pacientes reveló un aumento en apetito y mejor sabor a las comidas. Actualmente, el medicamento de elección para aumentar el apetito en pacientes de cáncer es el megestrol debido a que ha demostrado su gran efectividad en este escenario.

Un estudio con *cannabis* inhalado en sujetos saludables mostró un aumento en apetito. Sin embargo, no se han realizado estudios con *cannabis* inhalado en pacientes de cáncer.

### Dolor

Los opioides son utilizados ampliamente en el manejo del dolor en pacientes de cáncer. Cuando el dolor es severo y persistente puede volverse resistente al tratamiento de opioides. Los estudios realizados en pacientes de cáncer muestran la posibilidad de utilizar cannabinoides orales en pacientes que no son aliviados con opioides. En algunos de estos estudios también se observó aumento en apetito, disminución de ansiedad y angustia, disminución del uso de otros medicamentos para el dolor (NSAIDs, Gabapentin etc.) y disminución de medicamentos para prevenir náuseas y vómitos (N=112). En pacientes que no

En pacientes con cáncer se ha visto reducción del dolor tipo neuropático con el uso de *cannabis* fumado y *cannabis* vaporizado (N=50, N= 39 respectivamente). Hasta el momento no hay estudios en pacientes de cáncer que evalúen la respuesta de los cannabinoides al dolor neuropático causado por quimioterapias.

Un estudio utilizó *cannabis* vaporizado en combinación con opioides versus opioides solamente en pacientes de cáncer. Los autores concluyeron que el *cannabis* aumentó el efecto analgésico de los opioides y podría ser utilizado para disminuir la dosis de opioides. Este estudio fue realizado con 21 pacientes y el autor concluye que se deben realizar más estudios que confirmen esta información.

### Percepción quimiosensorial

Cannabinoides orales demostraron mejorar la percepción quimiosensorial (sentido del olfato y sentido del gusto), aumentar la calidad del sueño y relajación en pacientes de cáncer (N=46).

### Efectos adversos

En relación a los efectos adversos de *cannabis* y cannabinoides se incluye taquicardia, hipotensión, enrojecimiento de la conjuntiva, broncodilatación, relajación muscular, disminución de la motilidad gastrointestinal, euforia, pérdida de memoria a corto plazo, dificultad en completar tareas, cambios de percepción en tiempo y espacio, inhabilidad para concentrarse. Las reacciones psiquiátricas pueden durar de 48-72 horas después de la última dosis. Sobredosis de marihuana no causa la muerte de un individuo debido a que no se observa depresión respiratoria (diferente a los opioides), ya que sus receptores no se encuentran en áreas del cerebro que controlan la respiración. Síntomas de sobredosis incluye paranoia, alucinaciones, desconexión de la realidad, ritmo cardiaco alterado (podría precipitar un infarto en pacientes a riesgo), somnolencia, disminución en presión sanguínea entre otros. Los síntomas de retirada incluyen irritabilidad, insomnio, calentones y nerviosismo. El

potencial adictivo y síntomas de retirada son menores que con otras sustancias utilizados para uso médico o recreacional tales como opioides. Debido a que el cigarrillo de *cannabis* contiene más carcinógenos que el cigarrillo de tabaco, existe gran preocupación sobre otros posibles efectos. Algunos estudios sugieren que el uso continuo del cigarrillo de *cannabis* podría estar asociado al desarrollo de cáncer del pulmón, boca y garganta, fibrilación atrial, infarto al miocardio, derrame cerebral, inmunosupresión (que podría ser detrimental en pacientes de cáncer) y bronquitis crónica entre otros. Debido a los efectos adversos al sistema nervioso central, los pacientes de cáncer que utilizan cannabionides orales son educados sobre: no guiar, operar maquinaria o participar en alguna actividad riesgosa hasta saber cómo reaccionan al medicamento. Además, estos pacientes deben ser supervisados por otro adulto responsable.

Hasta el momento existe evidencia científica de que los cannabinoides orales aprobados por el FDA, son efectivos para el manejo de náuseas y vómitos como terapia de rescate y no para el manejo de otros síntomas en pacientes de cáncer. No hay suficiente evidencia científica que sustente el uso del *cannabis* para el uso en pacientes de cáncer. Estudios sugieren que el *cannabis* podría ser utilizado para el manejo de otros síntomas tales como anorexia, dolor, insomnio y depresión. Esta información debería ser confirmada y se debería evaluar si se podría reducir la polifarmacia con el uso del *cannabis* y cannabinoides. Debido a que el *cannabis* contiene gran variedad de sustancias, también se debería profundizar en la interacción de éste con medicamentos y efectos adversos en pacientes de cáncer.