



PROVINCIA DE SANTA FE  
Ministerio de Salud

## Comisión Provincial de Medicamentos

# PROTOCOLO DE USO MEDICINAL DE CANNABINOIDES

## INTRODUCCIÓN

Cannabinoides es un término genérico, empleado para denominar a los medicamentos producidos a partir de la planta *Cannabis sativa*, obtenidos mediante extracción de la planta ó bien fabricados sintéticamente, utilizados con fines terapéuticos

El término cannabinoides hace referencia a todas aquellas sustancias químicas, independientemente de su origen o estructura, que se unen a los receptores cannabinoides del organismo y que tienen efectos similares a los producidos por la planta *Cannabis sativa* L (Marihuana o Marijuana). Estas sustancias se pueden clasificar en:

**Fitocannabinoides:** clase de compuestos caracterizados por 21 átomos de carbono que aparecen únicamente en la naturaleza en la planta de cannabis.

**Endocannabinoides:** ligandos endógenos naturales, producidos por los organismos animales y humanos, que se unen a los receptores cannabinoides.

**Cannabinoides sintéticos:** sustancias similares o completamente distintas estructuralmente a los fitocannabinoides y los endocannabinoides, pero a diferencia de ellos, son totalmente sintéticos.

En la actualidad, se han aislado e identificado cerca de 400 compuestos naturales provenientes de *Cannabis sativa*. Entre ellos, unos 60 compuestos presentan una estructura química de tipo cannabinoide.

Sus principales fitocannabinoides son: el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), principal constituyente psicoactivo, y el cannabidiol (CBD), el cual se cree no tiene propiedades psicoactivas y se de interés creciente con respecto a su potencial terapéutico.

En los últimos años se han sintetizado un gran número de nuevos compuestos que son capaces de activar el sistema cannabinoide endógeno, entre ellos: nabilona, análogo sintético del THC (Cesamet®); dronabinol, preparación oral sintética a base de delta-9-THC (Marinol®); ácido ajulémico, compuesto sintético derivado del metabolito 11-carboxi-THC; nabiximols, combinación de THC y CBD (Sativex®); levonantradol, cannabinoide sintético análogo del dronabinol.

Los cannabinoides ejercen sus efectos farmacológicos mediante la activación de los receptores específicos de membrana: CB1 y CB2. Ambos pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G, caracterizados por la presencia de siete dominios transmembrana.

Los receptores CB1 se encuentran distribuidos principalmente en el sistema nervioso central: ganglios de la base, capa molecular del cerebelo y ciertas partes del hipocampo. La activación de este tipo de receptores modula la liberación de numerosos neurotransmisores.

Los receptores CB2 se encuentran distribuidos en: bazo, amígdalas y distintas células del sistema inmune. Este tipo de receptores se vinculan principalmente con los efectos inmunomoduladores de los cannabinoides.

La administración de cannabinoides se realiza por vía oral, nasal, sublingual o tópica dado que pueden ser fumados, inhalados, mezclados con alimentos o infusiones.

## MARCO DE APLICACIÓN

Dada la Ley Provincial N° 13602 sobre preparados a base de cannabis, se deben tener en cuenta determinados criterios para el uso ético y correcto del mismo. Esto se sustenta en el hecho que cannabis aún no cuenta con estudios científicos de investigación a doble ciego, randomizados que confirmen la efectividad y seguridad en muchas de las indicaciones clínicas propuestas, donde todavía se encuentra como materia de estudio y desarrollo.



PROVINCIA DE SANTA FE  
Ministerio de Salud

## Comisión Provincial de Medicamentos

Dentro del marco reglamentario definido por ANMAT (Octubre 2016) se autoriza la importación de aceites con contenido preponderante de cannabidiol para uso en pacientes con epilepsia refractaria.

Las epilepsias refractarias engloban un grupo de síndromes epilépticos muy heterogéneos que requieren del seguimiento y tratamiento en centros de epilepsia especializados que cuenten con los dispositivos de personal capacitado (médicos neurólogos, enfermeras, técnicos) y equipamiento necesarios para el control. El seguimiento de los pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria en algunas oportunidades no están resguardados en estos centros y sus controles podrían no ser los adecuados, elevando el porcentaje de pacientes refractarios a un mayor número de lo esperado, generando un inadecuado seguimiento y tratamiento.

La evaluación de pacientes con epilepsia refractaria en un centro especializado con estudios de electroencefalografía, monitoreo con videoEEG, laboratorios permitirá excluir causas de pseudofarmacorresistencia. Es necesario optimizar el tratamiento médico, ya que existen fármacos antiepilépticos eficaces para determinados tipos de crisis epilépticas que pueden agravar otros. Es condición indispensable el asesorar al paciente sobre factores que puedan dificultar el control de las crisis epilépticas, como el incumplimiento terapéutico, la privación de sueño, enfermedades intercurrentes, alcohol, cambios hormonales o interacciones farmacológicas, entre otras.

### CATEGORÍA

Código ATC: N02BG10.

### INDICACIONES

Epilepsia refractaria en niños y adultos jóvenes, que no han controlado las crisis tras el tratamiento adecuado con fármacos antiepilépticos tolerados, adecuadamente elegidos y pautados (bien en monoterapia o en combinación), entendiéndose como falta de control cuando aparezcan crisis a lo largo de un año o las sufra en un tiempo inferior a tres veces el intervalo entre crisis que mostraba antes de iniciar el tratamiento.

### CONTRAINDICACIONES

- hipersensibilidad a los cannabinoides o a alguno de los excipientes.
- antecedentes personales conocidos o sospechados de esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, antecedentes de trastorno grave de la personalidad u otros trastornos psiquiátricos importantes distintos de la depresión.
- mujeres en período de lactancia, debido a la probabilidad de niveles considerables de cannabinoides en la leche materna y a los posibles efectos adversos en el desarrollo del lactante.
- antecedentes de abuso de drogas del paciente y/o padres y/o tutores.
- insuficiencia cardíaca congestiva

### PRECAUCIONES

No se recomienda el uso en pacientes con alteraciones hepáticas, renales y/o hematológicas.

### EFFECTOS ADVERSOS

En base a la bibliografía disponible, se reportó:

- empeoramiento de las crisis 18%
- somnolencia/fatiga 22%, independientemente de la dosis
- disminución del apetito, diarrea 7%
- hepatotoxicidad



PROVINCIA DE SANTA FE  
Ministerio de Salud

## Comisión Provincial de Medicamentos

- alteraciones de la frecuencia cardíaca

### DOSIS

#### Niños

La dosis pediátrica (niños con peso  $\leq 45$  kg) de inicio será de 2 mg/kg/día de CBD, dividida en 2 dosis. Para niños que son sensibles a las drogas se comenzará con 1 mg/kg/día dividida en 2 dosis. El ajuste de la dosis se efectuará analizando cada caso individualmente según el monitoreo efectuado (cada semana en el primer mes y cada 2 semanas hasta terminar el mismo) para evaluar efectividad y efectos adversos.

Ante la aparición de efectos adversos severos (aumento status epiléptico, somnolencia, pérdida de apetito, diarrea, náuseas persistentes, etc.) se retirará el fármaco y se registrará como fracaso por intolerancia. Si se observa aumento en el número de crisis se retira el fármaco y se registra como fracaso terapéutico.

Si el paciente no responde, se sube la dosis según el siguiente protocolo:

Si el paciente mejora, se mantiene la dosis para maximizar las mejoras en ese nivel. Después de 3-4 semanas de la introducción del fármaco, se aumentará la dosis total diaria gradualmente con incrementos iguales a la dosis de inicio (es decir, 2 mg/kg/día o 1 mg/kg/día) cada semana hasta que el paciente quede libre de crisis, se observe intolerancia o hasta lograr una dosis máxima de 25 mg/kg/día. El rango terapéutico es generalmente entre 2–5 mg/kg/día.

Durante el monitoreo se mantendrán estables las dosis de las drogas antiepilépticas, excepto en casos individuales, como por ejemplo en caso de modificación de niveles séricos asociados a cambios clínicos significativos. Solamente las dosis de clobazam serán reducidas por la posibilidad de efectos adversos.

### BIBLIOGRAFÍA

- Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, Nissenkorn A, Bar Yosef O, Hyman E, Granot D, Dor M, Lerman-Sagie T, Ben-Zeev B. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. The current Israeli experience. *Seizure*. 2016 Feb;35:41-4. Disponible en: <https://theroc.us/images/CBD-enriched%20medical%20cannabis%20for%20intractable%20pediatric%20epilepsy;%20The%20current%20Israeli%20experience.pdf>
- Sánchez-Álvarez JC, Mauri-Llerdab JA, Gil-Nagelc A, Casas-Fernández C, Salas-Puige J, Lahuertaf J, Sancho-Riegerg J. Consenso de las Recomendaciones de Actuación diagnóstica y Terapéutica sobre Epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos en España (Consenso RATE-España). *Grupo de Estudio de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología. Neurología*. 2012;27(8):481–490. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-pdf-S0213485311003999-S300>
- Ley 13602. Provincia de Santa Fe. Incorporación de medicamentos a base de cannabis en formulario terapéutico provincial Ley 9524/84. 30 de noviembre de 2016. Disponible en: <https://www.santafe.gov.ar/normativa/getFile.php?id=1278801&item=151035&cod=655631c48a55d3251f3754afebd5f508>
- Decreto 0820/2017. Poder Ejecutivo de la Provincia de Santa Fe. Aprueba la reglamentación de la ley nº 13602. 20 de abril de 2017. Disponible en: <https://www.santafe.gov.ar/normativa/getFile.php?id=1287719&item=155627&cod=635d3ff6a33acb107390e13ed709f3da>



PROVINCIA DE SANTA FE  
Ministerio de Salud

## Comisión Provincial de Medicamentos

# NORMATIZACIÓN DEL USO MEDICINAL DE CANANBINOIDES

ANMAT, de acuerdo a las conclusiones de la revisión sistemática realizada, solamente autorizará el ingreso al país, por la vía del Acceso de Excepción ([Disposición 10874-E/2017](#)), a las solicitudes destinadas al tratamiento de la epilepsia refractaria de los niños y adultos jóvenes.

## EPILEPSIA REFRACTARIA

Epilepsia refractaria a fármacos antiepilépticos es definida por la Comisión de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) para Estrategias Terapéuticas como “aquella en la cual se ha producido el fracaso a dos ensayos de fármacos antiepilépticos, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis”, es decir, que no presenta crisis epilépticas durante un periodo, como mínimo, triple al mayor intervalo intercrisis pretratamiento o 12 meses, lo que sea mayor.

Para poder definir al paciente como resistente a los fármacos antiepilépticos, se han de valorar los siguientes aspectos, los cuales deben recogerse en su historial clínico:

- Perfil apropiado: Tipo de epilepsia, tipo de crisis epilépticas y perfil del paciente.
- Modo de aplicación: Formulación, dosis, intervalo de dosis y cumplimiento terapéutico. Valorar si se realizó una escalada de dosis con el fin de encontrar una dosis clínicamente efectiva.
- Tiempo de exposición: Seguimiento del paciente durante un periodo mínimo de tiempo para determinar si el fármaco antiepiléptico ha sido útil o no en el control de las crisis epilépticas.
- Eficacia-toxicidad: Registro adecuado de frecuencia de las crisis epilépticas y de los efectos adversos ocurridos durante el ensayo terapéutico.
- Interrupción: Causas de retirada del fármaco antiepiléptico, si se produce.

## EVALUACIÓN DE SOLICITUDES

Para una completa evaluación de la solicitud debe consignarse:

- Número de crisis epilépticas clínicas y/o electroencefalográficas diarias con informe de EEG.
- Registro de VideoEEG de 24 horas (con registro crítico o intracrítico).
- Que no sea candidato a cirugía, estimulador vagal o dieta cetogénica. Con la correspondiente justificación.
- Esquema/s farmacológico/s que ha recibido o recibe, especificando en forma clara la/s droga/s, dosis y duración del tratamiento, ya sea como monoterapia o politerapia. Se considerará esquema farmacológico estable cuando cumpla con los siguientes requisitos: más de 3 meses, a dosis adecuada y con concentraciones plasmáticas en rangos terapéuticos.
- Informe de resonancia magnética nuclear cerebral.
- Valores de laboratorio que descarten enfermedad del metabolismo y no cumpla criterios para déficit de Glut-1.

### Población excluida:

- Pacientes portadores de errores congénitos del metabolismo.
- Pacientes con encefalopatía epiléptica sin etiología demostrada o aclarada.
- Pacientes con enfermedades con afectación neurológica que a criterio del médico tratante, presentasen riesgo de complicaciones del uso de un principio activo cuya seguridad y/o efectos adversos no están aún determinados.



PROVINCIA DE SANTA FE  
Ministerio de Salud

## Comisión Provincial de Medicamentos

### INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

- Evaluación de solicitudes y tratamiento. Disponible en: <https://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/download/236926/1247229/file/Cannabis%20-%20Evaluaci%C3%B3n%20de%20solicitudes%20y%20provisi%C3%B3n.pdf>
- Consentimiento informado. Disponible en: <https://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/download/236925/1247226/file/Consentimiento%20informado%20cannabis.pdf>
- Monitoreo mensual de administración de aceite de cannabis. Primer mes. Disponible en: <https://www.santafe.gob.ar/index.php/web/content/download/236830/1246817/>
- Monitoreo mensual de administración de aceite de cannabis. Planilla de seguimiento. Disponible en: <https://www.santafe.gob.ar/index.php/web/content/download/236831/1246820/>

#### Vía de Excepción

- Epilepsia refractaria en niños y adultos jóvenes, que no han controlado las crisis tras el tratamiento adecuado con fármacos antiepilépticos tolerados, adecuadamente elegidos y pautados (bien en monoterapia o en combinación), entendiéndose como falta de control cuando aparezcan crisis a lo largo de un año o las sufra en un tiempo inferior a tres veces el intervalo entre crisis que mostraba antes de iniciar el tratamiento.
- Para las renovaciones se debe informar frecuencia de crisis y completar el formulario de farmacovigilancia intensiva disponible en el Programa Provincial de Farmacovigilancia (farmacovigilancia\_dbyfcia@santafe.gov.ar).

### BIBLIOGRAFÍA

- Sociedad Española de Neurología. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Guías diagnósticas y Terapéuticas. 2012. Disponible en: <http://www.epilepsiasen.net/wp-content/uploads/GUIA%20OFICIAL%20SEN%20EPILEPSIA.pdf>
- NICE National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. 11 January 2012. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-pdf-35109515407813>
- International League Against Epilepsy. Epilepsy 2015. From Channels to Commissioning. A Practical Guide to Epilepsy. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/345227255/Epilepsy-2015-A-Practical-Guide-pdf>
- ANMAT. Programa evaluación de tecnología sanitaria. Informe ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria. Cannabinoides y epilepsia. 21/06/17. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/ets/Cannabinoides\\_y\\_epilepsia.pdf](http://www.anmat.gov.ar/ets/Cannabinoides_y_epilepsia.pdf)
- Devinsky O, Cross H, Laux L, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-resistant seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med. 2017; 376 (21): 2011-20. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1611618>