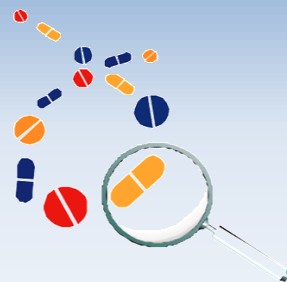


# Boletín informativo CENADIM



ISSN 1990-6528

Año 13, Edición 46, Diciembre 2018

## En esta edición: pág.

- Editorial 1
- Aceite de cannabis: potenciales efectos adversos 2
- CENADIM *Responde* 7

## EDITORIAL

La planta de cannabis (*Cannabis sativa*) contiene cientos de sustancias químicas activas, incluyendo los fitocannabinoides cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (THC). En aquellos países donde el uso del cannabis medicinal es legal, el aceite de cannabis es un producto muy utilizado ya que en general su preparación es relativamente simple y no requiere instrumentos especiales, además su uso es bastante práctico y discreto.

En la presente edición del Boletín Informativo CENADIM se hace una breve revisión sobre la seguridad del aceite de cannabis, un extracto resinoso concentrado obtenido de las flores u hojas de cannabis (*Cannabis sativa* o *Cannabis indica*) por extracción con disolventes como el aceite de oliva (extra virgen), aceite de girasol u otros.

El aceite de cannabis pueden contener varias concentraciones de CBD, THC y cannabinoides menores, dependiendo de la variedad de cannabis utilizada y del procedimiento de extracción. Estudios realizados en grupos pequeños de participantes han reportado efectos adversos asociados al uso del aceite de cannabis.

En la sección CENADIM *Responde* se describe la respuesta a una consulta sobre el uso de teriparatida (Forteo®), una forma recombinante de la hormona paratiroidea, en adultos mayores con artrosis.

Comité editorial



Imagen tomada de: Blog.hola.com. Farmacia Meritxell. [fecha de acceso: diciembre 2018]. Disponible en: <https://blog.hola.com/farmaciameritxell/2018/03/aceite-de-canamo-aceite-de-cannabis.html>

# Aceite de cannabis: potenciales efectos adversos

## Introducción

El cannabis o marihuana (*Cannabis sativa*) es una planta que contiene cientos de sustancias químicas activas incluyendo numerosos fitocannabinoides, entre los que resaltan: el  $\Delta$ -9-tetrahidrocannabinol (THC), por su efecto psicoactivo, y el cannabidiol (CBD) por su actividad antiemética, anticonvulsivante, neuroprotectora y antiinflamatoria. Los fitocannabinoides y los cannabinoides sintéticos actúan sobre el sistema nervioso central y el sistema inmune gracias a la mediación del sistema endocannabinoide, el mismo que está involucrado en diversos procesos fisiológicos y fisiopatológicos, de modo que puedan influenciar en la evolución de la enfermedad.<sup>1</sup> Aparentemente el CBD activa la señalización del sistema endocannabinoide y no endocannabinoide pero no activa los receptores CB1 ni CB2 por lo que no tendría efecto psicotrópico.<sup>2</sup>

En el 2017, el Congreso de la República del Perú aprobó la Ley N° 30681 "Ley que regula el uso medicinal y terapéutico del cannabis y sus derivados"<sup>3</sup>. Posteriormente, en mayo del 2018 se dispuso la publicación del proyecto del reglamento<sup>4</sup> correspondiente para consulta pública, el mismo que se encuentra en proceso de revisión.

## Derivados de cannabis medicinal

En mercado internacional existen diversos productos que contienen cannabinoides o sus derivados, tanto de origen natural o sintético, cuya eficacia y seguridad ha sido demostrada en el tratamiento de problemas clínicos específicos y han sido aprobados por agencias reguladoras de medicamentos como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, de sus siglas en inglés) de los Estados Unidos de América, entre otras. La fabricación de estos cannabinoides farmacéuticos están sujetos a estándares de calidad<sup>5</sup>. Dentro de los productos que contienen cannabinoides de origen sintético tenemos: 1) nabilona (Cesamet®), un análogo de THC, y 2) dronabinol (Marinol®), un THC sintético, ambos indicados para el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia en pacientes con cáncer que no responden al tratamiento estándar. El dronabinol también fue aprobado para el tratamiento de la anorexia asociada a la pérdida de peso en pacientes con SIDA. En los derivados obtenidos a partir de la planta de Cannabis tenemos: 1) Nabiximols (Sativex®),

un extracto de *Cannabis sativa* que contiene THC/CBD en proporción 1:1 en forma de solución para pulverización bucal (spray sublingual), que está aprobado en Canadá, Australia, Nueva Zelanda y en varios países europeos y latinoamericanos, pero no por la FDA<sup>5,6</sup>; 2) Cannabidiol (Epidiolex®), una solución oral que contiene CBD purificado. Es el primer derivado natural de cannabinoide aprobado por la FDA para las convulsiones asociadas con los síndromes de Lennox-Gastaut y de Dravet<sup>7</sup>.

El acceso a estos medicamentos aún es limitado, incluso en aquellos países donde el uso del cannabis medicinal es legal, principalmente por razones económicas (por su alto costo) y clínicas (por la falta de estudios que prueben su eficacia y seguridad en múltiples condiciones clínicas)<sup>8</sup>.

Con la reciente expansión del uso legal del cannabis medicinal, se ha incrementado la variedad de productos de cannabis medicinal obtenidos por métodos de extracción y/o formas de administración diferentes de las utilizadas en los estudios preclínicos<sup>9</sup>, incluyendo formulaciones galénicas o magistrales. Entre las más comunes están los extractos concentrados de la planta de cannabis, principalmente en aceite de oliva o en etanol<sup>10,11,12</sup>, que debido a su aspecto pegajoso y viscoso se conocen como aceite de cannabis<sup>9</sup>.

## Extractos de cannabis

Dentro de los extractos derivados de la planta de cannabis, generalmente de inflorescencias secas y curadas (cabezas de floración más tricomas que contienen resina) encontramos a las tinturas de cannabis, los aceites, los extractos acuosos y los nabiximols. La clasificación de cada producto (es decir tintura, aceite o extracto acuoso) lo determina el proceso de extracción. Como los cannabinoides son prácticamente insolubles en agua, generalmente se extraen con alcohol o grasas<sup>6</sup>.

**Tinturas de cannabis:** son extractos de cannabis cuya extracción típicamente se realiza con etanol como disolvente, aunque también se puede usar vinagre y glicerina. El uso de concentraciones más altas de etanol aumenta la eficiencia del proceso de extracción. Estas preparaciones a base de alcohol generalmente se administran por vía sublingual o se usan para infundir a alimentos o bebidas (es decir, administración oral). En

general, el uso de tinturas no está muy difundido y la evidencia que respalda su uso terapéutico es limitada<sup>6</sup>.

**Extractos acuosos de cannabis:** son extractos donde se utiliza agua para extraer cannabinoides de la planta de cannabis. Se utilizan frecuentemente como una bebida similar al té<sup>6</sup>.

**Aceite de cannabis:** el aceite de cannabis es un extracto resinoso concentrado obtenido por extracción con disolventes de las flores u hojas de cannabis (*Cannabis sativa* o *Cannabis indica*)<sup>9</sup>. Son extractos que derivan típicamente del uso de un disolvente hidrocarburo (por ejemplo: butano, propano), aunque también se puede utilizar otros disolventes o procesos (por ejemplo: CO<sub>2</sub>, extracción con agua helada)<sup>6</sup>. Los disolventes para la extracción pueden variar desde disolventes orgánicos relativamente inocuos a otros más dañinos (éter de petróleo, nafta) o incluso fluidos supercríticos (butano, CO<sub>2</sub>)<sup>13</sup>. Otras fuentes refieren que los aceites se obtienen mediante la dilución de los extractos en aceites comestibles<sup>8,13</sup>.

Se han documentado algunos métodos para la preparación de aceites de cannabis, por ejemplo:

- ❖ **Aceite de Simpson o "Phoenix Tears":** Rick Simpson es un paciente canadiense que afirma haber curado su cáncer de piel a través de la aplicación tópica de aceite de cannabis, obtenido por un método de extracción por solvente (nafta o éter de petróleo)<sup>6,9</sup>. Sin embargo, sus afirmaciones son evidencia anecdótica y su generalización a todas las formas de cáncer es bastante imprudente. Además, lo más preocupante es que el proceso requiere nafta ligera como disolvente. La nafta ligera es excelente para extraer cannabinoides pero es difícil de eliminar del extracto final<sup>6</sup>.
- ❖ **Aceite de semilla de cáñamo:** según el artículo 28 de la Convención de 1961 no es aceite de cannabis<sup>6</sup>, aunque muchas tiendas *online* de países donde el uso de cáñamo está regulado ofrecen suplementos alimenticios que contienen aceite de CBD obtenido del cáñamo.
- ❖ **Aceite esencial de cannabis:** se obtiene por destilación al vapor de las flores y hojas de la planta de cannabis. Los aceites esenciales incluyen aceites volátiles y aceites etéreos y se designan como no fijos, es decir que pueden evaporarse rápidamente<sup>6</sup>.
- ❖ **Aceite de cannabis medicinal:** la extracción de *Cannabis sativa* con aceite de oliva (extra virgen), aceite de girasol o aceite de sésamo es una práctica común utilizada en la farmacia para la preparación de extractos medicinales (o preparaciones galénicas)<sup>6,9</sup>. Una metodología muy utilizada es calentar la inflorescencia seca suspendida en aceite de oliva grado farmacéutico (1g en 10ml) en un baño de agua a 98°C durante 2 horas<sup>6</sup> para la descarboxilación de

los ácidos cannabinoides, y luego un proceso de filtración<sup>11</sup>. El aceite de oliva es un disolvente lipofílico muy eficiente en la extracción de los cannabinoides y demás componentes de la inflorescencia del cannabis (terpenos y flavonoides)<sup>6</sup>.

En general, los métodos de preparación de los aceites de cannabis son relativamente simples y no requieren instrumentos especiales<sup>9</sup>, sin embargo, no hay un protocolo estandarizado y se pueden realizar variaciones, lo que lleva a diferencias en las eficiencias de extracción y descarboxilación y, por tanto, a formulaciones con una alta variabilidad en las concentraciones de cannabinoides entre los diferentes lotes de preparados<sup>11</sup>.



Imagen tomada de: Tucuman a las 7. Argentina. Disponible en: <https://www.tucumanalas7.com.ar/> [fecha de acceso: diciembre 2018]

## Uso medicinal del aceite de cannabis

El aceite de cannabis se puede administrar por vía sublingual, oral, inhalación, transdérmica (tópica) y rectal (en supositorios)<sup>6,14</sup>. El aceite de alta calidad tiene un alto porcentaje de componentes activos (cannabinoides) y al igual que otros extractos de plantas, los componentes dependen de las especies de cannabis utilizada, la calidad del material vegetal crudo y del proceso de extracción<sup>14</sup>. Así, los aceites de cannabis pueden contener varias concentraciones de CBD, THC y cannabinoides menores<sup>13</sup> e incluso algunos son enriquecidos con un determinado cannabinoide<sup>6</sup>.

Los extractos y aceites de cannabis ricos en CBD son los que se utilizan con más frecuencia, especialmente en el tratamiento de las epilepsias infantiles graves. Se prefiere estos preparados por no presentar efecto psicoactivo. Estudios abiertos y retrospectivos reportan que los extractos ricos en CBD, y posiblemente los ricos en THC en dosis relativamente más bajas (<0.5 mg/kg/día), administrados por vía sublingual u oral, reducen la carga de convulsiones y mejoran la cognición, la función psicomotora y el sueño en pacientes con epilepsia intratable<sup>6</sup>.

Sin embargo, la gran mayoría de productos disponibles (principalmente ofertados a través de Internet y que declaran estar libres de THC) contienen una mezcla de CBD/THC o contienen trazas de THC u otros contaminantes<sup>15</sup>. Un estudio holandés analizó 46 muestras de aceite de cannabis que se recolectaron directamente de los pacientes (29 hechas en casa y 17 compradas en tiendas web) para determinar el contenido de cannabinoides. En muchos casos el contenido de cannabinoides (CBD o THC) analizado difirió fuertemente de lo declarado en la etiqueta, mientras que en 7 muestras no se encontraron cannabinoides. Varios estudios realizados sobre aceites de CBD y otros productos de cannabis han llegado a conclusiones similares sobre la información incorrecta de la etiqueta y la presencia de contaminantes<sup>13</sup>.

## Efectos adversos reportados con el uso medicinal del aceite de cannabis

Si bien los ensayos clínicos de CBD puro nos han dado un entendimiento de la eficacia, dosis y efectos adversos del CBD, hay poca información sobre la dosificación y la seguridad de los productos que contienen THC. Además, los productos varían significativamente en sus formulaciones (pureza y estabilidad del componente)<sup>16</sup>.

McCoy y col. examinaron la dosis y tolerabilidad de un extracto de cannabis rico en CBD (contiene 100 mg/ml de CBD y 2 mg/ml de THC, es decir en proporción 50:1) como terapia complementaria durante 20 semanas en 20 niños con síndrome de Dravet. La dosis diaria promedio fue de 13.3mg/kg/día para CBD y 0.27 mg/kg/día para THC. El extracto rico en CBD fue seguro y bien tolerado y los efectos secundarios principales fueron: somnolencia/fatiga (89.5%), anorexia (52.6%) y diarrea (31.6%). La somnolencia y la fatiga probablemente surjan debido a que el CBD aumenta las concentraciones sanguíneas de los anticonvulsivantes administrados concomitantemente, siendo la mayoría de las veces el clobazam. Los extractos de cannabis se asociaron con una reducción de la frecuencia de las convulsiones, la actividad pico del EEG y una mejor calidad de vida en general<sup>6,16</sup>. También se observaron anomalías en las transaminasas y plaquetas hepáticas con la terapia concomitante con ácido valproico. La dosis varió de 2 a 16 mg/kg/día de CBD y de 0,04 a 0,32 mg/kg día de THC. En general el extracto de cannabis rico en CBD fue seguro y bien tolerado por los pacientes<sup>16</sup>.

La revisión sistemática de Kafil y col.<sup>17</sup>, donde se evaluó la eficacia y seguridad de cannabis para inducir y mantener la remisión de la enfermedad de Crohn (EC), refiere a dos estudios donde se evaluó la efectividad y seguridad del aceite de cannabis versus placebo. En uno de los estudios se utilizó aceite con 5% de CBD y no se

encontró diferencia estadística entre las reacciones adversas luego de 8 semanas de tratamiento; en el otro estudio se utilizó aceite con 15% de CBD y 4% de THC y no se reportaron efectos adversos. Estos estudios realizados con el aceite de cannabis en la EC fueron pequeños (22 y 50 pacientes, respectivamente) y tuvieron algunos problemas de calidad metodológicos, mostrando resultados inciertos; por lo que se requieren estudios adicionales con un mayor número de participantes para evaluar los posibles beneficios y daños del aceite de cannabis en la EC.

Hausman-Kedem y col.<sup>18</sup> evaluaron la eficacia del aceite de cannabis enriquecido con CBD (CBD/THC en proporción 20:1) en 56 participantes (edad 1-20 años) con epilepsia refractaria que tomaron concomitantemente hasta cuatro antiepilépticos durante el período de estudio. Los participantes fueron tratados durante al menos 3 meses (media de seguimiento de 18 meses). La dosis media de CBD fue de 11 mg/kg/día. Se reportaron que el 46% de los pacientes presentaron reacciones adversas: somnolencia, agresividad, pérdida del apetito, vómitos, irritabilidad, aumento de peso, psicosis, depresión, pérdida de memoria, trastorno del movimiento, reducción de la ingesta de agua, diarrea y exacerbación de convulsiones. La somnolencia fue la reacción adversa más frecuente y el principal motivo de interrupción del tratamiento en los pacientes que abandonaron el estudio.

En un ensayo clínico piloto abierto se incluyeron 11 ancianos hospitalizados con diagnóstico de Alzheimer acompañado de síntomas psicológicos y conductuales de demencia, a cuyo régimen de medicamentos (principalmente antipsicóticos) se adicionó aceite de cannabis (THC 2.5 mg, CBD 0.05%). Después de cuatro semanas de seguimiento, tres pacientes presentaron eventos adversos y solo uno se relacionó al consumo de cannabis medicinal (estado de confusión), el mismo que remitió con la reducción de dosis<sup>19</sup>.

Un estudio israelí multicéntrico, retrospectivo, describe el efecto del aceite de cannabis enriquecido con CBD en una cohorte de 74 niños (edades 1-18 años) con epilepsia refractaria resistente a más de 7 fármacos antiepilépticos. Los pacientes fueron tratados durante al menos 3 meses (media 6 meses) con una fórmula que contenía CBD/THC en proporción 20:1 disuelto en aceite de oliva. La dosis de CBD osciló entre 1-20mg/kg/día y el THC con un límite máximo de 0.5 mg/kg/día. Las reacciones adversas reportadas fueron agravamiento de las convulsiones (18%), somnolencia/fatiga (22%) y problemas gastrointestinales e irritabilidad (7%), que llevaron a la retirada del consumo de cannabis en cinco pacientes<sup>20</sup>.

Los efectos adversos del aceite de cannabis también se describen en reportes de casos:

- Un adulto de 54 años desarrolló insuficiencia respiratoria aguda después de inhalar aceite de cannabis vaporizado. Se sostiene que el aceite de cannabis fue la causa de la insuficiencia respiratoria dada la relación temporal entre la inhalación y el inicio de los síntomas, su rápida mejoría sin mayor exposición y el hecho de que no se identificó ninguna otra causa plausible. El paciente informó que utilizó "aceite de cannabis puro" que contenía 32-40% de THC extraído con CO<sub>2</sub> sin aditivos<sup>21</sup>.
- Otro caso fue el de una mujer de 52 años que consumió aceite de cannabis por algunos meses (hasta 190 mg/día) como tratamiento autoindicado para el dolor oncológico, y desarrolló manía con características psicóticas inducida por cannabis. No se estudió la composición del aceite de cannabis empleado<sup>22</sup>.

## Referencias bibliográficas

1. Beauchet O. Medical cannabis use in older patients: Update on medical knowledge. *Maturitas*. 2018 [fecha de acceso diciembre 2018]; 118:56-59. Disponible en: [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(18\)30686-8/fulltext](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(18)30686-8/fulltext)
2. Natural Medicines. Marijuana. ©2018 Therapeutic Research Center [fecha de acceso diciembre 2018]. Disponible en: <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com> [requiere suscripción].
3. Perú. Ministerio de Salud. Ley N° 30681, que regula el uso medicinal y terapéutico del cannabis y sus derivados. Noviembre 2017. [fecha de acceso diciembre 2018]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/ley-que-regula-el-uso-medicinal-y-terapeutico-del-cannabis-y-ley-n-30681-1587374-1/>
4. Perú. Ministerio de Salud. RM 435-2018/MINSA. Proyecto de Reglamento de Ley N° 30681, que regula el uso medicinal y terapéutico del cannabis y sus derivados. Mayo 2018. [fecha de acceso diciembre 2018]. Disponible en: [ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2018/Resolucion\\_Ministerial\\_N\\_435-2018-MINSA.PDF](ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2018/Resolucion_Ministerial_N_435-2018-MINSA.PDF)
5. Instituto Nacional de Salud (INS). Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP). Actualización de la Revisión y Síntesis de la Evidencia sobre Regulación del Uso Médico de Cannabis. Serie Informe de Revisiones N° 01-2017. Lima, abril 2017. [fecha de acceso diciembre 2018]. Disponible en: <https://web.ins.gob.pe/>
6. World Health Organization. WHO Expert Committee on Drug Dependence. Critical Review. Extracts and tinctures of cannabis. ©2018. [fecha de acceso 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Extracts-and-tinctures.pdf>
7. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves first drug comprised of an active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy. Junio 2018 [fecha de acceso diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/press-announcements/ucm611046.htm>
8. Sánchez C. Vías de administración y productos cannábicos con fines terapéuticos. En: Fundación

Los estudios con aceite de cannabis disponibles hasta el momento se realizaron en grupos pequeños de participantes, donde posiblemente se han identificado a los efectos adversos más frecuentes, lo que limita determinar la seguridad y sobre todo extrapolar sus resultados. Se requieren estudios adicionales que evalúen la toxicología de los extractos de cannabis, tinturas, aceites y preparaciones acuosas; así como también investigaciones que permitan examinar si otros componentes de la planta que se encuentran en los extractos de cannabis modulan los efectos toxicológicos del THC, o si los extractos tienen una toxicidad única<sup>6</sup>

El abuso de los aceites de cannabis es una de las preocupaciones crecientes, dado que la toxicidad de los cannabinoides depende de la dosis. La exposición aguda a dosis más altas de THC puede aumentar la probabilidad de taquicardia, hipotensión ortostática, desmayos y reacciones psicóticas inducidas por fármacos<sup>6</sup>.

De otro lado, los diversos métodos para la elaboración de los aceites de cannabis, la no existencia de un protocolo de preparación estandarizado que asegure la calidad de los preparados<sup>11,12</sup>, la pobre caracterización de la composición cuali-cuantitativa de los productos finales<sup>23</sup>, particularmente considerando que las variaciones en la temperatura y en el tiempo de extracción pueden impactar en la concentración final de los cannabinoides<sup>12,23</sup>, llevan a que el uso de estos preparados generen una real preocupación en el ámbito sanitario, principalmente por los potenciales riesgos desconocidos a largo plazo, en especial en grupos vulnerables como los niños, ancianos y enfermos crónicos o terminales, y mucho más aún si no se tiene un control regulatorio adecuado.

- CANNA. Investigación científica y análisis de Cannabis. [fecha de acceso diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.fundacion-canna.es/vias-de-administracion-y-productos-cannabicos-con-fines-terapeuticos>
9. Romano L, Hazekamp A. Aceite de cannabis: evaluación química de un nuevo medicamento derivado del cannabis. *Cannabinoids*. 2013 [fecha de acceso diciembre 2018];1(1):1-12. Disponible en: [https://www.cannabis-med.org/data/pdf/es\\_2013\\_01\\_1.pdf](https://www.cannabis-med.org/data/pdf/es_2013_01_1.pdf)
  10. Pellesi L, Licata M, Verri P, Vandelli D, Palazzoli F, Marchesi F, y col. Pharmacokinetics and tolerability of oral cannabis preparations in patients with medication overuse headache (MOH)—a pilot study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Nov [fecha de acceso diciembre 2018];74(11):1427-36. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-018-2516-3>
  11. Deidda R, Avohou HT, Baronti R, Davolio PL, Pasquini B, Del Bubba M, y col. Analytical quality by design: Development and control strategy for a LC method to evaluate the cannabinoids content in cannabis olive oil extracts. *J Pharm Biomed Anal*. 2019 Jan 21 [fecha de acceso diciembre 2018];166:326-35. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708518327468?via%3Dihub>
  12. Carcieri C, Tomasello C, Simiele M, De Nicolò A, Avataneo V, Canzoneri L, y col. Cannabinoids concentration variability in cannabis olive oil galenic preparations. *J Pharm Pharmacol*. 2018 Jan [fecha de acceso diciembre 2018];70(1):143-49. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jph.12845>
  13. Hazekamp A. The Trouble with CBD Oil. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2018 [fecha de acceso diciembre 2018]; 1:65–72. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/489287>
  14. Martini N. Potion of Poison? Cannabis oil. *J Prim Health Care*. Jun 2016 [fecha de acceso diciembre 2018]; 8(2):182-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1071/HC15908>
  15. U.K. The National Pharmacy Association (NPA). Cannabis oil and cannabidiol-containing products: pharmacy sales. [actualizado agosto 2018; [fecha de acceso diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.npa.co.uk/wp-content/uploads/2018/03/Cannabis-oil-and-CBD-containing-products-pharmacy-sales-August-2018.pdf>
  16. McCoy B, Wang L, Zak M, Al-Mehmadi S, Kabir N, Alhadid K, y col. A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in dravet syndrome. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2018 [fecha de acceso diciembre 2018]; 5(9):1077-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC614444/pdf/ACN3-5-1077.pdf>
  17. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Noviembre 2018 [fecha de acceso diciembre 2018], Issue 11. Art. N°: CD012853. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012853.pub2/full>
  18. Hausman-Kedem M, Menascu A, Kramer U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study. *Brain Dev*. Agosto 2018 [fecha de acceso diciembre 2018]. Disponible en [https://www.brainanddevelopment.com/article/S0387-7604\(18\)30112-8/pdf](https://www.brainanddevelopment.com/article/S0387-7604(18)30112-8/pdf)
  19. Shelef A, Barak Y, Berger U, Paleacu D, Tadger S, Plopsky I, y col. Safety and Efficacy of Medical Cannabis Oil for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: An-Open Label, Add-On, Pilot Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016 [fecha de acceso diciembre 2018]; 51(1), 15-19. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad150915>
  20. Tzadok MI, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, y col. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. The current Israeli experience. *Seizure*. 2016 [fecha de acceso diciembre 2018]; 35:41–44. Disponible en: [https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311\(16\)00005-4/pdf](https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311(16)00005-4/pdf)
  21. He T, Oks M, Esposito M, Steinberg H, Makaryus M. "Tree-in-Bloom": Severe Acute Lung Injury Induced by Vaping Cannabis Oil. *Ann Am Thorac Soc*. Marzo 2017 [fecha de acceso diciembre 2018]; 14(3):468-470. Disponible en: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201612-974LE>
  22. Parrish R, Lokko H, Yuppa D, Braun I, Meyer F. Psychiatric Complications of Cannabis Oil Use in Cancer Patients: Whose Responsibility Is It To Manage? *Journal of Palliative Medicine*. Mayo 2017. [fecha de acceso diciembre 2018]; 20(5), 448-448. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jpm.2017.0017>
  23. Bettiol A, Lombardi N, Crescioli G, Maggini V, Gallo E, Mugelli A, y col. Galenic Preparations of Therapeutic Cannabis sativa Differ in Cannabinoids Concentration: A Quantitative Analysis of Variability and Possible Clinical Implications. *Front Pharmacol*. 2019 [fecha de acceso enero 2019]; 9:1543. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6344428/pdf/fphar-09-01543.pdf>



En esta sección se presenta preguntas clínicas y respuestas tomadas del formulario de consultas del CENADIM. La información está diseñada para apoyar a los profesionales de la salud y promover el uso racional de los medicamentos, y no debe, en ningún caso, utilizarse como base para el diagnóstico o tratamiento de elección, y de ninguna manera pretende sustituir la atención médica profesional.



## Uso de teriparatida (Forteo®) en adultos mayores con artrosis

La teriparatida (PTH 1-34) es una forma recombinante de la hormona paratiroidea, que consiste en los aminoácidos 1-34. Está disponible en varios países del mundo desde 2002 para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con alto riesgo de fractura y, posteriormente, para el tratamiento de la osteoporosis en los hombres<sup>1</sup>.

Los fármacos que activan el receptor de PTH 1 (PTH1R), como teriparatida, son agentes eficaces para la osteoporosis porque aumentan la densidad mineral ósea (DMO) y reducen el riesgo de fractura. Sin embargo, dado su costo, la vía de administración subcutánea, los problemas de seguridad a largo plazo y la disponibilidad de otros agentes, los análogos de PTH y PTHrP (*parathyroid hormone-related protein*) generalmente no se usan como un medicamento de primera línea para el tratamiento o la prevención de la osteoporosis<sup>1</sup>.

Los posibles candidatos para la terapia analógica PTH/PTHrP incluyen mujeres posmenopáusicas u hombres que<sup>1</sup>:

- Tiene osteoporosis grave y tiene un alto riesgo de fractura (puntuación T de -3,5 o inferior incluso en ausencia de fracturas; puntuación T de -2,5 o inferior más una fractura por fragilidad)
- Tener osteoporosis y no poder tolerar los bifosfonatos o que tengan contraindicaciones relativas a los bifosfonatos orales (acalasia, esclerodermia esofágica, estenosis esofágicas)
- Falla a otras terapias de osteoporosis (fractura y/o pérdida de la DMO a pesar del cumplimiento de la terapia)
- También se puede usar para hombres y mujeres seleccionados con osteoporosis inducida por glucocorticoides<sup>1</sup>.

No se han detectado diferencias en la farmacocinética de teriparatida con la edad en el rango de 31 a 85 años, por lo que no se requiere ajuste de la dosis basado en la edad<sup>2</sup>. Sin embargo, aunque en los estudios no se

observaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre jóvenes y adultos mayores, no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores<sup>3</sup>.

Respecto al uso de teriparatida en pacientes con historia de artrosis, en una revisión se hace mención que la teriparatida tiene beneficios en el tratamiento de la artrosis, aumentando el grosor del hueso y el cartílago y reparando el daño del cartílago; sin embargo, también se han reportado algunos casos en donde la PTH 1-34 indujo una degeneración osteoartítica temprana al aumentar excesivamente la DMO, causando la calcificación del cartílago que resultó en la degeneración del mismo<sup>4</sup>.

Finalmente, es importante mencionar que el uso de teriparatida en la artrosis no ha sido autorizado por las agencias reguladoras de medicamentos, es decir se trata de un uso "off-label".

## Referencias bibliográficas:

1. Rose CJ. Parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein analogs for osteoporosis. En: UpToDate. Wolters Kluwer Health [versión electrónica]. 1978-2018. [fecha de acceso diciembre de 2018]. Acceso bajo suscripción. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/search>
2. Teriparatide. IBM Micromedex® DRUGDEX® [versión electrónica]. IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [fecha de acceso diciembre de 2018] Acceso bajo suscripción. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/>
3. FDA. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. FORTEO (teriparatide [rDNA origin] injection) for subcutaneous use. [fecha de acceso diciembre de 2018] Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/021318s036lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021318s036lbl.pdf)
4. Ng PY, Ong AJ, Gale LS, Dass CR. Treatment of bone disorders with parathyroid hormone: success and pitfalls. Pharmazie. 2016 Aug 1;71(8):427-433. [fecha de acceso diciembre de 2018]. Disponible en: <https://doi.org/10.1691/ph.2016.6008>



# Noticias

Noticias publicadas octubre - diciembre 2018 a través de la página web del CENADIM:

- ▶ Aumento de la mortalidad por todas las causas, eventos tromboembólicos y hemorrágicos con rivaroxaban, después de reemplazo de la válvula aórtica transcatheter
- ▶ 10 principales riesgos de la tecnología sanitaria para el 2019
- ▶ Listado Nacional de Productos Farmacéuticos Vitales
- ▶ EMA: Guía de evaluación del riesgo medioambiental por medicamentos
- ▶ Riesgo de accidente cerebrovascular y disección arterial con Lemtrada (alemtuzumab)
- ▶ Recomendaciones sobre el uso de acetato de ciproterona (50 y 100 mg) para controlar el riesgo de meningioma
- ▶ FDA advierte que la esclerosis múltiple puede empeorar gravemente después de suspender el medicamento Gilenya (fingolimod)
- ▶ Ingredientes farmacéuticos activos no declarados en suplementos dietéticos de venta libre
- ▶ Interacción entre los productos que contienen ritonavir y levotiroxina, que conduce a niveles reducidos de tiroxina
- ▶ El uso continuo y prolongado de hidroclorotiazida podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico

## Ver más NOTICIAS

<http://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/noticias>

## Boletín informativo CENADIM

### Comité Editorial

Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos - CENADIM

### Responsable del CENADIM

Roselly Robles Hilario

### Coordinador

Karina Gutiérrez García

### Apoyo administrativo

Mary Valle Segovia  
Rosmeri Mori Cueva

### Correo electrónico

[cenadim@minsa.gob.pe](mailto:cenadim@minsa.gob.pe)

### Página web

<http://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/>

### Teléfono

631-4300 Anexo 6708

### Dirección

Dirección General de Medicamentos,  
Insumos y Drogas - DIGEMID  
Av. Parque de las Leyendas N° 240  
San Miguel, Lima - Perú



## RED CIMLAC

Red de Centros de  
Información de Medicamentos de  
Latinoamérica y el Caribe  
DURG La • OPS/OMS

\* La REDCIMLAC no se responsabiliza por el contenido de esta publicación

El Boletín Informativo CENADIM es una publicación trimestral de difusión libre en formato electrónico, elaborado por el Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM) y destinado a los profesionales de la salud con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos, cuyo contenido no representa la posición de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud del Perú.