

CBD para el tratamiento de dolor crónico en pacientes trasplantados renales en Uruguay

*Leticia Cuñetti Delmonte
Trasplante Renal, Instituto de Nefrología y Urología
Uruguay*

Resumen: El trasplante renal es el mejor tratamiento de sustitución de la función renal para el paciente con enfermedad crónica terminal. El dolor crónico es un grave problema terapéutico en pacientes trasplantados renales fundamentalmente por la nefrotoxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Ha sido probado que el uso de medicamentos con base en cannabinoides mejora el control del dolor. En el 2013 se aprueba la ley que regula el uso medicinal de los derivados del Cannabis en Uruguay. En el 2015 cada vez eran más los pacientes que solicitaban usar derivados del Cannabis para mitigar el dolor crónico. Evaluamos y comunicamos el uso de CBD en 7 pacientes trasplantados donde se plantean como objetivos evaluar potenciales interacciones farmacocinéticas del CBD con los inhibidores de la calcineurina, ciclosporina y tacrolimus; y el evaluar su efecto en el control del dolor y en la percepción de la limitación funcional vinculada al dolor. Para se realizó un estricto seguimiento clínico y con exámenes paraclínicos de todos los pacientes que solicitaron usar CBD para el control de su dolor.

El CBD fue bien tolerado, no se encontraron RAM severas y se logró una mejoría en el control del dolor. Aunque se requiere un seguimiento más prolongado con más pacientes para concluir acerca de las interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre el CBD y los inhibidores de la calcineurina, se considera que estos datos son suficientes para recomendar un seguimiento semanal durante el primer mes y un seguimiento posterior quincenal o mensual según cada caso. Desde ese momento hasta ahora se han tratado 21 pacientes con CBD de los cuales sólo 10 mantienen el tratamiento por problemas de accesibilidad. A 5 años de aprobada la ley aún no hay adecuado acceso a medicamentos con base en cannabinoides. Los medicamentos de calidad farmacéutica disponibles son muy caros y la mayoría resuelve este problema acudiendo a un mercado paralelo en donde acceden a productos no controlados de bajo costo. La demora en generar adecuados medicamentos y en facilitar su acceso ha determinado un problema de Salud Pública con un mercado paralelo no controlado en donde la prescripción es realizada por personas no idóneas.

Palabras Clave: Trasplante renal, dolor crónico, cannabidiol.

INTRODUCCIÓN

El dolor crónico es un grave problema terapéutico en pacientes trasplantados renales fundamentalmente por la nefrotoxicidad de los AINE. Ha sido probado que el uso de medicamentos con base en cannabinoides mejora el control del dolor crónico. En Uruguay se aprueba en 2013 la Ley que regula entre otros usos, el uso medicinal de los derivados del Cannabis. Desde entonces cada vez hay más demanda de parte de la población de usar este grupo de medicamentos para el tratamiento de varias dolencias. Un porcentaje nada despreciable de los pacientes trasplantados sufren dolor crónico. Al principio el equipo del Centro de Trasplante

Renal del INU decidió explicar que no se podía asociar estos medicamentos por las potenciales interacciones con los inmunosupresores. Posteriormente se decidió valorar estas posibles interacciones realizando un seguimiento estricto con determinaciones plasmáticas de los inmunosupresores para ajustar el tratamiento.

En Uruguay en el 2015 aún no había disponibilidad de medicamentos de calidad farmacéutica. Se evaluó el tratamiento con una solución de CBD con controles de calidad adecuados que aseguraban su idoneidad para el uso en humanos. La solución disponible mediante importación autorizada por el Ministerio de Salud Pública era del laboratorio Stanley Brothers denominada Charlotte's web® que contiene una solución de extracto de Cannabis Sativa con un ratio de 30 a 1 de CBD con respecto al THC. A pesar de que la evidencia de los estudios clínicos que evalúan eficacia y seguridad en el tratamiento del dolor fueron realizados con soluciones de CBD y THC con ratios 1:1; cada vez hay más experiencia en el uso de CBD para el tratamiento del dolor y cada vez se conoce más acerca de su mecanismo de acción.

1. DISERTACIÓN

El trasplante renal (TR) es el método de elección para la sustitución de la función renal de los pacientes con enfermedad renal crónica extrema (*Neovius M, 2014*) Varios estudios han demostrado que los pacientes que reciben un TR tienen mejor supervivencia que los que continúan en diálisis (*Neovius M, 2014; Wolfe RA, 1999*). Un problema frecuente en esta población es el dolor crónico, principalmente vinculado a su enfermedad de base o a otras enfermedades intercurrentes (*Senzolo M, 2008*). El dolor crónico es una entidad que determina un grave problema de salud al paciente dado que, a pesar de los varios grupos de medicamentos utilizados en su tratamiento, la efectividad en lograr un adecuado nivel de analgesia es baja. A esto se le suma que en los pacientes trasplantados se debe limitar el uso de los AINE por su nefrotoxicidad (*Curiel RV, 2013; Perazella MA, 2003*).

Se ha evidenciado el beneficio de la modulación del sistema endocanabinoide en el tratamiento del dolor crónico (*Pertwee RG, 2012; Maione S, 2013*). Esto ha llegado al conocimiento de los pacientes y ha determinado que soliciten asociar soluciones con cannabinoides a su plan de analgesia para controlar el dolor. La principal preocupación era que se desconocía si las potenciales interacciones eran clínicamente relevantes entre los cannabinoides y los medicamentos inmunosupresores (*Mignat C, 1997*).

Característicamente los cannabinoides son sustancias con una estructura carbocíclica con 21 carbonos y están formados generalmente por tres anillos, ciclohexeno, tetrahidropirano y benceno. Mientras el cannabidiol (CBD) se caracteriza por ser un compuesto bicíclico, El CBD es un cannabinoide no psicoactivo con efectos neuroprotectores, antioxidantes, anticonvulsivantes, analgésicos y antiinflamatorios y ha mostrado ser seguro y bien tolerado en adultos a dosis de hasta 1600 mg/día (*István Ujváry and Lumír Hanus, 2015*).

El CBD es liposoluble y su metabolización se realiza mediante hidroxilación y oxidación hepática. Si bien se conoce que el CYP3A4 y el CYP2C19 son los principales enzimas responsables de su oxidación hepática, CBD es un potente inhibidor del CYP 2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2A4. La excreción de CBD se hace a través de la orina y las heces. La vida media del CBD es de 9.5 horas. CBD administrado por vía oral tiene una C max a las 2

horas tiene un comportamiento de distribución multicompartmental y una vida media de eliminación variable (Grotenhermen F 2003; Stout SM, 2013).

Los inhibidores de la calcineurina presentan una gran variabilidad intra e interindividual y existe consenso de que es necesaria su monitorización clínica y plasmática durante todo el tratamiento en pacientes trasplantados renales (Thomas E Starlz, 1995). Se metabolizan ampliamente por el CYP3A4 lo que determina interacciones farmacocinéticas importantes con otros medicamentos que se metabolizan por esta vía. En cualquiera de los protocolos de inmunosupresión utilizados hay consenso de la necesidad de monitorización de los niveles plasmáticos de los Inhibidores de la Calcineurina y de los Inhibidores del m-Tor no así de los glucocorticoides o del Micofenolato de Mofetilo

2. DESARROLLO

A todos los pacientes que solicitaron tratarse con soluciones de extractos de Cannabis para el tratamiento de dolor crónico se les ofreció iniciar tratamiento con esta solución de CBD. Se explicó la necesidad de realizar un estrecho seguimiento clínico y de determinaciones plasmáticas de los inhibidores de calcineurina.

Se inició el tratamiento con dosis progresivas de CBD hasta dosis máximas de 300 mg/día. Se realizó un control clínico consistente en anamnesis, examen físico y extracción de sangre para exámenes cada 48 horas la primera semana y luego 1 vez por semana durante el primer mes de tratamiento. Los exámenes consistían en hemograma, ionograma, azoemia y creatinemia, funcional y enzimograma hepático y determinaciones plasmáticas de los inhibidores de la calcineurina. Se buscó descartar posibles interacciones farmacodinámicas que determinaran potenciación de las toxicidades de los medicamentos inmunosupresores y valorar potenciales interacciones farmacocinéticas que implicaran cambios significativos de los niveles de inhibidores de la calcineurina en sangre.

3. RESULTADOS

Se comunicó los resultados de 7 pacientes con una edad promedio de 64,5 años (58-75), que habían solicitado un tratamiento para el dolor con CDB. El hemograma y hepatograma que se determinaron cada 48 horas la primera semana y en los días 7, 14 y 21 se mantuvieron estables. Las características basales y los resultados de laboratorio en los días 1 y 21, por paciente, se muestran en la Tabla 1.

La dosis inicial de CBD fue de 100 mg / día con un aumento progresivo de hasta 300 mg / día. La reducción de la dosis de CBD a 50 mg / día se realizó en el día 4 en la paciente n ° 1 debido a las náuseas persistentes. Hubo variabilidad en los niveles de tacrolimus plasmáticos y en varias oportunidades se realizó ajuste de dosis. Los pacientes en tratamiento con ciclosporina tuvieron niveles estables de ciclosporina. Los efectos adversos informados fueron náuseas, boca seca, mareos, somnolencia y episodios de calor intermitente, no se realizó una intervención específica para estos efectos. No se hicieron más modificaciones en los tratamientos de CBD.

Los resultados en el control del dolor fueron óptimos en 2 pacientes, 4 tuvieron una respuesta parcial en los primeros 15 días y en uno no hubo cambios, como se muestra en la Tabla 2. El paciente 5 tuvo el mejor control del dolor con dosis más bajas de CDB, con el aumento de la dosis de CDB el dolor también aumentó. Esto determinó la disminución de la dosis de CBD después del día 21 en este paciente para lograr una mejor respuesta analgésica. Aunque se requiere un seguimiento más prolongado con más pacientes para concluir acerca de las interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre el CDB y los inhibidores de la calcineurina, consideramos que estos datos son suficientes para recomendar un seguimiento semanal durante el primer mes y un seguimiento posterior quincenal o mensual según a cada caso (Cuñetti L, 2018).

Desde esa comunicación se han tratado un total de 21 pacientes de los cuales sólo 10 continúan con el tratamiento indicado. La discontinuidad es explicada por imposibilidad de afrontar el alto costo en 5 pacientes, por falta de efecto analgésico en 4 pacientes y 2 pacientes refieren estar utilizando soluciones no controladas.

Tabla 1: Características basales y resultados día 1 y día 21 por paciente

	Paciente 1			Paciente 2			Paciente 3			Paciente 4			Paciente 5			Paciente 6			Pacient 7			
Edad	75			58			61			60			60			73			65			
Sexo	F			M			F			M			M			F			M			
Tipo dolor	Fibromialgia			Osteoarticular			Fibromialgia			Osteoarticular			Osteoarticular			Osteoarticular			Neuropático			
Día	1	21	1	21	1	21	1	21	1	21	1	21	1	21	1	21	1	21	1	21	1	21
Creatinina mg/dl	1.10	1.04	1.03	1.12	0.92	0.89	1.14	1.16	1.94	2.8	2.07	1.95	2.39	2.36								
Hemoglobina g/dl	11.4	10.7	13.4	13.1	12.4	12.9	15	14.3	11	10.2	11.5	10.9	14.7	14.8								
Leucocitos mm3	3990	4370	7080	8960	4480	5280	8830	10850	7420	6360	12900	11760	10100	12600								
Plaquetas(10 ³ m3)	185	174	215	237	182	199	248	245	189	174	306	265	157	213								
TGO/TGP (mg/dl)	14/11	14/10	14/18	16/22	20/12	19/12	16/9	12/8	16/11	15/11	25/19	19/16	19/16	16/19								
Tacrolimus (ng/ml)	10.1	6.5	7.4	2.8	14.4	16.7	9.7	9.8	7.8	13.8	-----	-----	-----	-----								
Cyclosporina (ng/ml)											355	332	261	291								

Fuente: Cuñetti L, et col; 2018

Tabla 2: Score de dolor y percepción de limitación por día por paciente

Paciente	Semana-1	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 7	Día 14	Día21
1	6/moderado	5/moderado	5/moderado	5/leve	2/leve	2/leve	2/leve	3/leve
2	2/leve	2/no	2/no	2/no	2/no	2/no	2/no	2/no
3	4/leve	1/leve	1/no	1/no	3/leve	3/no	4/no	2/no
4	7/moderado	4/leve	4/leve	4/leve	4/leve	3/leve	4/no	3/leve
5	7/moderado	6/moderado	4/leve	4/leve	4/leve	4/leve	8/severo	6/moderado
6	7/moderado	6/moderado	3/leve	2/no	2/no	1/no	1/no	1/no
7	9/severo	8/severo	4/leve	2/leve	2/no	2/no	2/no	2/no

Fuente: Cuñetti L, et col; 2018

CONCLUSIÓN

El uso de CBD es una muy buena opción terapéutica para el tratamiento del dolor crónico en pacientes trasplantados renales. Se han demostrado claros beneficios en el control del dolor con escasos efectos adversos. Su prescripción debe ser monitorizada estrictamente por los nefrólogos tratantes para descartar potenciales interacciones farmacocinéticas con los inhibidores de la calcineurina. Lograr el acceso universal a medicamentos de calidad farmacéutica es una necesidad actual en Uruguay. La demora en generar acceso a medicamentos adecuados ha determinado un mercado paralelo de productos no controlados en donde la prescripción es realizada por personas no idóneas.

AGRADECIMIENTOS

Un especial agradecimiento a los directores del Instituto de Nefrología y Urología, el Dr Sergio Orihuela y la Dra. Lilián Curi, quienes siempre han tenido una actitud facilitadora para realizar investigación clínica. Agradecemos la financiación de la Fundación Laura Rodríguez Joanicó quien ha financiado el costo de los estudios en forma retrospectiva de la investigación que mostramos en esta conferencia.

REFERENCIAS

Cuñetti L, Manzo L, et col. Chronic Pain Treatment with Cannabidiol in Kidney Transplant Patients in Uruguay. *Transplantation Proceedings*, 50, 461e464 (2018)

Curiel RV, Katz JD. Mitigating the cardiovascular and renal effects of NSAIDs. *Pain Med.* 2013 Dec;14 Suppl 1:S23-8. doi: 10.1111/pme.12275. Epub 2013 Nov 20.

Grotenhermen, F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):327-60.

István Ujváry and Lumír Hanus. Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2016, 1.1 <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/can.2015.0012>

Maione S, Costa B, Di Marzo V. Endocannabinoids: a unique opportunity to develop multitarget analgesics. *Pain.* 2013 Dec;154 Suppl 1:S87-93. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.023.

Mignat C. Clinically significant drug interactions with new immunosuppressive agents. *Drug Saf.* 1997 Apr;16(4):267-78.

Neovius M, Jacobson SH, Erickson JK, et al. Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy, a population based cohort study. *BMJ open* 2014;4:e002451. doi:10.1136/bmjopen-2013-004251

Perazella MA. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci.* 2003 Jun;325(6):349-62.

Pertwee RG. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012 Dec 5;367(1607):3353-63. doi: 10.1098/rstb.2011.0381.

Senzolo M, Ferronato C, Burra P. Neurologic complications after solid organ transplantation. *Transpl Int.* 2009 Mar;22(3):269-78. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00780.x. Epub 2008 Dec 6.

Stout SM1, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev.* 2014 Feb;46(1):86-95. doi: 10.3109/03602532.2013.849268. Epub 2013 Oct 25.

Thomas E Starlz, Noriko Murase, Angus Thompson, Anthony J Demetris, Shiguang Qian, Abdul S Rao and John J Fung. The bidirectional paradigm of transplant immunology. *Ann N Y Acad Sci.* 1995 Dec 1; 770: 165–176. doi: [10.1111/j.1749-6632.1995.tb31053.x]

Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 341:1725-30, 1999.