

Tratamiento Adyuvante de Trastornos Neuropsiquiátricos

CANNABIDIOL



El Uso de Cannabinoides en los Adultos Mayores

Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil y
otros centros participantes

Brain Sciences

12(12) Nov 2022

El Uso de Cannabinoides en los Adultos Mayores

El uso de cannabinoides como medicamentos terapéuticos ha aumentado entre las personas de edad avanzada, y demuestran resultados prometedores para el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos frecuentes en este grupo poblacional.

Introducción

El uso terapéutico de cannabinoides ha aumentado de forma considerable entre los adultos mayores, pero se desconoce el efecto de la edad sobre la acción que estos producen.

El propósito de esta revisión fue analizar los posibles mecanismos y las vías biológicas implicados en el sistema cannabinoide, y el uso de cannabinoides para trastornos neuropsiquiátricos frecuentes en la vejez.

Uso de cannabinoides en los adultos mayores

Las personas de edad avanzada suelen utilizar cannabinoides, como el cannabidiol (CBD), el tetrahidrocannabinol (THC) sintético y el extracto de cannabis para aliviar el dolor, mejorar el sueño y abordar los síntomas de ansiedad y depresión. La mayoría de los adultos mayores consideran aceptable el uso de cannabis medicinal y reconocen los riesgos vinculados con el consumo recreativo.

El sistema endocannabinoide (SEC) regula el comportamiento alimentario, la memoria, la ansiedad y la respuesta al estrés. El SEC consiste principalmente en los receptores de cannabinoides CB1 y CB2; enzimas de síntesis como N-acil fosfatidiletanolamina (NAPE) y diacilglicerol lipasas (DAGL), y enzimas de degradación o recaptación como amida hidrolasa de ácido graso (FAAH) y monoacilglicerol lipasa (MAGL) (Tabla 1).

Además, se encuentran los ligandos endógenos anandamida (AEA, por su sigla en inglés) y 2-araquidonoilglicerol (2-AG), que son los endocannabinoides más estudiados. La AEA está involucrada en la percepción del dolor, el comportamiento emocional y el metabolismo energético. El 2-AG, el endocannabinoide más abundante en el cerebro, está implicado en la neuroplasticidad y es parte del metabolismo de los lípi-

dos. Este sistema tiene un papel esencial en la neurobiología de las enfermedades neurodegenerativas (Tabla 2), y la modulación de este puede servir para tratar la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP).

Estudios preclínicos indican que el CBD tiene efectos anti-amiloideogénicos, antioxidantes, antiapoptóticos, antiinflamatorios y neuroprotectores. Ensayos *in vivo* e *in vitro* sugieren que la modulación del sistema endocannabinoide con CBD podría ser útil para tratar, o incluso prevenir, la EA.

Los hallazgos de los ensayos preclínicos de EP también demuestran que el CBD tiene efectos beneficiosos. Los cannabinoides tienen el potencial para atenuar signos y síntomas vinculados con la EP, como la inflamación, el estrés oxidativo, el dolor, el estrés, los trastornos del movimiento (temblores, rigidez, bradicinesia, discinesias inducidas por levodopa), los trastornos del estado de ánimo y el insomnio. Los efectos adversos, como cambios en la cognición y las habilidades motoras, la ataxia, la disforia y la dependencia, suelen depender de la dosis de THC.

Las revisiones sistemáticas y metanálisis de estudios clínicos actuales que evaluaron el impacto de los compuestos de cannabis en los trastornos del movimiento y la EP, no apoyan el uso de estos agentes. El cannabis no parece aliviar los síntomas motores, pero se asocia con disminución del temblor, la ansiedad y el dolor, así como con mejora en la calidad del sueño y la calidad de vida. El uso de CBD demostró resultados prometedores en sujetos con EP, con reducción de los síntomas psicóticos, mejoría del sueño y de la calidad de vida; además, es seguro.

Los estudios clínicos relacionados con la EA indican que los cannabinoides tienen efectos positivos que protegen del daño cognitivo inducido por la neuroinflamación y restauran

Tabla 1. Dianas potenciales y efecto terapéutico del CBD en las demencias.

Receptores	Acción	Propiedades farmacológicas
CB1	Antagonista directo y antagonista de la modulación alostérica negativa	Atenuación del déficit de aprendizaje, memoria y efectos psicóticos del THC
CB2	Antagonista y agonista inverso	Antiinflamatorio
GPR55	Antagonista	Antitumoral
5-HT1A	Agonista	Analgésico y ansiolítico
mAChR	Agonista	Mejoría de la cognición
TRPV1	Agonista	Antiinflamatorio y analgésico
PPAR γ	Agonista	Antioxidante y antiinflamatorio

CB1, receptor cannabinoide tipo 1; CB2, receptor cannabinoide tipo 2; CBD, cannabidiol; THC, delta-9-tetrahidrocannabinol; GPR55, receptor 55 acoplado a proteína G; 5-HT1A, receptor de serotonina 1A; mAChR, receptor muscarínico de acetilcolina; TRPV1, receptor de potencial transitorio vaniloide tipo 1; PPAR γ , receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas.

Tabla 2. Abordaje práctico con cannabinoides en la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.

Trastorno neuropsiquiátrico	Indicación potencial (fuera de indicación de etiqueta)	Régimen de dosis sugerido
Enfermedad de Parkinson	Temblor refractario o discinesias	Dosis inicial: CBD (< 0.3% THC) 5 mg una vez al día Dosis máxima: 20 mg dos veces por semana
	Ansiedad resistente	
	Agitación debida a psicosis parcialmente tratada con quetiapina o clozapina	Dosis inicial: CBD (< 0.3% THC) 5 mg una vez al día Dosis máxima: 90 mg dos veces por semana (monoterapia con CBD)
	Trastornos persistentes del sueño, aunque tratados con dos tratamientos de primera línea	
	Calidad de vida	Chagas <i>et al.</i> , 2014: CBD (purificado > 99.9%) 75-300 mg/día (5 mg/kg/día)
Síntomas psiquiátricos y psicosis	Zuardi <i>et al.</i> , 2009: CBD (purificado > 99.9%) 150-400 mg/día (6.7 mg/kg/día)	
Enfermedad de Alzheimer	Agitación o agresión persistente a pesar del tratamiento no farmacológico y de primera línea implementado	Dosis inicial: CBD (< 0.3% THC) 5 mg una vez al día Dosis máxima: 20 mg dos veces por semana
	Evento adverso grave con el tratamiento farmacológico de primera línea para la agitación, la ansiedad o la agresión	
	Anorexia persistente a pesar del tratamiento tradicional para la demencia y exclusión de causas secundarias	Dosis inicial: CBD (< 0.3% THC) 5 mg una vez al día Dosis máxima: 10 mg dos veces al día

CBD, cannabidiol; THC, delta-9-tetrahidrocannabinol.

la memoria y la función cognitiva. Además, aumentan la expresión de neurotrofinas y mejoran la neurogénesis.

Los cannabinoides son considerados una alternativa para los adultos mayores con enfermedades neuropsiquiátricas que no responden de forma adecuada a los tratamientos de primera línea.

Es importante considerar que la eficacia y seguridad, así como la farmacocinética y farmacodinamia de los cannabinoides no han sido probadas de forma adecuada y específica en adultos mayores. A pesar de estas limitaciones, el uso de cannabinoides en sujetos de edad avanzada con EP o EA demuestra resultados preclínicos positivos y un perfil de seguridad más favorable, en comparación con los fármacos psicotrópicos.

A la hora de prescribir cannabinoides a los adultos mayores para tratar trastornos neurodegenerativos, se sugiere usar los protocolos para el dolor crónico, y comenzar con dosis bajas e incrementar de forma lenta y progresiva. Además, es importante valorar las interacciones farmacológicas en este grupo poblacional ya que suele estar polimedicado. En adultos mayores, los efectos adversos más frecuentes de los cannabinoides suelen ser mareos, boca seca, somnolencia, debilidad y náuseas, y su uso junto con antiinflamato-

rios, anticonvulsivos, agentes para el asma, quimioterapias, fármacos hipoglucemiantes, anticoagulantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina requiere particular atención y cuidado.

Conclusiones

Los cannabinoides son una opción farmacológica prometedora para el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos en la tercera edad. Se deben usar como tratamiento adyuvante fuera de indicación de etiqueta después de que se implementen las recomendaciones aprobadas. **En general, los cannabinoides son bien tolerados y parecen ser más seguros que la mayoría de los agentes psicotrópicos, pero dada la vulnerabilidad de los pacientes con demencia, requieren un monitoreo adecuado por parte del médico.**

Bibliografía

- Chagas MH, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, dos MM, et al. A. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol* 28(11):1088-1098, Nov 2014.
- Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, Chagas MH, Rodrigues GG, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol* 23(8):979-983, Nov 2009.