

6 de Octubre de 2016

FICHA TÉCNICA

CANNABINOIDES EN EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Autor/es: Programa ETS
Fecha de realización: 04/10/2016
Fecha de última actualización: 28/09/2016
Código interno: IURETS010_20161004_ANMAT

CONTEXTO

En los últimos años se ha generado en la sociedad una gran expectativa sobre la posible utilidad terapéutica del cannabis y sus derivados, tanto naturales como sintéticos.

En la actualidad, las drogas cannabinoides disponibles comienzan a ser utilizadas en el tratamiento de diversas enfermedades con la finalidad de aliviar sus síntomas: dolor crónico, náuseas y vómitos debido a quimioterapia, estimulación del apetito en pacientes con HIV/SIDA, espasticidad debido a esclerosis múltiple o paraplejía, síndrome de Tourette y epilepsia refractaria a los tratamientos convencionales. Sin embargo, su eficacia todavía permanece en discusión.

El cannabis, al contrario de otras sustancias naturales que también poseen un uso terapéutico potencial, lleva asociado el riesgo de desarrollo de patologías psiquiátricas como consecuencia de uso prolongado en el tiempo.

En este contexto resulta necesario analizar desde una perspectiva científica, los datos clínicos existentes que nos permitan obtener evidencias acerca del beneficio en la utilización terapéutica de los cannabinoides en el tratamiento del Trastorno del espectro autista. Esta condición no fue abordada en una ETS previa.

INTRODUCCIÓN

El autismo es un grupo de trastornos del desarrollo cerebral, a los cuales colectivamente se los denomina Trastornos del espectro autista (TEA). El término "espectro" se refiere a la amplia gama de síntomas, habilidades y niveles de deterioro o discapacidad que pueden tener los niños con el TEA. Algunos niños padecen un deterioro leve causado por sus síntomas, mientras que otros están gravemente discapacitados¹.

El DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)², publicado en 1994, define el autismo y sus trastornos asociados como "trastornos generalizados del desarrollo (TGD)", incluyendo:

- trastorno autista,
- trastorno de Rett,
- trastorno desintegrativo infantil,
- trastorno de Asperger y
- trastorno generalizado del desarrollo no especificado.

En el DSM-V esta definición ha sido sustituida por el término “trastornos del espectro autista (TEA)”, los cuales han sido incluidos dentro de una categoría más amplia de “trastornos del neurodesarrollo”³.

El DSM-V ha sustituido cuatro de los subtipos incluidos en el DSM-IV (trastorno autista, síndrome de Asperger, trastorno desintegrativo infantil y TGD no especificado) por la categoría general “trastornos del espectro autista”. El síndrome de Rett, incluido previamente en el DSM-IV, no forma parte de la actual clasificación. La definición diagnóstica del DSM-V especifica tres niveles de gravedad en los síntomas, así como el nivel de apoyo necesario³.

Síntomas clínicos³:

En el DSM-V, se incluyen dos categorías de síntomas:

- a. “deficiencias en la comunicación social” (los problemas sociales y de comunicación se combinan)
- b. “comportamientos restringidos y repetitivos”.

Dentro de las herramientas terapéuticas existentes se encuentra el tratamiento psicoeducativo y psicológico además de diversos grupos farmacológicos (anti-psicóticos, estimulantes, naltrexona, melatonina entre otros). Sin embargo, hasta la fecha no existe un tratamiento curativo, lo cual ha creado un gran interés en avanzar en diversas intervenciones como el uso de cannabinoides⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) uno de cada 160 niños tiene un trastorno del espectro autista. Esta estimación representa una cifra media, pues la prevalencia observada varía considerablemente entre los distintos estudios. No obstante, en algunos estudios bien controlados se han registrado cifras notablemente mayores.

Según los estudios epidemiológicos realizados en los últimos 50 años, la prevalencia mundial de estos trastornos parece estar aumentando. Hay muchas explicaciones posibles para este aparente incremento de la prevalencia, entre ellas una mayor concientización, la ampliación de los criterios diagnósticos, mejores herramientas diagnósticas y mejor comunicación⁵.

En Europa, aproximadamente 1 de cada 150 niños son diagnosticados de autismo, esto significa que existen alrededor de 5 millones de personas con autismo en Europa y 3,3 millones en la Unión Europea⁶.

Para la Federación de autismo de Andalucía el TEA afecta a uno de cada 80-100 niños, entendiendo que estas cifras actuales incluyen todo el espectro; abarcando los casos más leves y de alto funcionamiento.

En cuanto a la distribución del sexo en la población con TEA, se ha detectado históricamente un predominio de casos masculinos sobre los femeninos (4:1). Es decir, los TGD o TEA son tres o cuatro veces más frecuente en varones que en mujeres. Esta relación es dependiente del grado asociado de discapacidad intelectual. Así entre las personas con trastorno de Asperger la relación hombre / mujer es de 8 a 1; y en el colectivo con discapacidad profunda la relación es 1 a 1.

El Síndrome de Rett afecta casi universalmente a mujeres. El trastorno desintegrativo infantil se presenta por igual en hombres que en mujeres⁷.

Los TEA se encuentran presentes en todos los grupos étnicos y socioeconómicos. Numerosos factores pueden estar involucrados en la posibilidad de presentar TEA, entre ellos; factores ambientales, biológicos y genéticos⁸.

TECNOLOGÍA

Cannabinoides de origen natural o sintéticos derivados de la planta *Cannabis sativa*.

La planta *Cannabis sativa*, a menudo también llamada cáñamo o marihuana, ha sido utilizada por sus propiedades medicinales durante milenios, dándose a entender que sería beneficiosa para el tratamiento de una amplia gama de dolencias médicas.

En la actualidad, se han aislado e identificado cerca de 400 compuestos naturales provenientes de esta planta. Entre ellos, unos 60 compuestos presentan una estructura química de tipo cannabinoide, los cuales son farmacológicamente activos y se los denomina fitocannabinoides⁹.

Los dos principales fitocannabinoides son: el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC)- el principal constituyente psicoactivo de la planta de marihuana- y el cannabidiol (CBD)- el cual carece de propiedades psicoactivas y de creciente interés con respecto a su potencial terapéutico-⁹.

En los últimos años se han sintetizado un gran número de nuevos compuestos, denominados cannabinoides sintéticos, que son capaces de activar el sistema cannabinoide endógeno, entre ellos: nabilona (análogo sintético del THC); 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, placas de Peyer y distintas células del sistema inmune. Este tipo de receptores se vinculan principalmente con los efectos inmunomoduladores de los cannabinoides⁹.

La activación de los receptores CB da lugar a múltiples efectos- dependiendo del tipo de célula, la dosis y la patología- entre los que se encuentran: euforia, ansiedad, sequedad de boca, relajación muscular, apetito y reducción del dolor¹⁰⁻¹¹.

OBJETIVO O PREGUNTA

Evaluar la eficacia y seguridad de los cannabinoides en el Trastorno del espectro autista.

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando las siguientes palabras clave: autism spectrum disorder AND cannabinoids y autism spectrum disorder AND cannabis.

Límites: Seres humanos, sin restricción de lenguaje.

Se exploraron las siguientes bases de datos: PubMed, Cochrane Library, Biblioteca Virtual en Salud, Biblioteca Central de Medicina (RIMA), Epistemonikos, Trip database, Agencia de Evaluación de tecnologías Sanitarias-Instituto de Salud Carlos III, tecnologías sanitarias-Osteba, Servicio de Evaluación Gobierno de Canarias, The National Institute for Health and Care Excellence, Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Madrid, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Galicia y se realizó búsqueda manual.

De los 61 estudios encontrados se eligió un estudio que cumple con el punto final estudiado. Los restantes estudios han sido excluidos porque abordaban la posible relación existente entre el TEA y el consumo de cannabis con fines recreativos y no con la finalidad terapéutica estudiada en esta revisión.

DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS DISPONIBLES

El estudio incluido (Hadland et al)¹² se trata de una revisión narrativa en la cual se describen los estudios disponibles con respecto al uso de marihuana en pacientes pediátricos con trastornos del desarrollo y la conducta.

Se hace referencia a un reporte de caso y una pequeña serie de casos.

El reporte de caso¹³ se refiere a un niño de 6 años de edad con autismo al cual se le administró dronabinol (Δ^9 -THC) con una dosis total diaria de 3,62 mg repartidos en tres veces al día. El período de seguimiento fue de 6 meses. Se evaluó la respuesta a la terapéutica instaurada a través de la utilización de la escala ABC (Aberrant Behavior Checklist) en la cual los resultados son estratificados en 5 subescalas: hiperactividad (mínimo 0/máximo 48), letargia (mínimo 0/ máximo 48), estereotipia (mínimo 0/ máximo 21), irritabilidad (mínimo 0/ máximo 45) y discurso apropiado (mínimo 0/ máximo 12).

Se observó reducción de 27 puntos en hiperactividad, 25 puntos en letargia y 12 en irritabilidad. La conducta esterotipada se redujo en 7 puntos y el discurso apropiado mejoró en 6 puntos.

Una pequeña serie de casos¹² mostró mejorías en la conducta auto-lesiva en adolescentes luego del tratamiento con dronabinol. Este estudio aún no ha sido publicado.

COMENTARIOS FINALES

Los estudios disponibles no aportan la evidencia suficiente que justifique el uso de los cannabinoides en el tratamiento del TEA.

RECOMENDACIONES

Intervención no recomendada. No se dispone de resultados de estudios

científicos que avalen su indicación en los trastornos del espectro autista.

BIBLIOGRAFÍA

1. [Guía para padres sobre el Trastorno del Espectro Autista. Instituto Nacional de la Salud Mental \(NHS\).](#)
2. [Miguel Pérez. Trastorno del Espectro Autista \(TEA\).](#)
3. [Las principales diferencias entre el DSM-V y el DSM-IV.](#)
4. J. Fuentes-Biggi, et al. Guía de buena práctica para el tratamiento de los trastornos del espectro autista. REV NEUROL 2006; 43 (7): 425-38.
5. [Autism spectrum disorders. WHO \(World Health Organization\). Enero 2016.](#)
6. [Resumen preliminar. Sobre el Día mundial de concientización sobre el autismo. Autism Europe.](#)
7. [Los TEA Epidemiología. Federación Autismo Andalucía.](#)
8. [Información básica sobre el trastorno del espectro autista. CDC \(Centros para el Control y la Prevención de enfermedades\).](#)
9. [Franjo Grotenhermen. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. Cannabinoids 2006; 1 \(1\): 10-14.](#)
10. [Guía básica sobre los Cannabinoides. Sociedad española de investigación sobre cannabinoides. Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid.](#)
11. [Uso médico de la marihuana y los cannabinoides sintéticos. Medicina Buenos Aires 2003; 63: 748-52.](#)
12. [Hadland S, Knight J, Harris S. Medical Marijuana: Review of the science and implications for developmental-behavioral pediatric practice. Dev Behav Pediatr. 2015; 36 \(2\): 115-23.](#)
13. [Kurz R, Blaas K. Use of dronabinol \(delta-9-THC\) in autism: A prospective single-case-study with an early infantile autistic child. Cannabinoids 2010; 5 \(4\): 4-6.](#)