

# Cannabis y cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático

M. DURÁN Y D. CAPELLÀ

## RESUMEN

Comienzan a acumularse pruebas, en forma de pequeños ensayos clínicos, series de pacientes y casos anecdóticos, de que los cannabinoides podrían ser eficaces en el tratamiento del dolor neuropático. Los cannabinoides más evaluados han sido el  $\Delta^9$  tetrahidrocannabinol (THC) administrado por vía oral y extractos de cannabis con diferentes proporciones de THC y cannabidiol administrados por vía oral y sublingual. Recientemente, se ha aprobado en Canadá un extracto de cannabis que se administra por vía sublingual para el tratamiento de este tipo de dolor en pacientes con EM. Sin embargo, cabe esperar la publicación de los resultados de los ensayos clínicos en curso con extractos de cannabis por vía oral y sublingual para definir, de manera precisa, su lugar en terapéutica en el tratamiento del dolor neuropático.

**Palabras clave:** Cannabis. Cannabinoides.  $\Delta^9$  tetrahidrocannabinol. Dolor neuropático. Eficacia.

## ABSTRACT

There is a growing amount of evidence, in the form of small clinical trials, series of patients and case reports, that cannabinoids could be efficient in the treatment of neuropathic pain. The cannabinoids most often evaluated have been  $\Delta^9$  tetrahydrocannabinol (THC) administered by oral route and extracts of cannabis with different proportions of THC and cannabidiol administered by oral or sublingual route. Canada has recently approved an extract of cannabis which is administered by sublingual route for the treatment of this type of pain in patients with MS. Nevertheless, it will be necessary to wait for the publication of the results of ongoing clinical trials with cannabis extracts by oral and sublingual route to precisely define their position in the therapeutic arsenal for the treatment of neuropathic pain.

**Key words:** Cannabis. Cannabinoids.  $\Delta^9$  tetrahydrocannabinol. Neuropathic pain. Efficacy.

Fundació Institut Català de Farmacologia  
Hospital Vall d'Hebron  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Barcelona

### Dirección para correspondencia:

Marta Duran, Dolors Capellà  
Servei de Farmacologia Clínica  
Hospital Vall d'Hebron  
Pg. Vall d'Hebron, 119-129  
Barcelona 08035

## INTRODUCCIÓN

Sobre la base de los resultados de los estudios preclínicos de experimentación animal, y teniendo en cuenta las limitaciones de las alternativas terapéuticas existentes, se ha propuesto que algunos tipos de dolor serían más susceptibles de ser tratados con cannabinoides: el dolor oncológico, el dolor neuropático y el dolor postoperatorio grave en pacientes con náuseas y vómitos secundarios al tratamiento con opioides. De todas formas, por el momento la información disponible sobre estas posibles indicaciones es escasa y el efecto del cannabis y sus derivados no se ha comparado con el de los tratamientos estándar en cada una de ellas. En este apartado se resume la información clínica disponible sobre la eficacia del cannabis y los cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático extraída de una revisión más amplia sobre las potencialidades terapéuticas de este grupo de fármacos<sup>1</sup>.

## CASOS Y SERIES DE PACIENTES

Diversas publicaciones describen casos anecdóticos de pacientes con migraña, dismenorrea, dolor postoperatorio, dolor oncológico, dolor de espalda, dolor del miembro fantasma<sup>2</sup>, dolor central talámico<sup>3</sup>, dolor torácico recurrente de etiología psicogénica y diferentes tipos de dolor neuropático<sup>4-6</sup> que han referido mejoría subjetiva del dolor y disminución de la necesidad de opioides<sup>5</sup> tras la administración de cannabis fumado. Por otra parte, Ware, et al. encontraron que un 10% de los pacientes atendidos en una Unidad de Dolor de una clínica canadiense estaba utilizando cannabis como analgésico en el momento de la entrevista<sup>7</sup>.

En Oregón, Estados Unidos, se ha creado una base de datos de pacientes que utilizan marihuana con finalidad terapéutica por prescripción médica. Actualmente, hay registrados 9.000 pacientes con prescripciones firmadas de 1.300 médicos. De éstos, un 75% la utiliza para el tratamiento del dolor<sup>8</sup>.

En una serie de seis casos de pacientes con varios tipos de dolor neuropático, dos hombres y una mujer de entre 62 y 65 años con lesiones medulares por accidentes de tráfico y dolor neuropático resistente a múltiples tratamientos farmacológicos e intervencionistas, mejoraron con  $\Delta^9$  tetrahidrocannabinol (THC), administrado por vía oral. En los tres pacientes se produjo una disminución de la intensidad del

dolor de un 40 a un 50% en una escala analógica visual, y el efecto se mantuvo entre dos y nueve meses; el tratamiento fue bien tolerado<sup>9</sup>. Sin embargo, en otro seguimiento prospectivo de ocho pacientes con dolor neuropático resistente a los tratamientos analgésicos habituales, cinco con dolor de tipo central (por lesión medular o ictus) y tres periférico (polineuropatía hereditaria, radiculopatía crónica y miembro fantasma) únicamente uno mejoró con THC administrado por vía oral. Las dosis utilizadas fueron variables entre 5 y 25 mg al día y la duración del tratamiento fue de cuatro meses. Cinco pacientes abandonaron el tratamiento por efectos indeseados entre la semana seis y ocho de tratamiento<sup>10</sup>. En otra serie de 60 pacientes con diferentes tipos de dolor crónico resistente a otros tratamientos analgésicos, la nabilona (un análogo de THC administrado por vía oral) mostró algún efecto beneficioso en un 30%. Los tipos de dolor más frecuentes fueron dolor secundario a esclerosis múltiple, dolor neuropático central, neuropatía periférica, dolor oncológico y lumbalgia. Los pacientes recibieron dosis de nabilona de entre 0,25 y 3 mg al día. De los 60 pacientes, 18 presentaron mejoría subjetiva del dolor, 15 no toleraron la nabilona y 27 no apreciaron un efecto beneficioso. Los efectos indeseados más frecuentes fueron somnolencia y disforia. Algunos pacientes también refirieron mejoría de la calidad del sueño, de los espasmos musculares, de los síntomas urinarios, de la constipación y del estado de ánimo, sobre todo a expensas de una reducción de la ansiedad. La mayoría de los pacientes con experiencia previa de uso de cannabis lo prefirió a la nabilona para el tratamiento del dolor<sup>11</sup>.

## ENSAYOS CLÍNICOS CON CANNABIS Y CANNABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

### Dolor neuropático

El uso de cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático se basa en los resultados de seis pequeños ensayos clínicos en un total de 194 pacientes, en los cuales se ha evaluado la eficacia de diferentes cannabinoides administrados por vía oral o sublingual en pacientes con dolor neuropático secundario a esclerosis múltiple (EM), lesiones medulares, lesión del plexo braquial, ciática por cirugía espinal, neuralgia del trigémino y algias faciales, entre otros tipos de dolor neuropático<sup>12,13</sup>. Todos los ensayos clínicos fueron cruzados excepto uno que fue paralelo. Todos

ellos fueron a doble ciego y aleatorizados. El seguimiento de los pacientes fue variable entre una y 32 semanas. Las variables principales fueron mejoría del dolor o bien disminución de la intensidad del dolor según una escala analógica visual. Únicamente en uno de los estudios se utilizó también el cuestionario McGill específico para el dolor neuropático<sup>13</sup>. La mejoría del dolor se evaluó en cinco estudios<sup>13-17</sup> y su intensidad en cuatro<sup>12,13,15-17</sup>.

Se incluyeron pacientes entre 18 a 65 años con dolor neuropático moderado o grave secundario a EM<sup>16</sup>, lesión medular<sup>12,14</sup>, miembro fantasma<sup>14</sup>, lesión del plexo braquial<sup>13,14</sup>, ciática por cirugía espinal<sup>14,15</sup>, neuralgia del trigémino<sup>15</sup>, y algias faciales<sup>15</sup>, entre otros tipos de dolor neuropático<sup>14,15</sup> resistente a los tratamientos analgésicos habituales. Todos los pacientes seguían tomando su tratamiento de base habitual.

En dos estudios, el cannabinoide evaluado fue THC (2,5 a 10 mg al día) por vía oral<sup>12,16</sup>, en tres THC y un extracto de cannabis con diferentes proporciones de THC y cannabidiol (CBD) administrados en forma de spray sublingual<sup>13,14,17</sup>, y en uno el CT-3 o ácido ajulémico, un derivado sintético de un metabolito del THC sin efectos psicoactivos<sup>15</sup>. En los seis estudios el grupo de comparación fue placebo, y en uno también se comparó con codeína<sup>12</sup>.

En un ensayo clínico de un paciente (n = 1) un hombre de 28 años con dolor neuropático secundario a un ependimoma en la médula espinal recibió de manera aleatorizada tandas de tratamiento de 50 mg de codeína, 5 mg de THC o placebo por vía oral, añadidos a su tratamiento habitual, durante cinco meses. El THC (5 mg) mostró una eficacia analgésica similar a la de la codeína (50 mg) y superior a la de placebo. El THC mejoró la espasticidad<sup>12</sup>.

El THC y un extracto de cannabis con diferentes proporciones de THC y CBD, ambos administrados en forma de spray sublingual y añadidos al tratamiento analgésico de base, mostraron una eficacia analgésica y en la mejoría de la calidad del sueño superior a placebo en dos ensayos clínicos con un total de 82 pacientes con dolor secundario a lesión del plexo braquial, lumbalgia, ciática posquirúrgica y dolor secundario a EM<sup>13,14</sup>.

En dos ensayos clínicos en un total de 90 pacientes tanto el THC administrado por vía oral<sup>16</sup> como un extracto de cannabis con diferentes proporciones de THC y CBD administrados en forma de spray sublingual (Sativex®)<sup>17</sup> mostraron una eficacia analgésica superior a placebo en el tratamiento del dolor neu-

ropático en pacientes con EM<sup>16,17</sup>. Sobre la base de estos resultados se ha aprobado en Canadá el Sativex® para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con EM. Actualmente, la empresa británica que produce este producto tiene diversos estudios en curso para evaluar la eficacia de Sativex® en el tratamiento de la neuropatía diabética y otros tipos de dolor neuropático periférico<sup>17</sup>.

El CT-3 o ácido ajulémico, un análogo sintético de un metabolito del THC sin efectos psicoactivos, se ha mostrado eficaz en 21 pacientes con varios tipos de dolor neuropático crónico<sup>15</sup>.

No hemos identificado ningún ensayo clínico publicado sobre cannabis por vía inhalada en el tratamiento del dolor neuropático, pero sí hay actualmente uno en curso en la Universidad de San Diego de California para evaluar la eficacia analgésica de la marihuana fumada en 100 pacientes con neuropatía dolorosa y sida. Previamente a este estudio se realizó un ensayo piloto con 16 pacientes en el que se encontró que un 30% refería mejoría del dolor con cannabis fumado<sup>14</sup>.

### Efectos indeseados

Los efectos indeseados han sido más frecuentes en los grupos tratados con cannabinoides respecto a placebo. Sin embargo, éstos han sido bien tolerados en los diversos ensayos clínicos, siendo los más frecuentes mareo, sedación y somnolencia. El cannabinoide mejor tolerado ha sido el CT3 o ácido ajulémico. En tres de los estudios hubo un total de cinco abandonos del tratamiento por efectos indeseados (mareo, aumento de la presión arterial, taquicardia) y dos pacientes presentaron intolerancia al tratamiento sin especificar.

---

## CONCLUSIONES

---

Aunque los datos de eficacia del cannabis y los cannabinoides son escasos, empiezan a acumularse pruebas clínicas que sugieren que los cannabinoides podrían ser eficaces en el tratamiento del dolor neuropático. Recientemente, se ha aprobado en Canadá un extracto de cannabis que se administra por vía sublingual para el tratamiento de este tipo de dolor en pacientes con EM.

No obstante, hacen falta más estudios para concretar el lugar en terapéutica de los cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático. Estos estudios, de

una duración razonable en función de la condición clínica, deberían incluir un número suficiente de pacientes, así como varios grupos de tratamiento para comparar la eficacia de extractos de cannabis con la de derivados sintéticos como la nabilona, o con el THC solo, y también deberían incorporar variables de calidad de vida. Entretanto, el THC y los extractos estandarizados de cannabis pueden ser una alternativa para los pacientes que no responden a los analgésicos habituales.

## BIBLIOGRAFÍA

- Duran M, Laporte JR, Capellà D. Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del cannabis y el sistema cannabinoide. *Med Clin (Barc)* 2004;122:390-8.
- Grinspoon L, Bakalar JB. *Marihuana: the forbidden medicine*. Yale Univ Press 1993, New Haven CT (1997, edición revisada y ampliada. Trad. *Marihuana: la medicina prohibida*), Barcelona, Paidós, 1997.
- Chatterjee A, Almahrezi A, Ware M, Fitzcharles MA. A dramatic response to inhaled cannabis in a woman with central thalamic pain and dystonia. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:4-6.
- Dunn M, Davis R. The perceived effects of marijuana on spinal cord injured males. *Paraplegia* 1974;12:175.
- Lynch ME, Clark AJ. Cannabis reduces opioid dose in the treatment of chronic non cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25:496-8.
- García-Campayo J, Carrillo Sanz C, Ausejo Jiménez L, El-Khatib M. Efectividad del cannabis en el tratamiento del dolor somatomorfo. *Aten Primaria* 2002;29:140-1.
- Ware MA, Doyle CR, Woods R, Lynch ME, Clark AJ. Cannabis use for chronic non-cancer pain: results of a prospective survey. *Pain* 2003; 102:211-6.
- Oregon Medical Marihuana Program. [en línea] 2004 abril 1 [accedido el día 20 de junio de 2004]; 1 (2). URL disponible en: <http://www.dhs.state.or.us/publichealth/mmm/data.cfm>.
- Elsner F, Radbruch L, Sabatowski R. Tetrahydrocannabinol zur therapie chronischer schmerzen. *Schmerz* 2001;15:200-4.
- Attal N, Brasseur L, Guirimand D, Clermond-Gnamien S, Atlami S, Bouhassira D. Are oral cannabinoids safe and effective in refractory neuropathic pain? *Eur J Pain* 2004;8:173-7.
- Notcutt W, Prince M, Chapman G. Clinical experience with nabilone for chronic pain. *Pharmaceut Sci* 1997;3:551-5.
- Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A. Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in single case double-blind trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1990;240:1-4.
- Berman J, Lee J, Cooper M, Cannon A, Sach J. Efficacy of two cannabis-based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Anaesthesia* 2003;58:936-40.
- Notcutt W, Price M, Miller R, et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia* 2004;59:440-52.
- Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain. *JAMA* 2003;290:1757-62.
- Svensen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*.
- Gw pharmaceuticals [en línea] 2005 juliol [accedido el día 8 de julio de 2005]; 26 (39). URL disponible en: <http://www.Gwpharmaceuticals.com>.
- Estados Unidos: Comienza un estudio con cannabis fumado en pacientes con neuropatía relacionada con sida. *Butlletí de la IACM* [en línea] 2002 abril 30 [accedido el día 9 de julio de 2002]; 1 (2). URL disponible en: [http://www.cannabis-med.org/spanish/download/IACM\\_Bull\\_es2000.txt](http://www.cannabis-med.org/spanish/download/IACM_Bull_es2000.txt).