

Cannabis medicinal: que, como, cuando y cuanto

E. SALVADOR MORENO¹, P. PRIETO CENTENO² Y P. CABRERA ORTIZ²

RESUMEN

Con justa razón podríamos decir que la diferencia entre el dolor no oncológico y el oncológico se encuentra en el galeno que los trata. Ello basado en la premisa de que un dolor 10 en la Escala Visual Analógica (EVA) lo es para ambos. Sin embargo, uno de los problemas a la hora de tratarlo es el tiempo de supervivencia del paciente. Problema decimos, pues cuando pensamos que el paciente tiene una esperanza de vida menor de tres meses, como ocurre en los pacientes del Servicio de Cuidados Paliativos, no nos tiembla la mano para recetar un opioide. En cambio, cuando vamos a utilizar opioides durante largos periodos inmediatamente sopesamos los efectos colaterales que se van a presentar. Sea como fuere, siendo los opioides, como son, uno de los pilares fundamentales en nuestra lucha contra el dolor, debemos ser cautelosos con su utilización. La literatura nos invita a mirar a nuestros pacientes aquejados de dolor desde diferente puntos de vista y por ello, poner a su disposición un equipo multidisciplinario. De igual manera, nos refiere a la analgesia multimodal. Nos pide que no escatimemos esfuerzos y que no demos supuestos ni en contra ni a favor. Nos indica que cada paciente es diferente, que la norma no existe y que debemos buscar el punto intermedio entre la medicina y el veneno. Límite que por lo demás, no siempre se encuentra en la dosis. Dentro de este contexto nuevos aliados, nuevos en nuestra mirada, se presentan para su escrutinio: los cannabinoides. Este artículo pretende, con base en la evidencia recopilada (junto con algunas dosis sugeridas), compartir la forma de pensar de los autores frente a su utilización como parte del arsenal analgésico de la algología.

Palabras clave: Dolor crónico. Dolor oncológico. Dolor crónico no oncológico. Cannabis. Cannabinoides.

ABSTRACT

With fair reason we could say that the difference between non-cancer pain and oncologic pain is found in the doctor who treats them. This is based on the premise that an EVA 10 score exists for both. However, one of the problems when it comes to treating it is the expected survival time of our patient. We say, then, when we think that the patient has a life expectancy of less than three months, as in the patients of the Palliative Care Service, we do not tremble to prescribe an opioid. On the contrary, when we are going to use opioids for long periods, we immediately weigh the side effects to which we are going to see avocados. Be that as it may, opioids –as they are–, one of the fundamental pillars in our struggle against pain, we must be cautious with its use. Literature invites us to look at our patients suffering from pain from different points of view and for that, to put at their disposal a multidisciplinary team. Likewise, it refers to multimodal analgesia. He asks us to spare no effort and not to take for granted or against or in favor. It indicates to us that each patient is different, that the norm does not exist and that we must look for the intermediate point between the dose and the poison. Limit that otherwise is not always in the dose. Within this context a new ally, new in our eyes, we find cannabinoids. This article aims, based on the evidence gathered –along with some suggested doses–, to share the way of thinking of the authors about its use as part of the analgesic arsenal of algology. (DOLOR. 2018;33:16-20)

Key words: Chronic pain. Cancer pain. Chronic non-cancer pain. Cannabis. Cannabinoids.

Corresponding author: Eddy Salvador Moreno, eddysalvador80@gmail.com

¹Médico tratante de Anestesiología
Hospital Hernán Henríquez Aravena, Temuco, Chile
Magister en Epidemiología
Magister en Dolor y Cuidados Paliativos
Fellow intervencionista en Dolor

²Médico cirujano
CESFAM Las Colinas de Padre Las Casas, Temuco, Chile

Dirección para correspondencia:
Eddy Salvador Moreno
E-mail: eddysalvador80@gmail.com

El cannabis ha tenido una larga historia de uso con fines espirituales y religiosos, así como para diversas condiciones médicas. Es una de las drogas recreativas *más populares en todo el mundo a la vez que un término genérico utilizado para los medicamentos producidos a partir de plantas pertenecientes al género Cannabis*.

La expresión «cannabis medicinal» se refiere al uso de cannabis o cannabinoides como terapia médica para tratar enfermedades o aliviar sus síntomas. Los cannabinoides pueden administrarse por vía oral, sublingual o tópica; pueden ser ahumados, inhalados, mezclados con alimentos o convertidos en té. Se pueden tomar en forma herbal, extraídos naturalmente de la planta, obtenidos por isomerización de cannabidiol o fabricados sintéticamente. Los cannabinoides prescritos incluyen cápsulas de dronabinol, cápsulas de nabixiona y los nabiximoles de pulverización oromucosa.

La especie *Cannabis sativa* comprende más de 450 compuestos, con al menos 70 clasificados como fitocannabinoides. Dos son de particular interés médico: el delta 9-tetrahidrocannabinol (delta 9-THC, conocido también como tetrahidrocannabinol [THC]) y el cannabidiol. El delta 9-THC es el principal componente activo, con propiedades psicoactivas y de alivio del dolor. La segunda molécula de interés, el cannabidiol (CBD), tiene menor afinidad por los receptores cannabinoides (CB) y el potencial para contrarrestar los efectos negativos del THC en la memoria, el estado de ánimo, la cognición y la modulación del dolor. Los papeles específicos de los endocannabinoides actualmente identificados que actúan como ligandos en los receptores cannabinoides dentro del sistema nervioso (principal, pero no exclusivamente, los receptores CB1) y en la periferia (principal, pero no exclusivamente los receptores CB2) son solo parcialmente elucidados, pero hay abundantes datos preclínicos para apoyar su influencia en la nocicepción.

Se ha planteado la hipótesis de que los cannabinoides reducen la sensibilización de las vías sensoriales nociceptivas y las alteraciones en el procesamiento cognitivo y autonómico en los estados de dolor crónico. La distribución frontal límbica de los receptores cannabinoides en el cerebro sugiere que los cannabinoides pueden, preferentemente, dirigirse a las cualidades afectivas del dolor, amortiguar el estrés y modular funciones emocionales y cognitivas del mismo. Se postula, además, que pueden atenuar ciertos grados de inflamación¹.

Tanto los cannabinoides como los opioides inhiben la liberación gabaérgica de neuronas en la sustancia

gris periacueductal y el bulbo ventromedial rostral. Además, facilitan la liberación de noradrenalina en neuronas de la vía descendente. De igual manera, la administración de cannabinoides aumenta la liberación y síntesis de péptidos opioides endógenos, lo cual estimula la transmisión opioidoérgica. Ello explica la potenciación de la antinocicepción mediante la administración conjunta de opioides y cannabinoides. Algunos autores han encontrado tal relación entre opioides y cannabinoides que han reportado que la acción de estos últimos también se inhibe con la administración de naloxona.

El cannabis fue incluido como droga controlada en la Convención Única de las Naciones Unidas sobre Estupefacientes, celebrada en 1961, y su uso es ilegal en la mayoría de los países pertenecientes a esta institución.

Algunos países, empero, lo han legalizado con grado medicinal para pacientes con enfermedades crónicas. Por ejemplo, Canadá y los Países Bajos tienen programas administrados por el gobierno en los que las empresas especializadas suministran cannabis de hierbas de calidad controlada. En la actualidad, muchos otros países tienen leyes similares².

En el continente americano, Uruguay se convirtió en el primer país del mundo en legalizar el mercado y consumo libre de cannabis, lo que ha alentado a otros ocho países vecinos a plantearse nuevas formas de regulación. En 1999, un informe del Instituto de Medicina en EE.UU. apoyó el uso de la marihuana en la medicina; sin embargo, el debate sobre la utilidad y la seguridad de la marihuana sigue sin resolverse.

La transición encargada de limitar el abuso de los opioides, que se combina con el clima actual en torno a la liberalización del cannabis, puede dar lugar a la sustitución formal e informal de los pacientes de los opioides por cannabis. Estudios observacionales han encontrado que la legalización del cannabis por el Estado está asociada con una disminución en la adicción a los opiáceos y las muertes por sobredosis relacionadas con los mismos. Sin embargo, dadas las lagunas en la investigación y la correspondiente ausencia de educación médica que respalda los usos terapéuticos del cannabis, la participación en conversaciones detalladas con los pacientes acerca de esta sustancia en las prácticas médicas y psicológicas es un reto. Los médicos pueden no tener conciencia sobre los posibles daños del cannabis, los parámetros de uso seguro, las interacciones con otros medicamentos y la iniciación o escalada de la dosis de THC y, por tanto, reportan una mala autoeficacia en la prescripción y guía del consumo de cannabis para el dolor y otros fines terapéuticos.

Dentro de la literatura revisada, todos los estudios informaron un beneficio estadísticamente significativo en términos de alivio del dolor y, aunque no hubo eventos adversos graves notificados en ninguno de los ensayos, fumar cannabis se asoció con una mayor incidencia de eventos adversos en comparación con el placebo en cada uno de los estudios³.

Aunque la evidencia actual apoya el uso de cannabis para un número limitado de condiciones (p. ej., dolor crónico, espasticidad muscular), el cannabis medicinal ha sido aprobado por Estados individuales para una amplia variedad de indicaciones, incluyendo anorexia en el (virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/sida, psicosis, insomnio, glaucoma, enfermedad de Parkinson, convulsiones, síndrome de Tourette, artritis reumatoide, lesión cerebral traumática, miastenia *gravis* y una serie de condiciones autoinmunes y neuromusculares⁴.

Actualmente, el dronabinol es un derivado sintético del THC disponible en forma de cápsulas y aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la náusea inducida por quimioterapia y estimulación del apetito en pacientes con sida. Otro derivado sintético del THC, la nabilona, también está aprobado por la FDA para el tratamiento de las náuseas inducidas por la quimioterapia. El sativex (GW Pharmaceuticals, Cambridge, RU), aprobado en 20 países, pero sin incluir los EE.UU., contiene 27 mg/ml de THC y 25 mg/ml de cannabidiol en forma de spray orobucal para el tratamiento de la espasticidad o dolor neuropático asociado con la esclerosis múltiple.

Los trastornos médicos con la mejor evidencia actual que apoya algún beneficio para el uso de cannabinoides son los siguientes: síntomas de espasticidad reportados por el paciente de esclerosis múltiple (nabiximoles, nabilona, dronabinol y extracto de cannabis oral), dolor central o espasmos dolorosos en esclerosis múltiple (nabiximoles, nabilona, dronabinol y extracto de cannabis oral), frecuencia de la vejiga o vejiga hiperactiva con esclerosis múltiple (nabiximoles) y dolor crónico por cáncer/dolor neuropático (nabiximoles y THC ahumado). Aun en estos casos, el médico debe observar de cerca la relación riesgo/beneficio y considerar ciertos criterios importantes en la selección de un paciente, tales como: edad, gravedad y naturaleza del trastorno médico, trastorno psiquiátrico grave o previo, el fracaso de la terapia médica estándar, una enfermedad cardíaca/pulmonar subyacente grave, el acuerdo de visitas de seguimiento, etc.

Aunque estos compuestos cannabinoides han demostrado ser eficaces para diferentes condiciones de enfermedad, todos ellos penetran el sistema nervioso central

(SNC). Esta es la razón por la que estos compuestos producen efectos similares a la marihuana cuando se usan para fines recreativos. Esto lleva a la cuestión clínica de si las nuevas formulaciones de cannabinoides que solo trabajan periféricamente (sin penetración en el SNC) podrían ser eficaces en estados patológicos con mecanismos fisiopatológicos periféricos prominentes, como neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia posherpética, dolor posquirúrgico y dolor inflamatorio. Teóricamente, este enfoque resolvería los principales pasivos de los cannabinoides eliminando los efectos indeseables sobre el SNC.

Las limitaciones del uso del cannabis medicinal incluyen los siguientes efectos adversos, que se deberán discutir con pacientes potenciales: efectos agudos en el SNC tales como déficits de memoria, juicio, atención, coordinación y percepción (como el tiempo y el color), ansiedad, disforia y psicosis; efectos crónicos del SNC, entre ellos déficit cognitivo y de memoria, y aumento del riesgo de psicosis; efectos pulmonares tales como bronquitis crónica; disfunción social, como en trabajo/escuela; mayor riesgo de accidentes, como accidentes automovilísticos; y que los datos preliminares sugieran el riesgo posible de acontecimientos cardiovasculares agudos, especialmente con enfermedad cardíaca subyacente⁵.

El principio básico de dosificación es «empezar con poco e ir despacio».

Puesto que no tenemos trabajos que nos indiquen una concentración efectiva media (CE_{50} , es decir, la dosis a la que el 50% de la población responde al fármaco de la manera en que deseamos), debemos hablar de dosis razonables y estas son consideradas de hasta 1-3 g/día; si necesitamos prescribir dosis > 5 g/día, la orden es la de una revisión cuidadosa.

Cuando se utiliza la vía de inhalación, los médicos deberían dar los siguientes consejos :

- Considere el vaporizado sobre el cannabis fumado.
- El consumo de cannabis inhalado debe hacerse en un ambiente bien ventilado, privado, tranquilo.
- Utilice el nivel eficaz más bajo de THC disponible.
- Comience cualquier nuevo producto de cannabis con una lenta y única inhalación. A continuación, esperar cuatro horas para apreciar plenamente los efectos.
- Se requieren varios ensayos de un solo producto de inhalación para observar los resultados y entonces, con ellos, evalúe sus respuestas con el médico, antes de aumentar el número de inhalaciones o cambiar el producto.

- Informar y alertar al paciente sobre los potenciales efectos de la marihuana en la alteración del estado de ánimo, tales como sus efectos eufóricos y/o sedantes.
- Anime a los pacientes a tomar notas sobre los efectos y experiencias con la terapia para facilitar las discusiones con el profesional médico que autoriza su utilización.
- De preferencia, que familiares o cuidadores sepan del uso del nuevo fármaco e informen de posibles efectos colaterales que noten en los pacientes.

Sobre los 157° se vaporiza el THC y el CBD sobre los 188°. Por lo tanto, si inhalamos a 157° inhalamos solo THC y habrán mas efectos psicoactivos. Si queremos conseguir el máximo provecho de la planta para poder inhalar el mayor número y cantidad de cannabinoides, terpenos, flavonoides, etc., debemos trabajar entre 19° y 22° como máximo. En general, los terpenos de la planta del cannabis se vaporizan en un rango que va desde los 156 a los 219°. Se ha demostrado en los seres humanos que el cannabis vaporizado mejora los efectos analgésicos de la morfina en pacientes con dolor crónico. Estos datos son interesantes, pero también apoyan firmemente la preocupación por las interacciones potenciales entre los cannabinoides y los opioides en humanos, especialmente después de la exposición crónica a uno u otro.

La dosificación del cannabis debe ser individualizada y se realizará comenzando con dosis bajas para ir aumentando progresivamente y a un ritmo adecuado hasta encontrar la dosis óptima para cada individuo en particular, teniendo en cuenta que esta dosis óptima vendrá definida por el equilibrio entre mejoría de síntomas y tolerancia a los efectos secundarios por parte del paciente; y que también dependerá tanto del tipo de producto como de la vía de administración utilizados.

Podemos también administrar cannabinoides, generalmente disueltos en etanol, para absorción intrabucal, a través de la mucosa. Es el caso del sativex, spray dosificador que proporciona por pulverización 2,7 miligramos de THC y 2,5 miligramos de CBD. Su uso está aceptado por algunos países para el tratamiento de la esclerosis múltiple, aunque la biodisponibilidad al administrarse por vía oral es mala. En el estudio publicado por Canada Health en 2013 indican que la dosis oral equivale a 2,5 veces la dosis inhalada.

Otra vía que puede ser útil para algunos pacientes es la administración transdérmica. Como los canna-

binoides se disuelven bien en grasas, y dadas sus características lipofílicas, se absorben de manera eficiente a través de la piel, como para tratar patologías de manera tópica, por ejemplo dolores articulares, musculares, artritis, etc. Y si los asociamos a productos como el limoneno mejoramos la absorción transdérmica. No se detectan niveles en sangre tras la aplicación tópica de cannabinoides que puedan causar efecto psicoactivo en el paciente. Además, las formulaciones para aplicar de manera tópica suelen ser básicamente ricas en CBD aunque también el THC suele ser efectivo.

En pacientes con dolor oncológico en que se compararon dosis de 5, 10, 15 y 20 mg por vía oral de THC, se obtuvo un alivio significativo del dolor con las dos dosis más altas en comparación con el placebo. El alivio del dolor alcanzó su punto máximo a las 3 h y se mantuvo así hasta 6 h después de la administración de THC. Así, la eficacia del THC parece ser equivalente a la codeína y su papel como coadyuvante parece ser el uso más prometedor de los cannabinoides en el manejo del dolor.

De igual manera, se han utilizado en la prevención de náuseas y vómitos causados por fármacos contra el cáncer. Existen trabajos que indican que la nabilona y el dronabinol (THC en el aceite de sésamo) podrían ser tan eficaces como las fenotiazinas, la metoclopramida y la domperidona para esta indicación. La nabilona se administró, en estos estudios, en una dosis de 4-8 mg por día en dosis divididas durante la quimioterapia contra el cáncer. Se informó de una alta incidencia de somnolencia, mareos y letargo entre los pacientes que participaron.

Se ha intentado su uso para estimular el apetito. En este ámbito, la nabilona administrada en pequeñas dosis puede ser eficaz, aunque la experiencia clínica es escasa.

Como antiepileptogénicos, los cannabinoides tienen acciones complejas sobre la actividad convulsiva y ejercen tanto efectos anticonvulsivos como proconvulsivos. Con escasos datos en seres humanos, su papel en la epilepsia sigue siendo especulativo.

Frente a su uso en glaucoma debemos indicar que la tolerancia al efecto decreciente de la presión intraocular (PIO) se desarrolla rápidamente, por lo que el lugar de los cannabinoides en el tratamiento del glaucoma queda por establecer.

En estudios que compararon THC oral (15 mg) vs. un broncodilatador estándar (isoprenalina 0,5%), encontraron que el THC oral producía broncodilatación significativa durante al menos 2 h.

El cannabis y los cannabinoides se han defendido como antidepresivos, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y como tratamiento para los síndromes de abstinencia de alcohol y opiáceos, pero no hay evidencia convincente de que sean superiores a los medicamentos existentes para estas condiciones.

Frente a los potenciales efectos adversos debemos indicar que la toxicidad aguda de los cannabinoides es muy baja y ninguna muerte ha sido directamente atribuible a su uso recreativo o terapéutico. Sin embargo, se han reportado somnolencia, mareos y letargo como los efectos adversos más comunes y, junto con ellos, euforia, disforia, ansiedad, sensación de pérdida de control, nubosidad mental, deterioro de la memoria, despersonalización, miedo a morir, paranoia, alucinaciones, depresión y alteración de la percepción del tiempo.

Dentro de los signos y síntomas atribuibles se encuentran: boca seca, ataxia, visión borrosa, incoordinación, debilidad muscular, temblor, dificultad para hablar, palpitaciones, taquicardia e hipotensión.

En lo que se refiere a la dependencia física, es improbable que se presente con las dosis clínicamente prescritas para los pacientes en entornos terapéuticos. Eso sí, podrían advertirse efectos tales como inquietud, ansiedad, insomnio, temblores, aumento en la PIO, náuseas, diarrea y otros síntomas físicos. Los síntomas de abstinencia suelen ser de corta duración en sujetos experimentales, pero pueden ser más graves en los usuarios recreativos.

En un estudio doble ciego y controlado con placebo realizado en usuarios crónicos y ocasionales de cannabis que estuvieron expuestos a 500 lg/kg de THC, el deterioro neurocognitivo agudo fue significativamente mayor en usuarios ocasionales que en usuarios intensos. Este estudio indica que el uso regular de cannabis resulta en el desarrollo de la tolerancia. Este estudio también demostró que la regulación negativa de los receptores CB1 en los usuarios crónicos de cannabis no es generalizada sino más bien selectiva, para los consumidores de cannabis, en áreas cerebrales corticales y, curiosamente, este fenómeno se invierte después de cuatro semanas de abstinencia⁶.

Como resultado de su lenta eliminación, los cannabinoides pueden estar presentes en los tejidos de los usuarios durante semanas, y pueden interactuar con una serie de agentes anestésicos. El trabajo en animales ha demostrado efectos aditivos y/o la tolerancia cruzada con barbitúricos, opioides, benzodiazepinas y fenotiazinas. Se advierte que las cirugías

electivas no deben realizarse en pacientes que han estado recientemente expuestos al humo del cannabis. Como resultado de sus efectos cardiovasculares, el cannabis puede interactuar con otros fármacos que afectan la frecuencia cardíaca o la presión arterial, como β -bloqueantes, anticolinérgicos e inhibidores de la colinesterasa. También es posible que las reacciones adversas psiquiátricas y autonómicas al cannabis, incluidos los efectos de abstinencia, puedan interferir con la inducción de la anestesia y/o la recuperación posoperatoria. Por lo tanto, es prudente preguntar sobre el historial de fármacos de los pacientes jóvenes y ser conscientes de las posibles interacciones entre el cannabis y los agentes anestésicos⁶.

CONCLUSIONES

Aunque el número de ensayos clínicos en humanos publicados sobre el uso de cannabis en el dolor agudo y crónico es limitado y los resultados son equívocos, no cabe duda de su potencial como ayuda dentro del arsenal farmacológico de la algología. El camino es pedregoso y deberíamos recorrerlo despacio, en espera de nuevos trabajos, pero sin dejar de avanzar. Recuerde que cada paciente es cada paciente, que no hay CE₅₀ para dosis de cannabis y, aunque la hubiese, esto únicamente indica que tenemos un 50% de probabilidades de obtener el resultado que deseamos. Creemos que el tiempo, el mejor de los jueces, ha justificado el uso de los cannabinoides y que ya va siendo hora de que la farmacopea le dé el espacio y los límites que le corresponden.

BIBLIOGRAFÍA

1. Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, et al. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD011694.
2. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015;313:2456-73.
3. Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Zoheiry N, et al. Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Can Fam Physician.* 2015;61:e372-81.
4. Choo EK, Feldstein Ewing SW, Lovejoy TI. Opioids Out, Cannabis In: Negotiating the Unknowns in Patient Care for Chronic Pain. *JAMA.* 2016;316:1763-4.
5. Schrot RJ, Hubbard JR. Cannabinoids: Medical implications. *Ann Med.* 2016;48:128-41.
6. Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia.* 2001;56:1059-68.