

Papel del médico del dolor en el tratamiento con cannabis medicinal

JESÚS DE SANTIAGO MORAGA

RESUMEN

La planta del cannabis es una planta muy compleja, con alrededor de 450 moléculas activas diferentes de las cuales más de 60 son cannabinoides. El sistema endocannabinoide se encarga de regular procesos homeostáticos en todo el organismo. El cannabis medicinal ha sorteado el proceso habitual que sigue cualquier medicamento convencional, y apoyado por los medios de comunicación y las asociaciones de pacientes ha sido legalizado en muchos países del mundo. Es responsabilidad médica dar una respuesta empática al paciente, en relación con los riesgos o beneficios del cannabis en espera de estudios con evidencia científica.

Palabras clave: Cannabis medicinal. Dolor crónico. Dolor.

ABSTRACT

Cannabis is a complex plant with more than 450 active molecules; more than 60 of them are cannabinoids. The endocannabinoid system is in charge of homeostasis regulatory processes throughout the body. Medical cannabis is advocated by media, and patients associations for its efficacy. It has bypassed traditional evidence-based studies and has been legalized worldwide. It is responsibility of pain physicians to have a thorough knowledge based on solid studies, and provide empathetic care, focusing in harm reduction, while the evidence is coming. (DOLOR. 2019;34:173-6)

Key words: Medical cannabis. Chronic pain. Pain.

Corresponding author: Jesús de Santiago Moraga, jdesantiagom@gmail.com

El cannabis medicinal ha sorteado el proceso habitual que sigue cualquier medicamento convencional, apoyado por los medios de comunicación y el boca a boca. Actualmente, los pacientes exploran diferentes estrategias de tratamiento con cannabis para cualquier tipo de enfermedad.

El acceso a tratamientos con cannabinoides (Tabla 1) se encuentra promovido en el mundo, esto ha provocado una oleada de aceptación social, que ha hecho que organismos reguladores mundiales consideren la legalización del cannabis para su uso medicinal.

Actualmente, el cannabis está legalizado para uso medicinal en 30 Estados de EE.UU. y en países como Canadá, Israel y Uruguay, entre otros. Por lo tanto, los médicos de estos países atienden en su práctica diaria a pacientes que pueden automedicarse con cannabis o que pueden solicitar asesoramiento médico sobre cannabis. Para asesorar de manera responsable a los pacientes sobre cualquier problema médico, y en particular sobre el cannabis medicinal, es esencial que el profesional tenga un conocimiento competente del tema basado en estudios científicos sólidos.

El dolor severo es la razón más común para el uso del cannabis medicinal, siendo el dolor osteoarticular, el neuropático y el oncológico indicaciones frecuentes para su uso. Sin embargo, la evidencia médica del cannabis medicinal es hoy por hoy escasa, razón por la cual no se recomienda su uso por la Sociedad Europea de Tratamiento del Dolor. Los profesionales de la salud implicados en el tratamiento del dolor debemos jugar un papel relevante en el debate actual sobre el cannabis medicinal.

Es por ello que es responsabilidad médica dar una respuesta al paciente en relación con los riesgos o beneficios del cannabis basada en estudios científicos.

En esta revisión examinamos la evidencia actual, la eficacia y los riesgos del cannabis en el tratamiento del dolor.

HISTORIA

La planta del cannabis está ligada a la historia del ser humano. Existen registros de su utilización desde el Neolítico, en China, en India y en la Grecia antigua, siendo en el siglo XIX de los medicamentos más recetados. En 1890 el médico de la reina Victoria, John Russell, dejó reflejada en la revista *Lancet* su utilidad. La ilegalización en EE.UU. en 1937 estuvo vinculada a asuntos políticos y económicos, en rela-

Tabla 1. Terminología de los cannabinoides según procedencia

Terminología	
Cannabinoides	Conjunto de moléculas que interaccionan con los receptores del sistema endocannabinoide
Endocannabinoides	Creados por nuestro organismo como parte de procesos fisiológicos
Fitocannabinoides	Son de origen vegetal (A-THCA y CBDA)
Cannabinoides sintéticos	Producidos en el laboratorio

A-THCA: ácido 9-tetrahidrocannabinólico; CBDA: ácido cannabidiólico.

ción con la supresión de la prohibición del consumo de alcohol. En 1963 el Dr. Raphael Mechoulam descubrió el cannabidiol (CBD) y en 1964 el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC)¹⁻². Poco más tarde, Devane y Hanuš descubrieron el endocannabinoide anandamida, confirmando la existencia en ese momento del sistema endocannabinoide³. Desde entonces se está viendo una apertura en todos los países del mundo, siendo legalizado su uso recreativo en Uruguay en el 2013. En el 2015 más del 50% de los norteamericanos eran partidarios de su legalización y en el 2018 la empresa Facebook aceptó dejar de bloquear búsquedas relacionadas con cannabis.

La situación en España es sorprendente, ya que su consumo para uso lúdico está legalizado en privado, se permite la posesión legal de hasta 100 gramos, la venta únicamente está permitida en clubes cannábicos y el cultivo es legal pero únicamente para consumo personal. Paradójicamente, el cannabis para uso medicinal es ilegal.

EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

El sistema endocannabinoide está distribuido por todo el organismo, desde el sistema nervioso central y periférico hasta en la mayoría de glándulas y órganos del cuerpo. Actualmente es el campo que más ha crecido de la psicofarmacología. Aunque el conocimiento aún es escaso, la evidencia existente indica que este sistema tiene una función reguladora del sistema nervioso, vascular, metabólico, inmunitario y reproductor. Para ello cuenta con dos endoligandos conocidos hasta ahora, la anandamida y el 2-araquidonilglicerol, que se unen a los receptores cannabinoides CB1 y CB2.

Tabla 2. Efectos del Δ -9-THC y del cannabidiol

Efecto	Δ -9-THC	CBD
Receptor/ efecto no receptor		
CB1	++	+-
CB2	+	+-
Antiinflamatorio	+	+
Inmunomodulador	+	+
Efecto sobre el SNC		
Anticonvulsivante	+	++
Relajante muscular	++	+
Ansiolítico	+-	++
Psicotrópico	++	-
Antipsicótico	-	++
Alteración memoria a corto plazo	+	-
Distorsión de la percepción del tiempo	++	-
Antioxidante neuroprotector	+	++
Antiemético	++	++
Sedante	+	-
Efectos cardiovasculares		
Bradicardia	-	+
Taquicardia	+	-
Hipertensión	+	-
Hipotensión	-	+
Apetito/GI/metabolismo/ P. intraocular		
Apetito	+	-
Motilidad GI disminuida	++	+
Hipoglucemia	+	-
Disminución de la presión intraocular	++	+

Δ -9-THC: 9-delta-tetrahidrocannabinol; CBD: cannabidiol; CB1: receptor cannabinoide 1; CB2: receptor cannabinoide 2; SNC: sistema nervioso central; GI: gastrointestinal.

Adaptada de Russo, et al., 2006⁵.

Se considera el principal regulador homeostático del cuerpo con funciones tan importantes como regular el sueño, apetito, la inflamación y el dolor (ver efectos del sistema endocannabinoide en la tabla 2⁵).

LA PLANTA DEL CANNABIS

La planta del cannabis tiene dos subespecies principales, *Cannabis indica* y *Cannabis sativa*. *C. sativa* se prefiere para su consumo recreativo por tener altas concentraciones de Δ -9-THC. *C. indica*, en cambio, tiene mayor concentración de CBD que *C. sativa*. La planta del cannabis es una planta muy compleja, con alrededor de 426 moléculas activas diferentes (cannabinoides, terpenos, flavonoides, etc.), de las cuales más de 60 son cannabinoides. Las principales

Tabla 3. Diferencias entre el cannabis medicinal y los medicamentos convencionales

Cannabis: un auténtico reto para el médico del dolor	
Drogas registradas	Cannabis medicinal
- Indicaciones basadas en estudios aleatorizados	- No tiene indicaciones claras
- Compuestos conocidos	- Los estudios aleatorizados no son muy concluyentes
- Procesos de manufacturación estándar	- Existen moléculas activas desconocidas, incluso con procesado estándar
- Existe una patente (registro)	- No hay patentes
	- Se fuma

son el Δ -9-THC, CBD, 8-delta-tetrahidrocannabinol (Δ -8-THC) y el cannabinol. La planta, por tanto, posee una gran cantidad de sustancias activas, muchas de ellas aún desconocidas, que dan lugar a múltiples interacciones farmacológicas sinérgicas o antagonistas, razón por la cual los tratamientos con la planta al completo han sido mejores en cuanto a reducción de efectos adversos y eficacia que los tratamientos con cannabinoides sintéticos^{4,6}.

EVIDENCIA DE EFICACIA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO

Tras todo lo visto anteriormente, el cannabis es un auténtico reto para el médico del dolor (Tabla 3). A pesar de las altas expectativas depositadas en cuanto a los efectos terapéuticos, la evidencia existente en la literatura médica es escasa. En una revisión reciente los autores reportan baja evidencia de eficacia para tratar el dolor neuropático, pero ninguna para tratar el dolor oncológico, el asociado a esclerosis múltiple o el mixto⁷. La mayoría de los estudios sufren sesgos debido a: la variabilidad que ofrece la planta del cannabis, el estudio en poblaciones mixtas (usuarios habituales junto con pacientes sin tratamiento cannabinoide previo), la utilización de diferentes preparaciones de cannabinoides y en diferentes formulaciones o en un amplio rango de dosis.

Estudios preclínicos han demostrado un importante efecto a la hora de reducir las dosis del tratamiento concomitante⁸. Estos resultados no se han visto reflejados en un metaanálisis en donde se ha reportado ligera mejoría de la calidad de vida en los pacientes con dolor, pero concluyendo que los resultados no eran definitivos⁹. En cambio, sí que existen abundan-

Tabla 4. Perlas sobre el tratamiento con cannabis medicinal¹⁵

- La indicación para la prescripción de cannabis es el dolor refractario a tratamientos convencionales
- El perfil riesgo/beneficio es menor que el del resto de analgésicos con excepción de los opioides
- Se desaconseja fumar cannabis
- A personas menores de 25 años se les debe desaconsejar la administración de cualquier forma de cannabis

Adaptada de Fitzcharles, et al., 2014¹⁵.

tes estudios descriptivos observacionales en donde los pacientes refieren mejoría en el tratamiento del dolor, en la calidad de vida y en la reducción del tratamiento concomitante¹⁰. En conclusión, existe escasa evidencia apoyada en ensayos clínicos aleatorizados de calidad y en metaanálisis, aunque también es cierto que la cantidad de estudios subjetivos descriptivos demostrando eficacia ha aumentado.

EVIDENCIA DE RIESGO ASOCIADO AL CONSUMO DE CANNABIS

Es habitual escuchar que el consumo de cannabis es mucho más seguro que el de opioides. La realidad es que, una vez más, la evidencia es limitada. Asimismo, son frecuentes los sesgos, pues los estudios se basan en poblaciones que consumen cannabis para uso recreativo, que normalmente son personas sanas, a diferencia del paciente con dolor crónico que busca una terapia analgésica. Se han reportado 20 incidentes/100 pacientes-año en pacientes con dolor crónico en un estudio de un año de duración¹¹. Entre los efectos adversos que se encontraron los más frecuentes fueron el mareo, la fatiga, mayor riesgo de sufrir accidente de tráfico, psicosis y efectos no duraderos en la función cognitiva⁷.

Igualmente, el consumo habitual de cannabis está asociado con la dependencia de cannabis y con el aumento de probabilidad de desarrollar dependencia a otras sustancias. En este estudio con pacientes con dolor crónico en tratamiento con cannabis medicinal el 25% de los pacientes abusaban del alcohol o tenían alto riesgo de hacerlo¹².

Otro punto importante es si fumar cannabis, la vía de administración más habitual, es factor de riesgo para producir cáncer de pulmón. En un estudio epidemiológico realizado durante 40 años a una población de 50.000 militares suecos se reportó un riesgo de 2,12 de desarrollar cáncer de pulmón¹³.

CONCLUSIÓN

El consumo de cannabis para uso médico o lúdico son dos cosas completamente diferentes. Existe entre los pacientes y los medios de comunicación unas expectativas elevadas en relación con la eficacia del cannabis medicinal para el tratamiento del dolor crónico. A pesar de que hay un gran número de estudios observacionales con resultados que apuntan hacia una eficacia del cannabis medicinal, existe escasa evidencia apoyada en ensayos clínicos aleatorizados de calidad y en metaanálisis¹⁴. Mientras tanto, es responsabilidad médica dar una respuesta empática y competente al paciente (Tabla 4) en relación con los riesgos o beneficios del cannabis medicinal en espera de estudios con evidencia científica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mechoulam R, Shvo Y. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron*. 1963;19:2073-8.
2. Mechoulam R, Hanus L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chems Phys Lipids*. 2000;108:1-13.
3. Devane W, Hanus L, Breuer A, Pertwee R, Stevenson L, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258:1946-9.
4. Atakan Z. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2012;2(6):241-54.
5. Russo E, Guy G. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses*. 2006;66:234-46.
6. Pamplona F, Takahashi R. Psychopharmacology of the endocannabinoids: far beyond anandamide. *J Psychopharmacol*. 2012;26:7-22.
7. Nugent SM, Morasco BJ, O'Neil ME, Freeman M, Low A, Kondo K, et al. The effects of cannabis among adults with chronic pain and an overview of general harms: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;167:319-31.
8. Haroutounian S, Ratz Y, Ginosar Y, Furmanov K, Saifi F, Meidan R, et al. The effect of medicinal cannabis on pain and quality-of-life outcomes in chronic pain: A prospective open-label study. *Clin J Pain*. 2016;32:1036-43.
9. Goldenberg M, Reid MW, IsHak WW, Danovitch I. The impact of cannabis and cannabinoids for medical conditions on health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2017;174:80-90.
10. Piper BJ, Beals ML, Abess AT, Nichols SD, Martin MW, Cobb CM, et al. Chronic pain patients' perspectives of medical cannabis. *Pain*. 2017;158:1373-9.
11. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP. Cannabis for the management of pain: Assessment of safety study (COMPASS). *J Pain*. 2015;16:1233-42.
12. Davis AK, Walton MA, Bohnert KM, Bourque C, Ilgen MA. Factors associated with alcohol consumption among medical cannabis patients with chronic pain. *Addict Behav*. 2018;77:166-71.
13. Callaghan RC, Allebeck P, Sidorchuk A. Marijuana use and risk of lung cancer: A 40-year cohort study. *Cancer Causes Control*. 2013;24:1811-20.
14. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 7;3:CD012182.
15. Fitzcharles MA, Clauw DJ, Ste-Marie PA, Shir Y. The dilemma of medical marijuana use by rheumatology patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(6):797-801.