

Cannabis medicinal en el tratamiento del dolor crónico: perspectivas actuales, futuras y evidencia médica

SILVIU BRILL¹ Y JESÚS DE SANTIAGO MORAGA^{2,3}

RESUMEN

El cannabis medicinal se ha convertido en el centro de atención tanto médica como política. Existe en la actualidad una mayor utilización del cannabis medicinal, y la opinión internacional pública y médica es cada vez más favorable a su uso, pero la investigación científica y clínica de los cannabinoides está todavía en sus inicios. El propósito de esta revisión es explorar la evidencia actual y las lagunas en el conocimiento, así como ofrecer algunas consideraciones prácticas.

Palabras clave: *Cannabis. Cannabis medicinal. Endocannabinoides. THC. CBD. Dolor crónico.*

ABSTRACT

Medicinal cannabis has become the center of both medical and political attention. Despite the current greater use of medicinal cannabis, and that international public and medical opinion are becoming more in favor of its use, scientific and clinical research on cannabinoids is still in its beginnings. The purpose of this review is to explore current evidence and gaps in knowledge and offer some practical considerations. (DOLOR. 2020;35:8-13)

Key words: *Medical cannabis. Chronic pain. Cannabis. Endocannabinoids. THC. CBD.*

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

¹Institute of Pain Medicine
Tel Aviv Sourasky Medical Center
Tel Aviv, Israel

²Departamento de Anestesiología y Unidad de Dolor
Hospital Quironsalud de Tenerife
Santa Cruz de Tenerife, España

³Grupo de Interés en cannabinoides de la Sociedad Española del Dolor

Dirección para correspondencia:
Jesús de Santiago Moraga
E-mail: jdesantiagom@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El dolor crónico es un problema de salud global que afecta aproximadamente a uno de cada siete adultos en el mundo, muchos de los cuales sufren dolores crónicos intratables.

Desafortunadamente, una proporción considerable de pacientes tiene dolor crónico intratable. No es sorprendente, por lo tanto, que exista una gran y urgente necesidad de nuevos tratamientos, máxime tras la creciente epidemia de opioides. Recientemente, el uso medicinal del cannabis y sus derivados ha generado mucho interés como un potencial nuevo grupo farmacológico que pueda demostrar el tan esperado «cambio de tercio» en el manejo del dolor crónico.

Sin embargo, mientras que la opinión internacional pública y médica es cada vez más favorable, la investigación científica y clínica de los cannabinoides está todavía en sus inicios.

En este artículo revisamos los conceptos actuales y la evidencia del uso de cannabinoides en el manejo del dolor, poniendo el foco en las principales brechas existentes, incertidumbres, posibles oportunidades de investigación, así como también comentamos nuestra propia experiencia personal con esta terapia.

EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y LOS FITOCANNABINOIDES

Los endocannabinoides son los ligandos producidos endógenamente de un sistema complejo de señalización lipídica, que también comprende a sus receptores específicos, enzimas metabotrópicas y metabolitos. El sistema endocannabinoide es un sistema ubicuo en el organismo, que regula numerosas funciones fisiológicas y del comportamiento y, en consecuencia, se ha considerado que puede jugar un papel decisivo en numerosas enfermedades. La *N*-araquidonoiletanolamina (anandamida) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) son los endocannabinoides naturales más estudiados y se cree que ambos se sintetizan a demanda. De igual manera, los receptores cannabinoides acoplados a proteínas G, CB1 y CB2, han sido los más ampliamente estudiados. Su distribución en el organismo es comple-

ja, pero, en general, los receptores CB1 están principalmente expresados en el tejido cerebral y son responsables de los conocidos efectos psicomiméticos vistos con el uso de cannabis. Sin embargo, también se encuentran en nervios sensoriales periféricos y del sistema nervioso autónomo, así como en otros tejidos periféricos en concentraciones menores. La consecuencia de la activación del receptor CB1 es el aumento de la hiperpolarización de la membrana y la inhibición de la liberación de neurotransmisores. En contraste, los receptores CB2 están abundantemente expresados en las células hematopoyéticas y en el sistema inmunitario. Su activación produce efectos inmunomoduladores directos.

Fitocannabinoide es el término utilizado para describir más de 150 compuestos cannabinoides encontrados en la planta de *Cannabis sativa*. Sin embargo, dos son los mejor estudiados y actualmente considerados como los principales compuestos terapéuticos en la planta: el delta-trans-19-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). El THC es el principal compuesto psicoactivo, se produce principalmente en las flores y hojas de la planta, con concentraciones variables según las cepas. Es un agonista cannabinoide parcial con una muy alta afinidad por el receptor CB1. De hecho, se cree que es el responsable de la mayor parte de las acciones farmacológicas del cannabis, incluyendo las relevantes para el mantenimiento y la cronificación del dolor. El CBD es un agonista débil de los receptores CB1 y de CB2, por lo tanto, tiene pocos efectos psicoactivos. El THC ha demostrado, en estudios preclínicos, ejercer un importante efecto antiinflamatorio y antinociceptivo. El CBD, en su lugar, ha demostrado tener efectos analgésicos, antiinflamatorios, anticonvulsivos y ansiolíticos¹. También se ha demostrado que el CBD es capaz de antagonizar el THC ejerciendo el llamado «efecto de séquito» y, de esta manera, mejorar la tolerabilidad y quizás, también, la seguridad del THC al reducir sus efectos psicoactivos y otros efectos adversos (como sedación, taquicardia y ansiedad). Un estudio reciente sobre la conectividad y la función cerebral en estado de reposo ha demostrado que el CBD restaura la interrupción producida por el THC². Los medicamentos derivados del cannabis contienen THC, CBD o una mezcla de ambos. Hasta la fecha, los principales medicamentos existentes son el dronabinol, un análogo del THC, el Epidiolex (GW Pharmaceuticals), que es un extracto oral del CBD, y el nabiximol (Sativex, GW Pharmaceuticals), que es un aerosol dirigido a la mucosa oral de THC y CBD.

Tabla 1. Farmacocinética del THC y el CBD según vía de administración

Vía de administración	Rapidez de absorción (tiempo para alcanzar la concentración plasmática máx.)	Biodisponibilidad	Tipo de dolor recomendado
Inhalación	Rápida (3-10 min)	10-35%	Agudo
Sublingual	Rápida	8-20%	Agudo
Oral	Lenta (120 min)	4-15%	Crónico

CBD: cannabidiol; THC: delta-trans-19-tetrahidrocannabinol.

FARMACOCINÉTICA BÁSICA Y FARMACODINÁMICA

Existe poca información sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de los cannabinoides. Es muy difícil, por lo tanto, proporcionar recomendaciones para informar y guiar a los prescriptores, así como a los pacientes. La inhalación es la ruta más común para el consumo de fitocannabinoides y el que generalmente prefieren la mayoría de los pacientes. Las concentraciones plasmáticas máximas tanto de THC como de CBD se alcanzan rápidamente (de 3 a 10 min) y la biodisponibilidad de ambos después de la inhalación, varía del 10 al 35%. Esta ruta evita el metabolismo de primer paso. Las preparaciones dirigidas a la mucosa bucal sufren una rápida absorción, pero con concentraciones plasmáticas menores que con la inhalación. El THC y el CBD tienen mala biodisponibilidad oral, alrededor del 4-15%, lo que resulta en una concentración plasmática máxima más baja en relación con la inhalación y la vía sublingual, y un retraso más largo para alcanzar la concentración máxima (120 min). Ambos se someten a un amplio metabolismo de primer paso hepático a través del sistema citocromo P450 con metabolitos excretados en las heces y orina. Es importante destacar que el THC forma metabolitos psicoactivos y, por lo tanto, ejerce un efecto psicomimético más duradero con la administración oral. Basándonos en estos perfiles, es razonable sugerir que, teóricamente, la inhalación y administración sublingual serían más adecuados para el dolor agudo/irruptivo, mientras que las formulaciones orales serían más adecuadas para pacientes con dolores crónicos (Tabla 1).

Los cannabinoides se distribuyen rápidamente en órganos bien vascularizados (p. ej., pulmón, corazón, cerebro e hígado) y con el uso crónico se acumulan en el tejido adiposo. Esto explica por qué se pueden encontrar rastros en la orina incluso semanas

después de una administración prolongada. El THC también cruza la placenta y se excreta en leche materna.

Sin embargo, aún quedan numerosas preguntas clave sin respuesta. Hay poca información sobre las posibles interacciones farmacológicas. Además, es imposible extraer información útil sobre dosis en la literatura actual, ya que una cantidad reportada lo hace en gramos por día, lo cual no tiene mucho sentido teniendo en cuenta las grandes variaciones en las concentraciones relativas de THC y CBD entre diferentes cepas (quimiovars) de la planta³. Asimismo, las cepas también varían en la composición de otros muchos y muy numerosos cannabinoides que pueden ser relevantes por sus efectos clínicos específicos⁴. En cambio, los medicamentos a base de cannabis están más estandarizados y lógicamente son más fáciles de dosificar. Y por último, falta información que correlacione el efecto clínico o los efectos secundarios de los cannabinoides y sus niveles medidos en sangre.

EVIDENCIA DE EFECTO ANALGÉSICO EN EL DOLOR CRÓNICO

Es sorprendente la falta de datos de calidad que respaldan convincentemente la utilización del cannabis medicinal para el tratamiento del dolor, especialmente considerando el hecho de que ha existido desde hace milenios y la rapidez con la que se ha extendido su uso en el tratamiento del dolor recientemente. Actualmente existen muy pocos estudios aleatorizados con bajo riesgo de sesgo y los resultados son poco concluyentes. Mirando la literatura, da la impresión de que hay más revisiones sistemáticas y metaanálisis que estudios reales que presenten datos empíricos.

Varias revisiones sistemáticas han analizado datos agrupados para cualquier tipo de dolor crónico. Whiting⁵ concluyó que existe evidencia de calidad moderada y calculó una *odds ratio* de 1,41 para una reducción del dolor del 30%. La Academia Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina (la *National Academies*) llevó a cabo una revisión y concluyó que hay evidencia de que los cannabinoides son efectivos para el tratamiento del dolor en adultos⁶. Sin embargo, para afirmar esto se basaron en gran medida en los mismos estudios revisados por Whiting. Más recientemente, Aviram⁷ también concluyó que los medicamentos a base de cannabis podrían ser eficaces para el dolor crónico, aunque la mayoría de los estudios incluidos en la revisión, en realidad, no mostraban un efecto de importancia clínica de la reducción del dolor. Del mismo modo, Stocking⁸ calculó recientemente un número necesario para tratar (NNT) de 24, y el cambio en la intensidad del dolor fue equivalente a una reducción de 3 mm en una escala visual analógica de 100 mm mayor que los grupo placebo. Desde una perspectiva clínica, tales hallazgos indican que los cannabinoides son de un valor limitado relativo. Primero, los efectos sobre el dolor parecen ser bastante pequeños y de escasa relevancia clínica. Segundo, se utilizaron dosis, vías de administración y formulaciones muy diferentes en todos los estudios. En tercer lugar, no parece muy útil intentar generalizar los efectos cannabinoides en tantos diferentes tipos de dolor crónico.

De igual manera, en la mayoría de las revisiones el beneficio clínico probablemente fue impulsado por los resultados positivos de estudios específicamente dirigidos a tratar el dolor neuropático, en el que la mejor evidencia disponible de eficacia fue en el estudio de Hauser⁹. Sin embargo, aquí también, los efectos son inconsistentes, relativamente pequeños y difíciles de interpretar en términos reales de utilidad clínica. Andrea¹⁰ revisó seis ensayos controlados y aleatorizados (RCT) de fitocannabinoides y encontró un NNT de 5,6 para una reducción del dolor del 30%, mientras que Petzke¹¹ encontró un NNT de 14 al revisar 15 estudios que incluyeron fitocannabinoides y fármacos.

Un reciente informe Cochrane concluyó que hay evidencia de muy baja calidad para el uso de cannabis a base de hierbas para el dolor neuropático crónico, pero otros han calificado la evidencia como de calidad moderada¹². En una encuesta reciente sobre el dolor a especialistas que administran cannabis de forma habitual en Israel, el dolor neuropático fue considerado por los encuestados como la mejor indicación.

En la última década, cinco RCT han examinado los efectos del cannabis medicinal en el dolor oncológico, sin encontrar evidencia para apoyar su utilización. Esto difiere de nuestra propia experiencia clínica, así como de la de muchos oncólogos israelíes¹³. En este contexto, es importante tener en cuenta que muchos síndromes de dolor por cáncer tienen un componente neuropático, y esto puede reflejarse en nuestra observación clínica.

Se han realizado numerosas revisiones, así como ensayos clínicos para tratar el dolor reumático (incluida la fibromialgia). Todos apuntan a una falta de evidencia. Alguno no solo establece que la evidencia es insuficiente sobre el beneficio de cannabinoides farmacéuticos en fibromialgia, osteoartritis, artritis reumatoide y dolor de espalda, sino también que hay evidencia de pobre relación beneficio/riesgo. Esta falta de efecto documentado es bastante sorprendente, considerando el bien documentado efecto inmunomodulador y antiinflamatorio de los cannabinoides en ensayos preclínicos, incluidos, por ejemplo, modelos de inflamación sinovial¹. Existen escasos estudios no controlados y/o aleatorizados con respecto al dolor visceral (síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, etc.) y ninguno que permita ninguna recomendación. En nuestra clínica no solemos recetar cannabis para dolor visceral, excepto como tercera línea para el dolor refractario en enfermedad inflamatoria intestinal o endometriosis.

EFFECTOS SECUNDARIOS EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO

En general, los efectos adversos leves fueron similares a los de otros medicamentos de uso común como mareos, boca seca, desorientación, náuseas, euforia, confusión y somnolencia. Los efectos adversos graves fueron raros. No se reportaron muertes en la literatura. Una reciente revisión Cochrane concluyó que hay muy poca evidencia de daño significativo en comparación con placebo. En el contexto de la epidemia actual de opioides, es importante tener en cuenta que todas las revisiones están de acuerdo con la seguridad relativa de los cannabinoides y la falta de efectos adversos graves a corto plazo.

Hay menos información en la literatura sobre los efectos secundarios a largo plazo de los cannabinoides. Los estudios están realizados sobre todo en pacientes con uso de cannabis recreativo a largo plazo. Los resultados indican que puede haber un aumento

Tabla 2. Puntos clave

El sistema endocannabinoide está involucrado en numerosos procesos fisiológicos relevantes para el procesamiento del dolor, como la inflamación, la nocicepción, la neuroplasticidad y las interacciones cognitivoemocionales
Falta evidencia para el uso clínico del cannabis en el tratamiento del dolor crónico, pero hay evidencia moderada para su uso específicamente en dolor neuropático
Los cannabinoides tienen en general un perfil de seguridad favorable. Es razonable su utilización en síndromes de dolor intratable
Se debe tener cuidado al utilizarlo en pacientes frágiles y polimedicados

de riesgo de bronquitis crónica, deterioro de la memoria, de la atención, de la toma de decisiones, en la planificación y trastornos psicológicos¹⁴. Un efecto adverso grave es el desarrollo de psicosis en niños y adolescentes, aunque no se ha establecido un riesgo en adultos hasta ahora. Revisiones recientes también sugieren que fumar cannabis puede desencadenar infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en los más jóvenes con uso recreacional, en cambio aún no hay datos sobre si fumar cannabis aumenta el riesgo de cáncer. Otro efecto a largo plazo es la dependencia del cannabis. En un estudio reciente en nuestra clínica, el riesgo de desarrollar dependencia fue del 10%, similar a un riesgo de por vida reportado anteriormente para el cannabis recreativo. Es difícil extrapolar en los pacientes conclusiones extraídas a partir de consumidores con uso lúdico de cannabis, ya que son poblaciones muy diferentes en términos de demografía, estado de salud, dosis, frecuencia de uso y concentraciones de THC¹⁵. Por lo tanto, existen aún muchos interrogantes en lo que al largo plazo se refiere. Las guías de tratamiento deberán poner cuidado especial en la prescripción de cannabinoides en poblaciones vulnerables (jóvenes, ancianos, pacientes psiquiátricos, etc.) (Tabla 2).

CONCLUSIÓN

El uso medicinal del cannabis se encuentra en un punto de inflexión. Existe mucha presión por parte de la industria, partidos políticos y organizaciones de pacientes para promover su uso temprano en el

tratamiento del dolor crónico. Existen muchos países en los cuales está permitido para una amplia gama de posibles indicaciones, sin haber demostrado eficacia y seguridad suficiente. Este cóctel da como resultado una situación en la que los médicos se enfrentan con avalanchas de solicitudes, si no demandas, de sus pacientes para recetar una sustancia de la cual conocen muy poco.

Se necesita urgentemente información básica de alta calidad. Hay que promover la prescripción informada, siguiendo las indicaciones adecuadas, contraindicaciones absolutas y relativas, dosis, formulaciones y datos con respecto a grupos de pacientes. No se recomienda fumar como una opción terapéutica. Se necesita caracterizar las diferencias entre diferentes cepas y los efectos de los cannabinoides que no sean THC/CBD.

También es necesario conocer información más amplia sobre los problemas de salud poblacional, como las tasas de adicción, la fuga de cannabis medicinal hacia el mercado recreativo, efectos sobre la conducción y la manipulación de maquinaria pesada o efectos en pacientes con trabajos que requieren una alta concentración mental.

Otra pregunta crucial es si, en el contexto de la epidemia actual de opioides, los cannabinoides tienen un papel en la sustitución del tratamiento con opiáceos o reducción de dosis, o estamos caminando por un camino similar, solo que con una familia farmacológica diferente.

A pesar de todo esto, y teniendo en cuenta de que ningún otro tratamiento para el dolor crónico está prescrito de esta manera, está claro que el cannabis llegó para quedarse.

En los próximos años veremos realizar un gran esfuerzo de investigación dirigido al desarrollo farmacéutico de medicamentos cannabinoides, al análisis de datos poblacionales y al de registros que reflejen la experiencia clínica, publicando evidencia de alta calidad con el fin de mejorar la atención de los pacientes del dolor crónico, así como mantener un alto estándar médico científico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lotsch J, Weyer-Menkoff I, Tegeder I. Current evidence of cannabinoid based analgesia obtained in preclinical and human experimental settings. *Eur J Pain*. 2018;22:471-84.
2. Wall MB, Pope R, Freeman TP, Kowalczyk OS, Demetriou L, Mokrysz C, et al. Dissociable effects of cannabis with and without cannabidiol on the human brain's resting-state functional connectivity. *J Psychopharmacol*. 2019;33:833-30.

3. Baron EP. Medicinal properties of cannabinoids, terpenes, and flavonoids in cannabis, and benefits in migraine, headache, and pain: an update on current evidence and cannabis science. *Headache*. 2018; 58:1139-86.
4. Baron EP, Lucas P, Eades J, Hogue O. Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. *J Headache Pain*. 2018;19:37.
5. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:2456-73.
6. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. Washington DC: National Academy of Sciences; 2017.
7. Aviram J, Samuely-Leichtag G. Efficacy of cannabis-based medicines for pain management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician*. 2017;20:E755-E796.
8. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 2018;159: 1932-54.
9. Hauser W, Petzke F, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management: an overview of systematic reviews. *Eur J Pain*. 2018;22:455-70.
10. Andrae MH, Carter GM, Shaparin N, Suslov K, Ellis RJ, Ware MA, et al. Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: a meta-analysis of individual patient data. *J Pain*. 2015;16:1221-32.
11. Petzke F, Enax-Krumova EK, Hauser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids for chronic neuropathic pain: a systematic review of randomized controlled studies. *Schmerz*. 2016;30: 62-88.
12. Mucke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD012182.
13. Mirelman D, Waissengrin B, Goldway N, Sharon H, Brill S, Wolf I. Use of medical cannabis: perceptions of Israeli oncologists. *Lancet Oncol*. 2019;20:475-7.
14. Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Solowij N. Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition: a systematic review. *Biol Psychiatry*. 2016;79:557-67.
15. Feingold D, Goor-Aryeh I, Brill S, Delayahu Y, Lev-Ran S. Problematic use of prescription opioids and medicinal cannabis among patients suffering from chronic pain. *Pain Med*. 2017;18:294-306.