

Consideraciones prácticas de la prescripción del cannabis medicinal para el dolor crónico

JORDI PÉREZ MARTÍNEZ

RESUMEN

El cannabis medicinal (CM) ha demostrado tener efectos beneficiosos para el tratamiento del dolor crónico. De los países donde este se ha legalizado debemos obtener el grado de experiencia y evidencia necesaria para incluir este producto en nuestra lista de analgésicos. Esta revisión proporciona aspectos básicos de la selección de pacientes y productos del CM para el especialista en dolor.

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

ABSTRACT

Medical cannabis (MC) has demonstrated beneficial effects in the treatment of chronic pain. From those countries where MC has been legalized, we must obtain the experience and evidence to include this product in the list of our current analgesic drugs. This review provides basic aspects of patient and product selection of MC for the pain specialist. (DOLOR. 2020;35:18-25)

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

Corresponding author: Jordi Pérez Martínez, Jordi.perez@muhc.mcgill.ca

INTRODUCCIÓN

A efectos de terminología, en esta revisión el término cannabis medicinal (CM) se refiere a productos naturales derivados directamente de la planta *Cannabis sativa* y el término cannabinoide se refiere a cualquier producto que interactúe con receptores endocannabinoides, por tanto, incluye el CM y productos farmacológicos. Esta revisión se centra solamente en el uso de CM como analgésico.

El CM entró en la medicina occidental en el siglo XVIII y durante más de un siglo, junto con el opio, se encontraba entre las opciones terapéuticas más utilizadas para el alivio sintomático de diferentes enfermedades. Su uso recreativo también aumentó, generando alarma social y consecuentemente provocando su etiqueta como sustancia de abuso y la prohibición de su producción, comercialización y consumo para uso recreativo y medicinal. Los avances en química orgánica en el siglo XX permitieron identificar los elementos del sistema endocannabinoide y sus acciones sobre el organismo. Este avance ayudó de forma definitiva a generar interés sobre el papel terapéutico del CM.

La medicina cannabinoide siempre ha estado ligada al tratamiento sintomático más que al terapéutico y, por ende, en la medicina del dolor es donde hay más interés, investigación y experiencia. El nabiximol es un fármaco que contiene extractos naturales de la planta del cannabis, la evidencia científica que ha generado ha sido la que más ha contribuido a despertar el interés por el uso de la planta como agente terapéutico en el dolor crónico, particularmente el neuropático.

SELECCIÓN DEL PACIENTE

Indicaciones del cannabis medicinal como analgésico

El dolor crónico es, sin duda, una de las indicaciones más frecuentes para el uso del CM. La Academia Nacional de Ciencias de EE.UU. resumió en 2017 la evidencia disponible del uso de CM para la salud¹. En la tabla 1 se evidencia que el dolor crónico en adultos es de las indicaciones con mejor evidencia.

Tabla 1. Evidencia científica del cannabis medicinal según la Academia Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina (la *National Academies*)

Evidencia sustancial o conclusiva del cannabis o los cannabinoides
– Tratamiento del dolor crónico en adultos – Antiemético para las náuseas y vómitos por quimioterapia – Espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple
Evidencia moderada del cannabis o los cannabinoides
– Mejora problemas transitorios del sueño en pacientes con síndrome de apnea del sueño, fibromialgia, dolor crónico y esclerosis múltiple
Evidencia limitada del cannabis o los cannabinoides
– Aumento de apetito y prevención de pérdida de peso asociado a HIV/SIDA – Mejora de los signos clínicos en la esclerosis múltiple – Mejora de síntomas del síndrome de Tourette – Mejora de ansiedad en pacientes con síndrome de ansiedad social (cannabidiol) – Mejora de síntomas del síndrome de estrés postraumático (nabilona)
Evidencia limitada de asociación estadística entre cannabis y:
– Mejores resultados (mortalidad, invalidez) tras daño cerebral traumático o hemorragia intracraneal
Evidencia limitada de que el cannabis o los cannabinoides son inefectivos
– Mejoría de síntomas en la demencia – Mejoría de la presión intraocular en el glaucoma – Reducción de depresión en casos con dolor crónico o esclerosis múltiple

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Adaptada de *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, et al., 2017¹*.

Lugar de los cannabinoides en las guías clínicas de dolor crónico

El dolor neuropático es el que ha generado mejores evidencias científicas y, en particular, las sociedades científicas canadienses han sido pioneras en asignar un lugar a los cannabinoides en sus guías clínicas. La guía del tratamiento farmacológico del dolor neuropático de la canadiense del dolor² le asigna el tercer escalón tras los gabapentinoides/antidepresivos y el tramadol/opioides. La canadiense de médicos de familia³ aconseja los cannabinoides para el dolor neuropático tras haber probado tres agentes (y para el dolor en paliativos tras dos agentes). El pro-

ducto recomendado para ambas indicaciones es la nabilona o el nabiximol. A destacar, que los productos naturales están desaconsejados como primera opción terapéutica en ambas guías.

Posteriormente, diversos metaanálisis sugieren que la evidencia de los cannabinoides en dolor crónico no oncológico es limitada⁴, sin embargo, para el dolor neuropático los datos sugieren beneficios que superan las potenciales complicaciones⁵. A la vista de lo anterior, es razonable iniciar la experiencia con CM con pacientes que presenten dolor crónico neuropático resistente a los abordajes iniciales con antidepresivos y antiepilépticos. El papel de los cannabinoides como alternativa a los opioides se está debatiendo en la actualidad.

Contraindicaciones del cannabis medicinal como analgésico

La única contraindicación formal para el uso del CM es el antecedente de reacción alérgica a productos cannabinoides. Tanto la nabilona como el dronabinol son derivados artificiales, por lo que puede haber alergia cruzada; sin embargo, el nabiximol contiene los dos alcaloides de la planta, el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), por lo tanto, la alergia a este puede ser mejor indicativo.

Ante la falta de evidencia, y dado que los alcaloides cannabinoides son muy lipofílicos, es razonable contraindicar el CM en pacientes gestantes y durante la lactancia. Los beneficios del CM en esta población ha de ser evaluado muy cautelosamente, ya que, por un lado, no hay evidencias que demuestren los efectos deletéreos sobre el feto o el lactante, aunque tampoco hay estudios poblacionales serios que lo descarten. Por otro lado, en estas pacientes el CM podría ayudar a reducir el uso de algunos fármacos con efectos negativos como los tricíclicos o los opioides usados en dolor habitualmente.

El THC es el alcaloide que potencialmente tiene más contraindicaciones por su efecto psicomimético psicotrópico, así, su uso se desaconseja en pacientes con historia personal o familiar importante de enfermedad bipolar o esquizofrenia. Por la misma razón, también se recomienda precaución en pacientes menores de 25 años, al afectar a su desarrollo cognitivo y rendimiento académico.

En pacientes con antecedentes de o en riesgo de toxicomanía, el THC a alta concentración y a dosis altas podría resultar en una droga de abuso. Así, se recomienda establecer las mismas precauciones que

se tomarían en un paciente similar al que se le prescriban opioides.

Por sus efectos cardiovasculares (taquicardia e hipotensión), los productos muy ricos en THC administrados a dosis elevadas se desaconsejan a pacientes con cardiopatía inestable. A nivel respiratorio, ni el CBD ni THC tienen contraindicaciones *per se*, sin embargo, es de sentido común evitar la administración fumada en cualquier paciente, pero sobre todo en aquellos con enfermedad pulmonar crónica.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

El clínico se enfrenta a varios dilemas al prescribir CM como analgésico, como consejo general, valga la máxima de iniciar con dosis bajas, con productos de mínimos efectos secundarios y aumentar la dosis de forma cautelosa.

Diferencias entre tetrahidrocannabinol y cannabidiol

La planta del cannabis contiene más de 60 cannabinoides, de los cuales el THC y el CBD son los mejor estudiados, sin embargo, esta contiene otros productos naturales que también pueden generar efectos positivos o negativos sobre el organismo como los terpenos y los flavonoides. Estos componentes conforman el llamado efecto séquito (*entourage* en inglés).

En cuanto a la disyuntiva entre THC y CBD, cabe recordar que ambos son psicotrópicos, puesto que ambos afectan al sistema nervioso central. Sin embargo, y ahí radica su potencial complejidad, el THC es psicomimético y puede alterar las capacidades mentales. La experiencia confirma que una gran parte de los efectos terapéuticos del CM se atribuyen al CBD y paralelamente la mayoría de los efectos secundarios se asocian al THC, por lo tanto, es razonable empezar siempre con un producto que contenga solamente CBD y en caso de no poder conseguirlo porque son productos caros y difíciles de manufacturar, un CM con una ratio muy alta en CBD/THC. La elección del producto dependerá también del síntoma a tratar. Así, por ejemplo, las náuseas responden al THC mientras que la ansiedad responde mejor al CBD⁶ (Tabla 2). En el campo del dolor, no está claro si el CBD es mejor o peor analgésico que el THC. El clínico ha de entender que la evidencia científica peca de escasa en esta particular disyuntiva.

Tabla 2. Efectos diferenciales del tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD)

Efectos terapéuticos	THC	CBD
Efecto sobre CB1	++	±
Efecto sobre CB2	+	±
Efecto sobre receptores TPV1	—	—
Antiinflamatorio	+	+
Inhibición de COX-1 y COX-2	—	—
Inmunorregulador	+	+
Efectos sobre el SNC	THC	CBD
Anticonvulsivo	+	++
Relajante muscular	++	+
Antinociceptivo	++	+
Psicotrópico	++	—
Ansiolítico	±	++
Antipsicótico	—	++
Antioxidante neuroprotector	+	++
Antiemético	++	+
Sedante	+	—
Agitación (en enfermedad de Alzheimer)	+	—
Reducción tics (síndrome de Tourette)	+	?
Reducción síndrome de abstinencia a opioides	+	?
Antimigrañoso	+	+
Trastorno bipolar	+	?
Distonía		+
Síntomas en enfermedad de Parkinson	+	?
Enfermedad neuronal (esclerosis lateral amiotrófica)	+	+
Efectos cardiovasculares	THC	CBD
Bradicardia	—	+
Taquicardia	+	—
Hipertensión	+	—
Hipotensión	—	+
Efectos gastrointestinales	THC	CBD
Aumento de apetito	+	—
Disminución tránsito intestinal	++	+

(continúa)

Tabla 2. Efectos diferenciales del tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) (*continuación*)

Anticanceroso	THC	CBD
Apoptosis en glioma	+	+
Inhibe migración celular en glioma	?	+
Efectos oftalmológicos	THC	CBD
Reduce presión intraocular	++	+
Visión nocturna	+	—

TPV1: receptor de potencial transitorio V1; COX-1: ciclooxigenasa 1; COX-2: ciclooxigenasa 2; SNC: sistema nervioso central.

Adaptada de Russo, et al., 2006⁶.

Papel de otros componentes de la planta: el efecto séquito

Más allá de la elección entre THC y CBD, con la experiencia se están observando patrones de prescripción que se explican no solo por el contenido en THC/CBD sino por los terpenos que conforman el efecto séquito. Hace pocos años, las plantas de cannabis se diferenciaban en dos fenotipos conocidos como sativa e indica. Estos dos tipos de planta, aun teniendo similar ratio de THC/CBD, pueden tener efectos diferentes y esta diferencia posiblemente se deba a su composición en terpenos. Las plantas de tipo sativa tienen terpenos euforizantes como el limoneno y/o el pineno mientras que las del tipo indica son más sedativas, posiblemente por el mirceno. Las diferencias entre sativa e indica son irrelevantes, ya que los cultivadores ahora trabajan con híbridos para conseguir más y mejores productos. En la actualidad, los clínicos interesados en la composición en terpenos del CM que prescriban dependen de los análisis a los que estén sujetas las compañías productoras o los cultivadores a pequeña escala. En la actualidad ya hay ciertas indicaciones sobre el papel clínico de los terpenos⁷.

Forma de administración

Tradicionalmente el cannabis se ha consumido inhalado por medio de la combustión de cigarrillos de marihuana. Los problemas de esta vía de administración incluyen: a) la combustión a altas temperaturas (600-900 °C), que genera monóxido de carbono, productos cancerígenos e irritantes para las vías respiratorias, y b) a esas elevadas temperaturas la tasa de carboxilación de los alcaloides (paso fundamental para activar el producto) es menos efectiva comparada con la vaporización, con lo que se malgasta el producto.

En la actualidad las dos formas de administración de CM recomendadas son la inhalada por vaporización y la oral con la ingestión de aceites de CM. La vía tópica con cremas de CM está en sus inicios y hay poca información al respecto. Las diferencias farmacocinéticas, así como las ventajas y desventajas de ambas, se explican en la figura 1. Como punto principal para tomar una decisión, cabe recordar que la vía inhalada es de inicio rápido y duración limitada a 1-2 horas, mientras que la vía oral es como un fármaco de liberación prolongada. La naturaleza del síntoma a tratar debe indicar la forma de administración que recomendaremos.

Dosis inicial y titulación

Como norma general hay que iniciar el tratamiento a dosis bajas y con una posología de una vez al día, generalmente antes de dormir, con el fin de minimizar las consecuencias de los posibles efectos secundarios como sedación o mareo que los pacientes pueden experimentar, sobre todo la población anciana. Con la formulación inhalada es imposible calcular las dosis administradas, ya que el nivel plasmático depende de: a) la concentración de THC del producto; 2) la temperatura a la que se inhala, y 3) la profundidad de la inhalación y el número de repeticiones que el paciente haga. Así, cuando se recomienda el CM inhalado, es mejor iniciar con una única vaporización y esperar 15-30 minutos a los efectos hasta repetir con otra. En estos casos, la documentación de la dosis administrada se basa en el número de inhalaciones por día y el consumo diario de CM en gramos de planta seca.

La dosificación del CM en forma de aceite por vía oral se asemeja mucho más a las pautas terapéuticas tradicionales. El CM en aceite se dosifica en gotas o en fracciones de mililitros. Sabiendo el porcentaje en

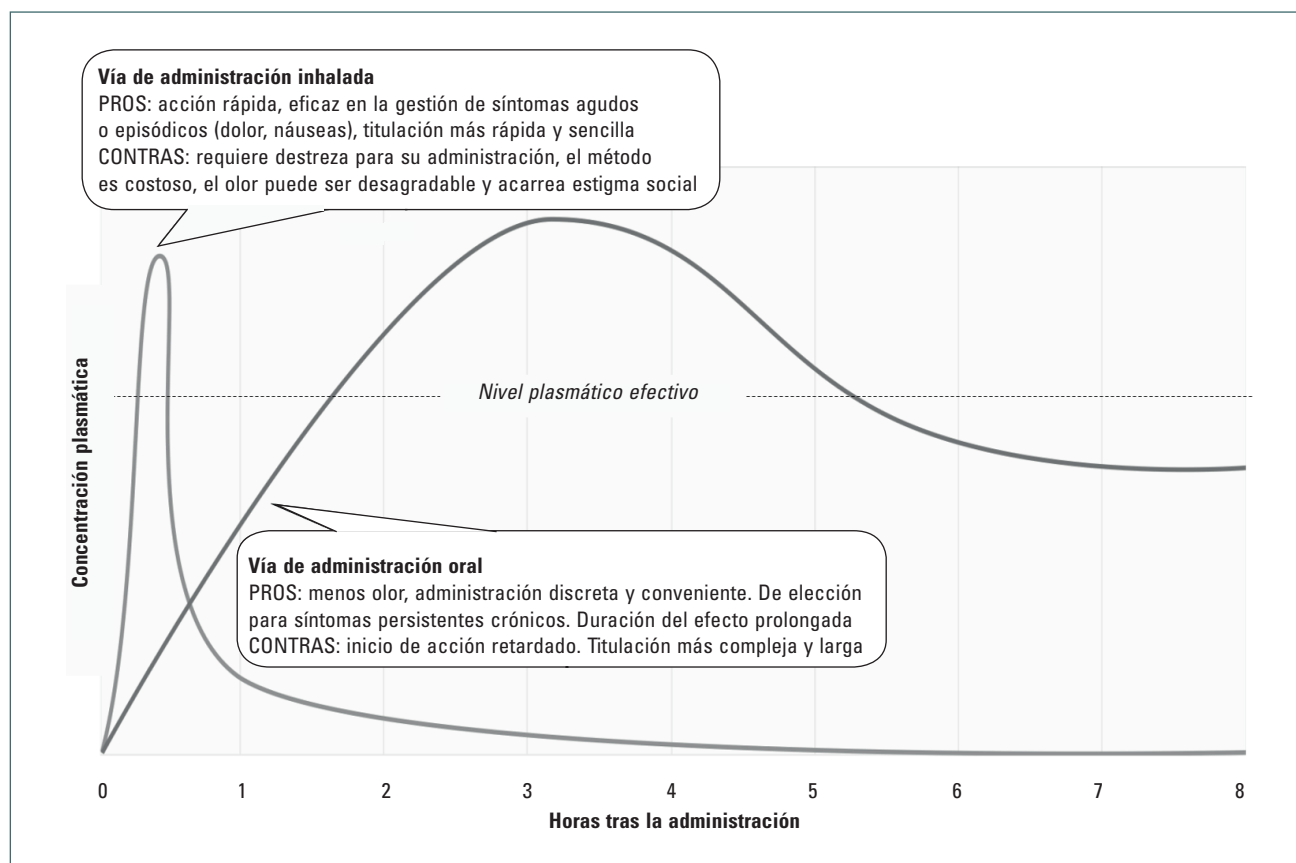


Figura 1. Diferencias entre la vía de administración inhalada y oral del cannabis medicinal.

THC/CBD del producto, se puede calcular fácilmente la dosis de THC/CBD administrada.

Como recomendación general se sugiere iniciar el tratamiento con una dosis de THC o CBD de 2 a 3 mg una vez al día⁸. El lector debe recordar que una vaporización de nabiximol contiene 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD.

Dosis máximas y cambio de producto

Al llegar a una dosis de 10 mg de CBD o de THC una vez al día es razonable iniciar una segunda dosis siguiendo las mismas instrucciones que durante la titulación. Dosis superiores a 50 o 60 mg al día de CBD o THC son infrecuentes en medicina del dolor.

Elección del proveedor

Dependiendo de la regulación de cada país, las alternativas pueden variar desde: a) acceso a CM cultivado por el propio paciente o por una tercera persona; b) CM cultivado y suministrado por el propio

país, y c) proporcionado por una empresa cultivadora con permiso de las autoridades sanitarias.

En cualquier caso, el prescriptor debe conocer detalles del producto como: a) calidad y seguridad siguiendo recomendaciones de las autoridades sanitarias; b) forma de venta (planta seca, aceite concentrado, comestibles, crema, etc.); c) concentración de THC y CBD en porcentaje del producto final, y d) presencia y porcentaje (cuando es posible) de otros productos como otros alcaloides y terpenos.

PRECAUCIONES

Efectos secundarios a corto plazo

Los efectos secundarios del THC y del CBD se resumen en la figura 2. A destacar que las evidencias se han generado a partir de estudios con consumidores recreativos y a dosis altas. La experiencia con CM es, por el momento, positiva y, en general, los efectos secundarios observados son leves, tolerables y

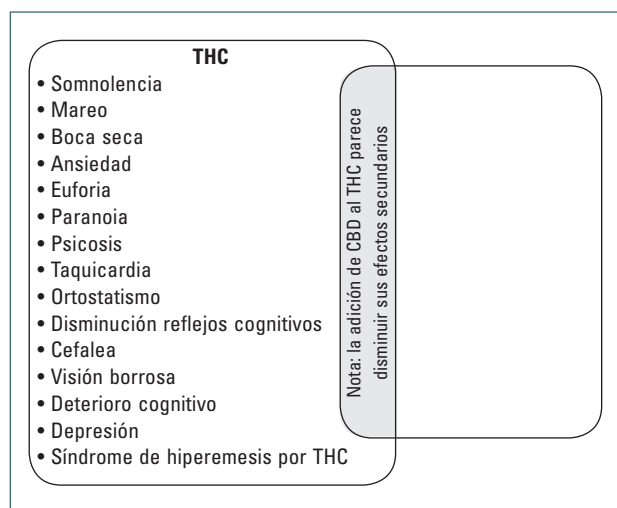


Figura 2. Efectos secundarios del tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD).

generalmente atribuibles al THC⁹. Un estudio observacional de un año de duración en pacientes con dolor crónico que usaban CM vaporizado demostró, en comparación con un grupo control, una mayor prevalencia de efectos secundarios en el grupo activo. Los más frecuentes fueron cefalea, nasofaringitis, náusea, somnolencia y mareos; sin embargo, estos efectos secundarios aparecieron de forma temprana y se consideraron de poca gravedad¹⁰.

Interacciones farmacológicas

Tanto el THC como el CBD se metabolizan en el hígado mediante los enzimas del complejo CYP450. Esto tiene las siguientes implicaciones: a) los pacientes con polimorfismos genéticos de este sistema pueden experimentar efectos secundarios o falta de respuesta al tratamiento, y b) los fármacos que también utilizan este sistema CYP450 potencialmente pueden generar interacciones farmacológicas con el THC y/o CBD. Con las dosis de CM que se están usando en la actualidad no se han observado complicaciones graves, sin embargo, se sugiere precaución en pacientes que reciban ciertos antibióticos, antifúngicos y antidepresivos, y cautela máxima en pacientes que toman clozapina, warfarina, teofilina, clozapina u olanzapina¹¹.

El segundo tipo de interacción se refiere a la suma de efectos secundarios del THC, principalmente, en pacientes tratados con fármacos que también provocan efectos secundarios similares sobre el sistema nervioso como antiepilépticos, antidepresivos u opioides. En estos casos se recomienda disminuir la dosis del fármaco o del THC para evitar consecuencias.

La coadministración de opioides y CM es de particular interés en nuestra especialidad. Una de las primeras consecuencias positivas del efecto terapéutico del CM es la disminución (e incluso interrupción) del uso de fármacos analgésicos opioides y no opioides¹². En pacientes con dolor crónico, la monitorización de fármacos analgésicos es fundamental y ha de ser llevada a cabo de forma dinámica con el paciente y en relación con los síntomas.

Efectos secundarios a largo plazo

La mayoría de los estudios demostrando efectos deletéreos del cannabis a largo plazo se han hecho con consumidores y no con pacientes, por lo tanto no hay suficiente evidencia como para poder informar de forma adecuada a los pacientes que reciban CM.

La adicción al CM es, sin duda, uno de los principales celos de los clínicos. Comparado con otros productos legales como el alcohol o la nicotina, el cannabis tiene menor potencial adictivo¹³. Los especialistas en dolor estamos formados en identificar a pacientes con potencial de usar los fármacos de prescripción controlada de forma aberrante o abusiva; en los pacientes que reciben CM, las mismas precauciones deben tenerse en cuenta para asegurar una práctica clínica segura para el paciente y la sociedad.

Estrategias terapéuticas de interrupción

Los consumidores de THC a alta concentración y dosis elevadas pueden desarrollar síndrome de abstinencia al interrumpir bruscamente el tratamiento. El síndrome de abstinencia raramente se observa en pacientes tratados con CM, puesto que normalmente reciben productos ricos en CBD y cuando reciben THC es a dosis bajas. Con la legalización del cannabis, el médico se puede encontrar en situaciones en las que el paciente ha de dejar de tomar/consumir el producto, tales como la hospitalización urgente, viaje al extranjero, falta de *stock* de producto, etc. En esos casos, alternativas como los nabiximoles o la gabapentina pueden ser de utilidad para paliar la ansiedad que caracteriza la ausencia de THC¹⁴.

CONSIDERACIONES FINALES

La legalización del CM en países como EE.UU. y Canadá ha abierto la puerta a utilizar de nuevo un viejo fármaco. El sistema endocannabinoide está ín-

timamente relacionado con muchas funciones orgánicas, especialmente las del sistema nervioso, por lo tanto, cabe esperar que los cannabinoides jueguen un papel importante en el control de síntomas y enfermedades donde este sistema esté implicado. El hecho de que el CM no es un solo un fármaco sino un conjunto de productos llama a un cambio de mentalidad en el clínico. No se espera que practiquemos la naturopatía, pero sí que abramos la mente a aprender a tratar el dolor de nuestros pacientes con productos vegetales que no se nos enseñaron en la facultad de medicina. Aplicar los principios básicos de la farmacología y medicina clásica en el campo de los cannabinoides es un reto, pero no es imposible.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 12 de enero de 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK423845/>.
2. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014;19:328-35.
3. Allan GM, Ramji J, Perry D, Ton J, Beahm NP, Crisp N, et al. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician.* 2018;64:111-20.
4. 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.
5. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7;3:CD012182.
6. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses.* 2006;66:234-46.
7. Russo EB. Taming THC. Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol.* 2011;163:1344-64.
8. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med.* 2018;49:12-9.
9. Cyr C, Arboleda MF, Aggarwal SK, Balneaves LG, Daeninck P, Néron A, et al. Cannabis in palliative care: current challenges and practical recommendations. *Ann Palliat Med.* 2018;7:463-77.
10. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP; COMPASS study team. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain.* 2015;16:1233-42.
11. Antoniou T, Bodkin J, Ho JM-W. Drug interactions with cannabinoids. *CMAJ.* 2020;2(192):E206.
12. Boehnke KF, Scott JR, Litinas E, Sisley S, Williams DA, Clauw DJ. Pills to pot: Observational analyses of cannabis substitution among medical cannabis users with chronic pain. *J Pain.* 2019;20:830-41.
13. Gable RS. Acute toxicity of drugs versus regulatory status. En: Fish JM, editor. *Drugs and society: U.S. Public policy.* Lanham, MD: Rowman & Littlefield; 2006. pp.149-162.
14. Bonnet U, Preuss UW. The cannabis withdrawal syndrome: current insights. *Subst Abuse Rehabil.* 2017;27;8:9-37.