



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**PLANTAS MEDICINALES ORIGEN DE
DROGAS DE ABUSO (III): USO DEL CANNABIS
Y CANNABINOIDES EN EL TRATAMIENTO
DEL DOLOR**

Autor: Laura García de la Cueva

DNI: 49102943J

Fecha: Julio 2019

Tutor: Rubén Martín Lázaro

ÍNDICE

RESUMEN	- 3 -
INTRODUCCIÓN	- 3 -
OBJETIVOS	- 5 -
METODOLOGÍA	- 6 -
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	- 6 -
FARMACOLOGÍA DEL CANNABIS Y SISTEMA ENDOCANNABINOIDE.....	- 6 -
FARMACOCINÉTICA DE LOS CANNABINOIDES	- 10 -
DOLOR CRÓNICO: CONCEPTO Y TRATAMIENTO ACTUAL	- 11 -
EFECTO ANALGÉSICO DEL CANNABIS Y LOS CANNABINOIDES.....	- 12 -
TOXICIDAD DEL CANNABIS.....	- 15 -
CONCLUSIONES	- 16 -
BIBLIOGRAFÍA	- 17 -

RESUMEN

El dolor crónico es un problema de salud a nivel mundial que puede afectar gravemente a la calidad de vida de los que lo padecen, además de constituir un reto terapéutico por ser difícil de controlar totalmente con los fármacos disponibles. Los pacientes que no responden correctamente a los analgésicos convencionales, que presentan efectos adversos graves o contraindicación de estos tratamientos necesitan urgentemente otras alternativas terapéuticas. El tratamiento actual del dolor severo se basa principalmente en los analgésicos opioides, un grupo de fármacos que presenta un perfil de efectos adversos mal tolerado por muchos pacientes. Existen evidencias científicas crecientes que relacionan el sistema de neurotransmisión cannabinoide con la nocicepción y que sugieren que tanto el cannabis medicinal como algunos cannabinoides tienen un potencial interesante para el manejo del dolor en estos pacientes refractarios. Para el desarrollo de este trabajo se ha recurrido a artículos científicos disponibles en PubMed y ScienceDirect, consultado bases de datos como ClinicalTrials y Toxnet, además de libros disponibles en las bibliotecas de la Universidad Complutense de Madrid. Es cierto que la investigación actual muestra que el cannabis puede tener efecto analgésico, pero los estudios que se han llevado a cabo hasta la fecha son limitados y no han sido capaces de encontrar evidencias para poder recomendar su uso. Por tanto, todavía está por establecer la eficacia del cannabis y los cannabinoides en el tratamiento del dolor, tanto como una alternativa a los opiáceos como en terapia conjunta, así como de identificar las formas de administración idóneas para conseguir eficacia terapéutica con los mínimos efectos adversos posibles.

Palabras clave: cannabis, cannabinoides, dolor crónico, Δ -9-tetrahidrocannabinol, cannabinoide, sistema endocannabinoide.

INTRODUCCIÓN

El cannabis o cáñamo (*Cannabis sativa* L.) es actualmente la sustancia ilegal psicoactiva más frecuentemente utilizada en todo el mundo y el número de usuarios continúa aumentando cada año. El cannabis es una de las drogas más comunes entre las personas jóvenes, solo por detrás del tabaco y el alcohol, lo que se debe a la percepción generalizada de que es una sustancia a la que se puede tener fácil acceso y con bajo riesgo de producir efectos perjudiciales ⁽¹⁾. Sin embargo, en los últimos años ha empezado a cobrar gran interés el potencial terapéutico tanto del cannabis como de sus componentes activos, ya que se ha comprobado que podrían ser útiles para el tratamiento del dolor crónico, de la epilepsia, de los vómitos asociados a la quimioterapia o de la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple.

El cannabis es una planta ampliamente distribuida que crece prácticamente en todas las partes del mundo y que se ha usado desde la antigüedad con diferentes fines, tanto terapéuticos como recreativos. El origen natural de esta especie se sitúa en regiones del centro y sudeste asiático, pero no fue hasta el siglo XIX cuando se introdujo en la medicina occidental, donde rápidamente se popularizó por sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias, anticonvulsivantes, sedantes y antiespasmódicas ⁽²⁾. No obstante, durante el siglo XX el uso medicinal de las preparaciones de cannabis empezó a declinar progresivamente a favor del uso de nuevos fármacos de síntesis, principalmente porque los extractos de la planta tenían una composición muy variable y efectos muchas veces impredecibles. En la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes de las Naciones Unidas el cannabis fue incluido en la Lista I, considerado por tanto una droga con elevado potencial de abuso y sin uso médico aceptado ^(3,4). A partir de los años setenta resurge de nuevo el interés por las aplicaciones medicinales del cannabis y comienzan a incrementar los estudios farmacológicos sobre los cannabinoides, que son los compuestos activos de *C. sativa*. Esto se produce en respuesta a la expansión del uso del cannabis como droga recreativa entre los jóvenes de Estados Unidos y otros países occidentales. Sin embargo, su condición de sustancia sometida a fiscalización internacional ha dificultado los estudios. Finalmente, el interés por las aplicaciones terapéuticas de *C. sativa* aumenta en los años noventa con el descubrimiento del sistema endocannabinoide, que comprende los receptores de cannabinoides, sus ligandos endógenos y las enzimas que participan en la síntesis y la degradación de los compuestos. A partir del cannabis se han aislado multitud de compuestos de diferente naturaleza, como aceite esencial con compuestos terpénicos, alcaloides, compuestos fenólicos o también compuestos nitrogenados. Los componentes más interesantes son los cannabinoides, de los que existen más de un centenar de estructuras identificadas.

En los últimos años ha aumentado considerablemente el interés en desarrollar productos medicinales derivados del cannabis para el tratamiento del dolor, ya que existen evidencias que sugieren su efectividad como agente analgésico. El dolor crónico es un problema de salud a nivel mundial cuya prevalencia sigue aumentando y, a pesar de la gran cantidad de investigación que existe, el tratamiento de este trastorno sigue suponiendo un reto terapéutico. El dolor agudo se puede controlar bien mediante las terapias actuales, pero en cambio el dolor crónico muchas veces es refractario a la farmacoterapia convencional. Aunque es difícil evaluar la incidencia global, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que cada año 1 de cada 10 adultos es diagnosticado de dolor crónico ⁽⁵⁾. Se estima que uno de cada cinco europeos padece dolor crónico, lo que representa un 19%. A nivel nacional no se han realizado demasiados estudios epidemiológicos, pero datos recientes proporcionados por la encuesta *National Health and Wellness Survey* (NHWS) de 2010, indican que la prevalencia está un poco por debajo de la media europea, siendo uno de cada seis españoles los que padecen dolor crónico (17%). Además, se indica que entre los pacientes que tomaban únicamente

medicamentos prescritos por el médico, un 15% seguían experimentando dolor severo y un 68% dolor moderado. La mayoría de los pacientes encuestados que solo toman medicamentos de prescripción correspondían con aquellos que sufren dolor grave, mientras que aquellos que padecen dolor moderado o leve tienden más a la automedicación ⁽⁶⁾. Puesto que el dolor provoca un impacto negativo a nivel físico, funcional y emocional, es esencial una estrategia terapéutica efectiva para restaurar y mantener la calidad de vida de los pacientes. En una encuesta realizada a 46.394 personas de 16 países diferentes de Europa, se indica que un 40% de las personas que sufren dolor crónico no están satisfechas con su tratamiento, viendo afectados negativamente aspectos de su vida diaria como trabajar fuera de casa, dormir, hacer ejercicio, conducir, participar en actividades sociales o incluso poder vivir de forma independiente ⁽⁷⁾. Además, en este mismo artículo se preguntaba a los encuestados si alguna vez habían sido diagnosticados de depresión a causa de su enfermedad y un 21% respondió que sí, siendo España el país que tenía la tasa más alta de depresión entre los pacientes con dolor crónico (29%) ⁽⁷⁾. Actualmente, muchos pacientes siguen experimentando dolor tras probar todos los analgésicos de diferentes tipos disponibles, lo que da lugar a una peor calidad de vida y puede originar síntomas de ansiedad y depresión. Además, a nivel social, el dolor crónico supone un gasto económico importante como resultado de la necesidad de una mayor inversión en asistencia sanitaria, aparición de discapacidad y pérdida de productividad en las personas que lo padecen. Las evidencias de estudios preclínicos obtenidas en modelos animales de dolor patológico respaldan la hipótesis de que el tratamiento del dolor podría ser una de las aplicaciones terapéuticas más prometedoras para los cannabinoideos, por lo que en los últimos años se ha potenciado la búsqueda de nuevos agentes analgésicos a partir de estos compuestos.

OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son los siguientes:

- Describir en profundidad la farmacología del cannabis y las bases del sistema endocannabinoide.
- Aportar las evidencias científicas más actualizadas sobre el efecto analgésico del cannabis y de los cannabinoideos.
- Realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el estado del uso del cannabis y de los cannabinoideos en el tratamiento del dolor.
- Exponer la dualidad tóxica y terapéutica de *C. sativa*.

METODOLOGÍA

Para este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando libros especializados, páginas web de referencia como la *United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC) o la *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) y artículos y publicaciones disponibles en diferentes bases de datos como PubMed, ScienceDirect, ClinicalTrials, Toxnet o Scholar Google. Para la búsqueda se han utilizado los siguientes descriptores en inglés: “cannabis”, “cannabis sativa”, “endocannabinoid system”, “THC”, “CBD”, “pain”, “pain treatment” y “chronic pain”. Se ha seleccionado información en inglés y se ha realizado una restricción temporal a los últimos quince años.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Farmacología del cannabis y sistema endocannabinoide

Los cannabinoides son metabolitos secundarios con estructura terpenoica que se concentran en la resina secretada por las flores femeninas de la planta. El Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) es el principal compuesto con actividad biológica y actividad psicotrópica del cannabis, pero se han identificado un total de 104 cannabinoides diferentes en *C. sativa*, entre los que cabe destacar también el cannabidiol (CBD), el cannabinol (CBN), el cannabicromeno (CBC) o el cannabigerol (CBG) ⁽³⁾. La gran mayoría de los cannabinoides se encuentran en proporciones traza, solo los de la familia del Δ^9 -THC y del CBD ocupan una cantidad considerable de la fracción total de cannabinoides de la planta. Aunque las moléculas de este tipo no se encuentran exclusivamente en el cannabis, ya que son detectables en algunas otras especies del reino vegetal, *C. sativa* es la única que produce cannabinoides en concentraciones tan elevadas, y de hecho pocas especies vegetales superan tal cantidad de cualquier metabolito secundario. Aunque el Δ^9 -THC es el cannabinoide mayoritario y el principal componente psicoactivo del cannabis responsable de los efectos centrales, se ha estipulado que el resto de componentes secundarios son capaces de modular su actividad, bien potenciando sus efectos beneficiosos o disminuyendo los efectos no deseados. En concreto, a lo largo de los últimos años muchos estudios han mostrado que el CBD podría tener un efecto protector frente a ciertos efectos fisiológicos negativos del Δ^9 -THC e incluso antagonizar algunos de sus efectos adversos. Al contrario que el Δ^9 -THC, el CBD carece de efectos psicoactivos, pero también se ha estudiado a fondo por su potencial terapéutico ⁽⁸⁾.

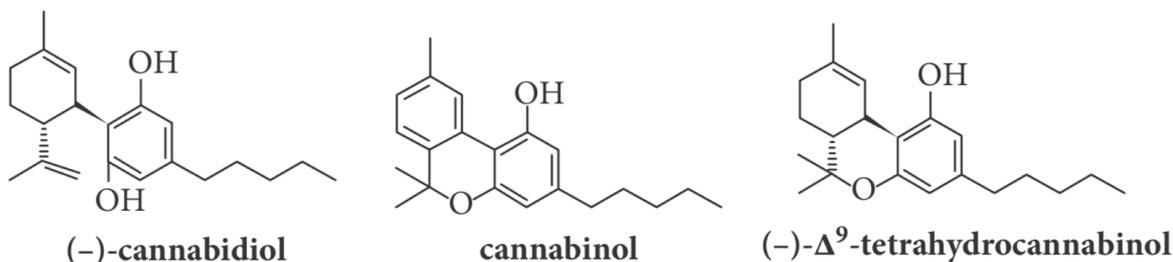


Figura 1 – Estructura de los principales fitocannabinoides ⁽⁵⁾.

Los fitocannabinoides imitan los efectos de los cannabinoides endógenos activando receptores específicos. Se han identificado dos receptores de cannabinoides, llamados receptor de cannabinoides de tipo 1 (CB₁) y receptor de cannabinoides de tipo 2 (CB₂). Ambos son receptores acoplados a proteínas G. Estos receptores se diferencian en su secuencia de aminoácidos, los mecanismos de señalización intracelular, su distribución en los diferentes tejidos y su sensibilidad a ciertos agonistas y antagonistas que muestran una marcada selectividad por uno u otro. Los receptores CB₁ se encuentran principalmente en el sistema nervioso central (SNC), aunque también se expresan en tejidos periféricos del sistema cardiovascular, sistema reproductor y tracto gastrointestinal, pero en menor medida. Mediante estudios de microscopía electrónica se ha comprobado que el receptor CB₁ aparece sobre todo a nivel presináptico, y desempeña un papel fundamental en procesos relacionados con la memoria, el control de la función motora y la analgesia. De hecho, existe una elevada expresión de este receptor en áreas del sistema nervioso implicadas en la modulación del dolor, como la sustancia gris periacueductal o las neuronas nociceptivas de los ganglios de las raíces dorsales ⁽⁹⁾. La activación de los receptores CB₁ produce una inhibición en la liberación de diferentes neurotransmisores tanto excitatorios como inhibitorios. Por el contrario, los receptores CB₂ se expresan sobre todo en células y tejidos periféricos que forman parte del sistema inmunitario, destacan en bazo, linfocitos B y células *natural killer* (NK), y su activación modula la migración de células inmunitarias y liberación de citoquinas. Además, se piensa que estos receptores se localizan en la región postsináptica ^(3,8,9). Tanto los receptores CB₁ como CB₂ están acoplados a una proteína G de la familia G_{i/o}, lo que produce la inhibición de la enzima adenilato ciclasa y activación de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK, de las siglas en inglés *mitogen-activated protein kinases*), estas últimas reguladoras del crecimiento y la diferenciación celular. Por otro lado, solo la activación de los receptores CB₁, y no de los CB₂, modula el transporte de los iones calcio y potasio a través de la membrana plasmática, propiedad ligada a la disminución de la excitabilidad neuronal y disminución de la liberación de neurotransmisores como ácido γ -aminobutírico (GABA), glutamato o acetilcolina. En concreto, se produce una inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo N y de tipo P/Q y se estimulan los canales rectificadores de potasio ⁽¹⁰⁾. A parte, se ha comprobado

que los cannabinoides también pueden unirse a otros tipos de receptores, como el receptor de potencial transitorio vanilloide 1 (TRPV1, de las siglas en inglés *transient receptor potential vanilloid 1*) ⁽¹¹⁾. El TRPV1 es un receptor de tipo canal iónico que desempeña un papel fundamental en la nocicepción periférica, por lo que sus ligandos también son de interés para el desarrollo de agentes analgésicos.

Estos receptores son activados tanto por los fitocannabinoides como por los cannabinoides endógenos que se sintetizan en el organismo. El primer endocannabinoide descubierto fue la N-araquidonoiletanolamina (AEA), conocida como anandamida, y posteriormente se descubrió el 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Son moléculas de naturaleza lipídica que se sintetizan a demanda a partir de los fosfolípidos de la membrana plasmática y se liberan inmediatamente sin almacenarse en vesículas. Tanto la AEA como el 2-AG son eicosanoides derivados del ácido araquidónico y se unen a receptores CB₁ y CB₂, pero con diferente afinidad. La variación en la afinidad por un receptor u otro puede deberse, al menos en parte, a la presencia de diferentes sitios de unión para los ligandos. Existen más moléculas endógenas que interaccionan con los receptores de cannabinoides, como la oleamida, la virodamina o la N-araquidonoildopamina (NADA), pero su papel fisiológico está aún por determinar. La AEA se une tanto a receptores CB₁ como CB₂, pero su afinidad es mucho mayor por los receptores CB₁. Este mediador se sintetiza en la neurona postsináptica y actúa como un mensajero retrógrado regulando la liberación de neurotransmisores en las terminales presinápticas que expresan receptores CB₁. Además, la AEA se comporta como agonista del receptor TRPV1, implicado en la sensación de dolor. Por otro lado, el 2-AG se une también a ambos tipos de receptores de cannabinoides y, aunque presenta menor afinidad por los receptores CB₁ que la AEA, es considerado el principal endocannabinoide en el cerebro porque es el que se encuentra en mayor concentración, siendo su nivel basal unas 1000 veces más alto ^(9,11).

La señalización retrógrada mediada por el sistema endocannabinoide comienza con la síntesis de los cannabinoides endógenos en la terminal nerviosa postsináptica en respuesta a un estímulo nervioso. El 2-AG es sintetizado a partir del diacilglicerol (DAG) por acción de la enzima diacilglicerol lipasa- α (DAGL α). La AEA se obtiene a partir del fosfolípido de membrana N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE, por sus siglas en inglés *N-acyl-phosphatidylethanolamine*) mediante la acción de una fosfolipasa específica (NAPE-PLD). Al ser compuestos de naturaleza lipídica, los endocannabinoides atraviesan fácilmente la membrana plasmática y se unen a los receptores de cannabinoides en la membrana presináptica. Esto va a producir una disminución de la liberación de neurotransmisores ya que se inhiben los canales de calcio y se inhibe la entrada de iones calcio al interior celular, necesarios para el proceso de exocitosis. Tras la activación de los receptores, los endocannabinoides son eliminados de la hendidura sináptica mediante un proceso de recaptación celular y posterior hidrólisis. El 2-AG es degradado por acción de la enzima monoacilglicerol lipasa (MAGL), dando lugar a ácido araquidónico y

glicerol. La AEA en cambio es degradada por la enzima hidrolasa amida de ácidos grasos (FAAH, siglas de *fatty acid amide hydrolase*) en ácido araquidónico y etanolamina. Este es el proceso general para comprender la señalización del sistema endocannabinoide, pero existen rutas metabólicas alternativas dependiendo del lugar del organismo o de las condiciones fisiológicas ^(12,13).

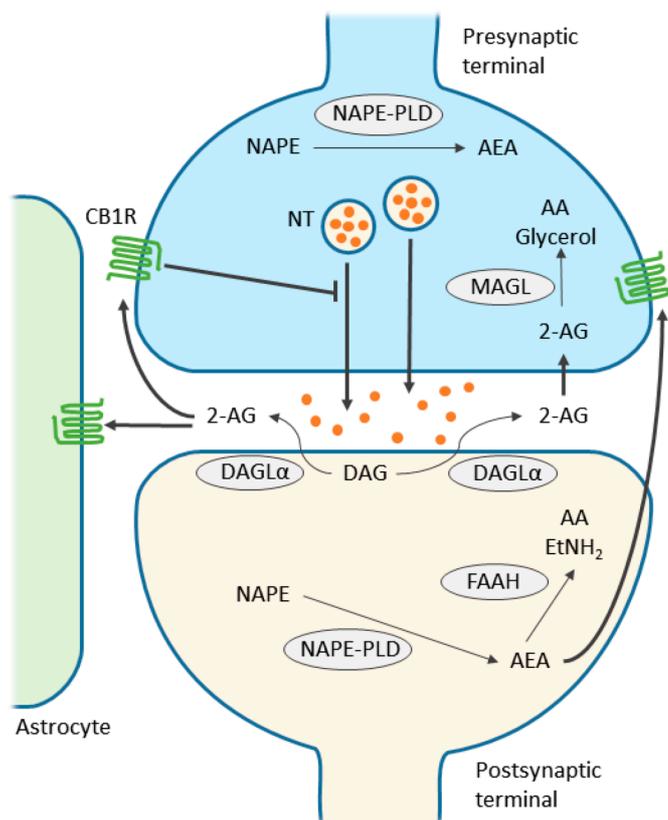


Figura 2 – Representación esquemática del mecanismo de señalización retrógrada mediado por el sistema endocannabinoide en la sinapsis neuronal ⁽⁹⁾.

En cuanto a los fitocannabinoides, está bastante bien estudiada la interacción con los receptores y las implicaciones clínicas derivadas del mecanismo de acción de los dos cannabinoides más interesantes por su potencial farmacológico, que son el Δ^9 -THC y el CBD:

- **Δ^9 -THC.** El Δ^9 -THC activa los receptores CB₁ y CB₂, pero se ha visto que la magnitud de los efectos que produce es bastante menor que en el caso de otros agonistas puros CB₁/CB₂, como los cannabinoides sintéticos CP55940, HU-210 o la nabilona ^(8,14). Al mostrar relativamente baja eficacia como agonista de estos receptores, el efecto máximo del Δ^9 -THC puede variar en cada tejido. Por ejemplo, en tejidos en los que hay una elevada expresión de receptores de cannabinoides o en los que su señalización es particularmente eficiente, cabe esperar que el efecto del Δ^9 -THC sea importante. En cambio, en tejidos con baja expresión de estos receptores o señalización poco eficiente, puede que el Δ^9 -THC no produzca ningún efecto detectable derivado de la activación de receptores de cannabinoides o incluso que

actúe antagonizando los efectos de agonistas puros que tienen mayor eficacia ⁽¹⁵⁾. Por tanto, el Δ^9 -THC es un agonista parcial de receptores de cannabinoides.

- **CBD.** El CBD originalmente fue propuesto como un modulador alostérico negativo o antagonista de los receptores de cannabinoides, ya que en varios estudios se ha visto que es capaz de desplazar al CP55940 de los receptores CB₁ y CB₂ en concentraciones del rango micromolar. Aunque el mecanismo de acción de este cannabinoide sigue sin estar del todo claro, se ha estipulado que el CBD podría comportarse como un agonista parcial del receptor CB₁ y agonista inverso del receptor CB₂. Sin embargo, existen cada vez más evidencias que indican que el CBD produce muchos de sus efectos *in vivo* interaccionando con otros tipos de receptores que no pertenecen al sistema endocannabinoide ^(8,10). Se han realizado estudios que indican que el CBD es capaz de activar los receptores de serotonina 5-HT_{1A}, mecanismo por el cual muestra efecto antiemético y ansiolítico. El CBD también interacciona con los receptores opioides de tipo μ y δ y con el receptor TRPV1, por lo que está implicado en la modulación de la nocicepción.

Farmacocinética de los cannabinoides

La farmacocinética comprende la absorción de los cannabinoides tras su administración por diferentes rutas y a partir de diferentes formulaciones, su distribución en los tejidos, el metabolismo tanto hepático como extrahepático y su eliminación a través de las heces, orina, sudor, saliva y cabello. Los fitocannabinoides se consumen principalmente por vía inhalatoria, ya que es la que produce una absorción más rápida, pero también es frecuente la ingestión oral por medio de bebidas o alimentos sólidos, siendo en este caso la absorción más lenta. A parte, también se ha descrito la administración rectal, bucal y sublingual. En cuanto a su distribución, los cannabinoides presentan elevada liposolubilidad, por lo que penetran rápidamente en los tejidos que se encuentren altamente vascularizados, como hígado, riñón, corazón, glándula mamaria, placenta o bazo. Por ello, sus concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente. Posteriormente se van a redistribuir en el tejido adiposo, que constituye su principal depósito en el organismo. Los cannabinoides pueden tardar varias semanas en ser totalmente eliminados tras su administración. Con exposiciones prolongadas al cannabis, los cannabinoides se concentran en el tejido adiposo del organismo y quedan retenidos durante largos periodos de tiempo. La farmacocinética del Δ^9 -THC es la que se ha estudiado en mayor detalle. El Δ^9 -THC se metaboliza en el hígado por mediante reacciones de oxidación mediadas por el citocromo P-450 para dar lugar al 11-hidroxi- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (11-OH-THC). El 11-OH-THC es un metabolito que también tiene actividad psicoactiva. Se ha sugerido que se pueden formar compuestos derivados de la conjugación del Δ^9 -THC y del 11-OH-THC con ácidos grasos, lo que aumenta la estabilidad de estos compuestos en el tejido adiposo. Posteriormente, la oxidación de este último produce 11-nor-9-carboxi- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC-COOH), un

metabolito inactivo que tiene valor diagnóstico porque es el que se excreta a través de la orina tras conjugarse con ácido glucurónico. El metabolismo del CBD es similar al del Δ^9 -THC, se produce una oxidación primaria a alcohol y posteriormente a ácido carboxílico. Se estima que en unos 5 días hasta el 90% del Δ^9 -THC es excretado, principalmente a través de metabolitos hidroxilados y carboxilados. Más del 65% es excretado a través de las heces, mientras que en torno a un 20% es excretado a través de la orina. El principal metabolito que se excreta por vía urinaria es el THC-COOH conjugado con glucurónico y en las heces predomina el 11-OH-THC (16,17).

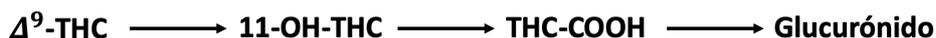


Figura 3 – Principal ruta metabólica del Δ^9 -THC.

Dolor crónico: concepto y tratamiento actual

El dolor crónico se puede definir como aquel dolor que persiste tras el tiempo de curación normal y que, por tanto, carece de su función fisiológica de alerta. Normalmente se considera crónico cuando el dolor persiste o se repite durante más de 3 ó 6 meses, cuando ha dejado de ser síntoma de lesión o enfermedad y es un problema médico en sí mismo (18). Las causas del dolor crónico son muy variadas y está asociado a muchas patologías, como pueden ser artritis, fibromialgia, migraña, neuralgia post-herpética, dolor neuropático, dolor asociado al cáncer o lesiones articulares. La estrategia terapéutica cuando se diagnostica dolor crónico consiste en empezar con analgésicos no opioides, principalmente antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Si el dolor continúa o se intensifica se pasa al siguiente escalón, que consiste en combinar un opioide débil con un analgésico no opioide. Si de nuevo el dolor persiste, el último escalón terapéutico disponible consiste en la administración de un opioide potente junto con analgésicos no opioides. Además, en cualquier momento existe la posibilidad de añadir medicamentos coadyuvantes en función de la situación clínica del paciente y de la causa específica del dolor, entre los que se encuentran corticosteroides, ansiolíticos, antiepilépticos, hipnóticos o antidepresivos. Estos fármacos no son analgésicos pero se ha visto que en terapia combinada son capaces de mejorar los síntomas de algunos tipos de dolor crónico. Se podría añadir un cuarto escalón terapéutico para casos en los que se refiera un dolor muy intenso que no responde a ningún tratamiento, que consiste en procedimientos quirúrgicos como bloqueos nerviosos o administración de fármacos opioides por vía intratecal o vía epidural (19,20).

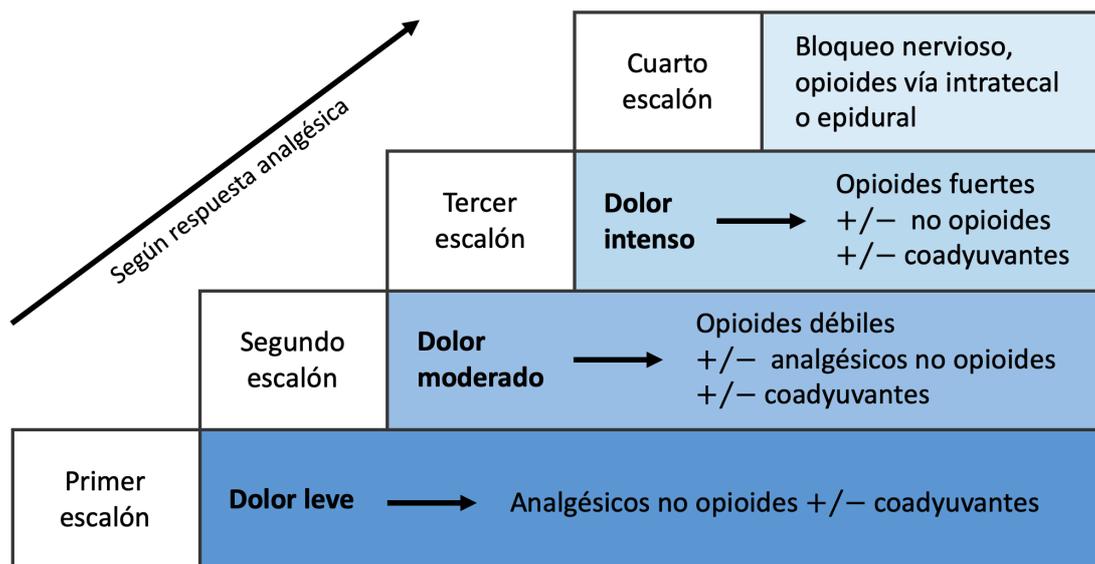


Figura 4 – Escalera del tratamiento del dolor crónico.

En base a todo esto, es evidente que los opioides son prácticamente los únicos analgésicos potentes disponibles para el tratamiento del dolor intenso, pero producen efectos indeseados como sedación, náuseas, estreñimiento, alteraciones cognitivas y depresión respiratoria. La depresión respiratoria se produce a las dosis terapéuticas normales y puede ser mortal, por eso los pacientes siempre empiezan con dosis bajas que se van aumentando poco a poco. A parte, el sistema nervioso rápidamente desarrolla tolerancia al efecto de los opioides, incluyendo el efecto analgésico, lo que significa que la dosis debe aumentarse a lo largo del tiempo para conseguir el alivio del dolor. Por último, los opioides producen dependencia e hiperalgesia (18,21). Estos efectos adversos son mal tolerados por los pacientes e incluso pueden suponer contraindicación del tratamiento y suspensión del mismo. Aunque los opioides son muy eficaces a corto plazo, no existen tantas evidencias sobre su eficacia más allá de los seis meses de tratamiento, posiblemente debido a la tolerancia. En conclusión, hoy en día el tratamiento del dolor crónico sigue siendo un reto terapéutico y es urgente la búsqueda de nuevos fármacos efectivos.

Efecto analgésico del cannabis y los cannabinoides

Los fitocannabinoides más representativos de *C. sativa* han sido sometidos a diferentes ensayos para intentar elucidar los mecanismos de su efecto antinociceptivo y así poder determinar si podrían ser útiles para el tratamiento del dolor crónico en el ser humano. Existen algunas enfermedades en las que parece producirse un aumento de la expresión y actividad de los receptores de cannabinoides específicamente en células y tejidos en los que estos receptores participan en el alivio de los síntomas o inhibición de la progresión de la enfermedad cuando son activados por cannabinoides exógenos o endógenos. Se han encontrado evidencias en modelos murinos de dolor neuropático que aumenta la expresión de receptores CB₁ en las

neuronas del tálamo, y de receptores tanto CB₁ como CB₂ en la médula espinal y en los ganglios de las raíces dorsales, que son axones aferentes de neuronas sensitivas ⁽²²⁾. Por tanto, existen evidencias de la implicación del sistema endocannabinoide en la sensación dolorosa.

Uno de los mayores obstáculos en el desarrollo del Δ^9 -THC como fármaco es su perfil de efectos adversos, ya que puede producir taquicardia, euforia, despersonalización, déficit de atención, alteraciones de la memoria a corto plazo o psicosis aguda transitoria en pacientes predispuestos. Una posible solución a este problema se basa en el hecho de que los cannabinoides que se unen a los receptores CB₂ pueden separar su actividad analgésica de su actividad psicotrópica. Como el Δ^9 -THC es un agonista mixto de receptores CB₁/CB₂, en algunos estudios se ha evaluado la efectividad de este compuesto en el dolor patológico, en el cual el receptor CB₂ podría desempeñar un papel importante porque inhibe la liberación de mediadores de la inflamación en tejidos periféricos, los cuales estimulan receptores del dolor. En el estudio realizado por Cox, Haller y Welch (2007), se usaron como modelo de dolor crónico ratas en las que se indujo artritis para evaluar el papel de los receptores de cannabinoides en la nocicepción mediante la administración de Δ^9 -THC. El Δ^9 -THC se administró solo y tras dos antagonistas de síntesis selectivos de receptores de cannabinoides, siendo el SR141716A antagonista CB₁ y el SR144528 antagonista CB₂. El dolor se midió mediante un test que consiste en aplicar de forma uniforme una presión mecánica creciente en la pata inflamada del animal. Se comprobó que ambos antagonistas por separado eran capaces de disminuir significativamente el efecto antinociceptivo del Δ^9 -THC en las ratas artríticas de forma dosis-dependiente, lo que sugiere que ejerce su efecto analgésico a través de ambos tipos de receptores ^(23,24). Otra posible estrategia es utilizar agonistas de receptores de cannabinoides que no atraviesen la barrera hematoencefálica y únicamente actúen a nivel periférico. El *ácido ajulémico* o CT-3 es un análogo sintético de un metabolito del Δ^9 -THC que se une con elevada afinidad a receptores tanto CB₁ como CB₂ y que presenta una potente actividad analgésica en casos de dolor crónico neuropático e inflamatorio. Se ha visto que este efecto podría estar mediado únicamente por receptores CB₁, pero el CT-3 presenta muy poca actividad psicotrópica debido a su restringida entrada al sistema nervioso central. Estos resultados sugieren que es posible conseguir alivio del dolor simplemente por la activación de receptores CB₁ periféricos ^(8,25).

Los resultados han sido prometedores en estudios con animales de experimentación, lo que ha llevado a que también se realicen ensayos clínicos en humanos, en los cuales se han utilizado tanto cannabis medicinal por vía inhalatoria como preparados comerciales a base de cannabinoides. Actualmente existen comercializados en varios países medicamentos a base de cannabinoides derivados de la planta y también sintéticos para tratar diferentes patologías. El Marinol® y el Syndros® contienen como principio activo dronabinol, un derivado sintético del Δ^9 -THC, y se usan para el tratamiento de la anorexia asociada a pérdida de peso en pacientes

con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y para las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia contra el cáncer. Con esta última indicación se usan también el Cesamet® y Canemes®, medicamentos a base de otro análogo sintético del Δ^9 -THC llamado nabilona. El Sativex® tiene como principio activo nabiximol, que es un producto que contiene aproximadamente la misma cantidad de Δ^9 -THC y CBD obtenido a partir de dos extractos estandarizados de cannabis, y es una solución para pulverización bucal que se usa para tratar los síntomas de rigidez muscular asociados a la esclerosis múltiple. No tienen aprobada de momento indicación terapéutica para ningún tipo de dolor, pero en los ensayos clínicos sí se está evaluando. En la revisión sistemática realizada por Häuser et al. (2017) se exponen los resultados de 11 publicaciones de ensayos clínicos aleatorizados y de 2 estudios observacionales prospectivos de larga duración ⁽²⁶⁾. En los estudios se evaluaba la efectividad del cannabis medicinal inhalado, la nabilona oral, el dronabinol oral y el spray de Δ^9 -THC/CBD en el dolor neuropático, dolor asociado a enfermedades reumáticas, dolor visceral y dolor asociado al cáncer. Sin embargo, en los estudios no se encuentran diferencias estadísticamente significativas con el placebo en lo que se refiere al alivio del dolor, por lo que dadas las limitadas evidencias que existen actualmente no se puede recomendar el uso de cannabinoides para el tratamiento de estas patologías. En cambio, en el meta-análisis llevado a cabo por Andrae et al. (2015), que trata de determinar la efectividad del cannabis por vía inhalatoria en 178 pacientes de mediana edad con dolor neuropático de al menos tres meses de duración que participaron en cinco ensayos clínicos aleatorizados, sí se encontraron evidencias de que producía una reducción del dolor a corto plazo en 1 de cada 6 pacientes ⁽²⁷⁾.

Por último, existen cada vez más evidencias que apoyan el uso terapéutico de extractos estandarizados de *C. sativa* para el tratamiento del dolor porque podrían ofrecer una serie de beneficios con respecto a los cannabinoides aislados. Los extractos contienen tanto cannabinoides como compuestos de otra naturaleza que pueden actuar de forma sinérgica y proporcionar un mejor perfil terapéutico y reducir los efectos adversos. En otro experimento se administró a ratas con dolor neuropático un extracto estandarizado de *C. sativa* que contenía un 64,5% de CBD, un 4% de Δ^9 -THC, <4% de otros cannabinoides (CBC y CBG entre otros) y una serie de compuestos minoritarios (terpenos, esteroides, carotenoides, etc.) disueltos en una solución etanólica. El extracto demostró una disminución de la sensación dolorosa mayor que cuando se administraba solo CBD o Δ^9 -THC por separado a la misma dosis del extracto ⁽²⁸⁾. Por tanto, aunque el espectro de efectos antinociceptivos del resto de componentes del cannabis es todavía desconocido, algunos de ellos podrían tener efectos interesantes en relación con el tratamiento del dolor crónico, especialmente en combinación.

Toxicidad del cannabis

A pesar de su potencial terapéutico, ninguna sustancia es inocua y el cannabis produce multitud de efectos adversos tanto a corto plazo como a largo plazo, pero sí es cierto que las intoxicaciones con esta sustancia raramente son mortales de forma directa.

Los efectos tóxicos más ampliamente estudiados del cannabis son los que produce a nivel psiquiátrico y cognitivo. En caso de intoxicación aguda estos efectos aparecen de forma más grave cuanto mayor es la dosis o mayor es la proporción Δ^9 -THC/CBD. Una de las razones que proporcionan los usuarios que consumen cannabis de forma continua es para promover la relajación y reducir la tensión. Paradójicamente, un efecto adverso bien documentado es la aparición de ansiedad y crisis de pánico, especialmente cuando se consumen preparaciones de *C. sativa* que presenten un alto contenido en Δ^9 -THC como puede ser el hachís. Se ha propuesto que el efecto ansiogénico a altas dosis se debe a la activación de receptores CB₁ en las neuronas GABAérgicas del lóbulo frontal del cerebro, disminuyendo la liberación del GABA, que es un neurotransmisor inhibitorio ^(29,30). Los efectos agudos tras exposiciones únicas también incluyen alteraciones en la memoria, disminución de la atención o dificultad para articular las palabras correctamente, pero normalmente desaparecen cuando la sustancia ha dejado de hacer efecto. Los efectos crónicos tanto psiquiátricos como cognitivos del cannabis son más complejos, parecen estar relacionados con el patrón de uso (frecuencia, cantidad, duración) y la edad a la que comenzó el consumo. Tanto adultos como adolescentes consumidores de cannabis han declarado desempeñar peor las tareas que implicaran usar la memoria sin haber consumido cannabis recientemente. En el estudio de cohortes prospectivo de Meier et al. (2012) se realizó un seguimiento de 1037 individuos desde su nacimiento hasta que cumplieron 38 años, confirmando el uso de cannabis en diferentes entrevistas y realizando dos exámenes neuropsicológicos: uno a la edad de 13 años cuando aún no había comenzado el consumo de cannabis y otro a los 38 años cuando ya habían desarrollado un hábito de consumo crónico ⁽³¹⁾. Los investigadores pudieron demostrar que aquellos participantes que habían empezado a consumir esta droga antes de los 18 años presentaban una mayor disminución de sus capacidades intelectuales y cognitivas cuando cumplieron 38 años, efecto que persistía incluso aunque hubieran reducido o cesado el consumo en el pasado año. En otros estudios se ha sugerido que estos efectos permanentes también podrían afectar a la descendencia de mujeres que hayan fumado cannabis durante el embarazo ⁽³³⁾. Por tanto, parece ser que los efectos que produce a este nivel podrían incluso llegar a ser irreversibles. A parte, se han descrito otras alteraciones psiquiátricas por el consumo de cannabis. Se han producido cuadros de psicosis aguda transitoria, que pueden durar más que el periodo de intoxicación aguda y persistir por hasta un mes. La relación entre el cannabis y el desarrollo de un cuadro de psicosis persistente no está del todo clara, pero sí parece ser que podría producirse en personas que presenten factores genéticos y ambientales predisponentes.

El cannabis se ha relacionado con efectos tóxicos a nivel del sistema cardiovascular. Se ha comprobado que el Δ^9 -THC, el Sativex® y los análogos del Δ^9 -THC como la nabilona o el dronabinol producen de forma aguda un aumento de la frecuencia cardiaca. Además, la taquicardia es inhibida cuando se administran antagonistas CB₁, lo que sugiere que está mediada por estos receptores, y además está sujeta al desarrollo de tolerancia, ya que es menos acusada en los consumidores habituales de cannabis. Si existe alguna patología preexistente que altere la función cardiaca o si está comprometida la llegada de oxígeno al corazón, este efecto podría ser potencialmente mortal ^(32,33). Por otro lado, cuando se utiliza como droga de abuso el cannabis se consume principalmente por vía inhalatoria, por lo que el uso frecuente de cannabis produce cambios inflamatorios crónicos en la mucosa del tracto respiratorio, lo que produce manifestaciones como tos, sibilancias y mucosidad. A parte de esto, no hay muchos trabajos y se desconoce si fumar cannabis podría estar relacionado con el desarrollo de cáncer de pulmón, pero sí parece que el humo podría producir mutaciones y cambios cancerosos en las células ⁽³³⁾.

CONCLUSIONES

Las evidencias científicas de las que se dispone actualmente sobre la efectividad de *C. sativa* y sus componentes activos en el tratamiento del dolor crónico es muy limitada.

Los estudios que se han llevado a cabo no han sido capaces de demostrar un beneficio claro, por lo que, aunque el cannabis presenta efecto analgésico, todavía es necesaria mucha más investigación antes de poder incluirlo en la farmacoterapia convencional para estas patologías.

El tipo de dolor crónico que parece responder mejor al tratamiento con cannabis, cannabinoides y extractos de *C. sativa* es el dolor neuropático, siendo del que más evidencias se han encontrado, y tratándose de una patología cada día más frecuente podría merecer la pena dirigir las investigaciones en este sentido.

En cuanto al perfil de efectos tóxicos, los más graves aparecen cuando se produce un consumo crónico del cannabis y precisamente los pacientes que presenten dolor harían un uso crónico de los fármacos desarrollados a base de estas sustancias.

Las personas más susceptibles de presentar efectos adversos son los que presenten alteraciones del sistema cardiovascular o patologías de carácter psiquiátrico previas.

Puesto que la disponibilidad del cannabis con fines medicinales y recreativos no para de aumentar, todos los profesionales sanitarios debemos conocer lo básico sobre su seguridad, eficacia y toxicidad.

Todavía queda mucho por descubrir en cuanto al efecto analgésico de los cannabinoides pero los resultados obtenidos hasta ahora han sido prometedores y en ellos podría encontrarse una solución para una patología tan prevalente en nuestros días como es el dolor crónico.

BIBLIOGRAFÍA

1. The United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *World Drug Report 2018*.
2. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, et al. *Cannabis sativa: a comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with long history*. J. Ethnopharmacol. 2018;227:300–15.
3. Abrams DI, Guzman M. *Cannabis in cancer care*. Clin Pharmacol Ther. 2015;97(6):575–586.
4. AEMPS. Estupefacientes y psicótrpos [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/estupefacientesPsicotropos/home.htm>
5. Goldberg DS, McGee SJ. *Pain as a global public health priority*. BMC Public Health. 2011;11:770.
6. Langley PC, Ruiz-Iban MA, Molina JT, De Andres J, Castellón JR. *The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain*. J Med Econ. 2011;14(3):367–380.
7. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. *Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment*. Eur J Pain. 2006;10(4):287–333.
8. Pertwee RG. *Handbook of cannabis*. 1st. ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2014.
9. Svízenská I, Duvovy P, Sulcová A. *Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures – A short review*. Pharmacol Biochem Behav. 2008;90(4):501–11.
10. Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, Ranganathan M. *Clinical and preclinical evidence for functional interactions of cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol*. Neuropsychopharmacology. 2018;43(1):142–154.
11. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. *Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control (review)*. Mol Med Rep. 2016;14(4):2899–2903.
12. Zou S, Kumar U. *Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system*. Int J Mol Sci. 2018;19(3):833.
13. Guindon J, Hohmann AG. *The endocannabinoid system and pain*. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2009;8(6):403–421.

14. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. *Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress*. Neuropharmacology. 2004;1:345–358.
15. Pertwee RG. *The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin*. Br J Pharmacol. 2008;153(2):199–215.
16. Huestis MA. *Human Cannabinoid Pharmacokinetics*. Chem Biodivers. 2007;4(8):1770–1804.
17. Sharma P, Murthy P, Bharath MM. *Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: Clinical implications*. Iran J Psychiatry. 2012;7(4):149–156.
18. Hylands-White N, Duarte RV, Raphael JH. *An overview of treatment approaches for chronic pain management*. Rheumatol Int. 2017;37:29–42.
19. Glajchen M. *Chronic pain: treatment barriers and strategies for clinical practice*. J Am Board Fam Pract. 2001;14(3):211–8.
20. Vargas-Schaffer G. *Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience*. Can Fam Physician. 2010;56(6):514–7.
21. Ballantyne JC, Mao J. *Opioid therapy for chronic pain*. N Engl J Med. 2003;349(20):1943–1953.
22. Walczak JS, Pichette V, Leblond F, Desbiens K, Beaulieu P. *Characterization of chronic constriction of the saphenous nerve, a model of neuropathic pain in mice showing rapid molecular and electrophysiological changes*. J Neurosci Res. 2006;83(7):1310–22.
23. Cox ML, Haller VL, Welch SP. *The antinociceptive effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in the arthritic rat involves the CB2 cannabinoid receptor*. Eur J Pharmacol. 2007;570(1–3):50–56.
24. Cox ML, Haller VL, Welch SP. *Synergy between delta-9-tetrahydrocannabinol and morphine in the arthritic rat*. Eur J Pharmacol. 2007;567(1–2):125–130.
25. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. *Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial*. JAMA. 2003;290(13):1757–62.
26. Häuser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, Petzke F. *Cannabinoids in pain management and palliative medicine – an overview of systematic reviews and prospective observational studies*. Dtsch Arztebl Int. 2017;114:627–34.
27. Andrae MH, Carter GM, Shaparin N, Suslov K, Ellis RJ, Ware MA, Abrams DI, Prasad H, Wilsey B, Indyk D, Johnson M, Sacks HS. *Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: an individual patient data meta-analysis*. J Pain. 2015;16(12):1221–1232.
28. Comelli F, Giagnoni G, Bettoni I, Colleoni M, Costa B. *Antihyperalgesic effect of a Cannabis sativa extract in a rat model of neuropathic pain: mechanisms involved*. Phytother Res. 2008;22(8):1017–1024.
29. De Aquino JP, Sherif M, Radhakrishnan R, Cahill JD, Ranganathan M, D’Souza DC. *The psychiatric consequences of cannabinoids*. Clin Ther. 2018;40(9):1448–1456.
30. Lutz B, Marsicano G, Maldonado R, Hillard CJ. *The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress*. Nat Rev Neurosci. 2015;16(12):705–718.

31. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RA, McDonald K, Ward A, Poulton R, Moffitt TE. *Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife*. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109(40):E2657–64.
32. Rezkalla S, Kloner RA. *Cardiovascular effects of marijuana*. Trends Cardiovasc Med. 2018;16:33.
33. Kalant H. *Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004;28(5):849–63.