



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
-CANNABINOIDES Y DOLOR CRÓNICO-**

Autor: Marta Bataller Martínez

Fecha: junio 2019

Tutor: Prfa. Dra. Estefanía Patricia Hernández Benito

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3-4
OBJETIVOS.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS.....	4
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5-14
ADMINISTRACIÓN POR VÍA INHALATORIA.....	5-7
ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL.....	7-9
ADMINISTRACIÓN POR VÍA SUBLINGUAL.....	9-11
¿PODRÍAN LOS CANNABINOIDES COMBATIR LA EPIDEMIA DE LOS OPIOIDES?.....	12-14
CONCLUSIONES.....	15
BIBLIOGRAFÍA.....	16-20

RESUMEN:

El dolor neuropático crónico, se define como el causado por una lesión o disfunción del sistema nervioso. Las opciones de tratamiento farmacológico existentes, brindan un efecto clínico beneficioso significativo sólo a unos pocos pacientes y a menudo va acompañado de efectos adversos, lo cual implica un deterioro significativo de su calidad de vida.

El cannabis se ha utilizado durante milenios para aliviar el dolor y por este motivo, ha supuesto para algunos pacientes y profesionales sanitarios una alternativa para tratar el dolor crónico. En algunos países su administración se encuentra aprobada para ciertas indicaciones, aunque en ninguno de ellos figura su uso para el tratamiento del dolor crónico. Algunos de los productos incluidos, son la marihuana inhalada y otros de origen sintético, como aerosoles de aplicación sublingual o comprimidos de administración oral.

Los compuestos cannabinólicos más conocidos presentes en la planta (*Cannabis sativa*), son el THC o Δ -9-tetrahydrocannabinol al que se le atribuyen los efectos psicoactivos de la planta y el cannabidiol (CBD), ambos con acción en los receptores endógenos CB1 y CB2 de diferente localización y función en el organismo. Con motivo de su posible relevancia en la analgesia, los ensayos clínicos con cannabis, se están incrementando exponencialmente. Además algunos autores, describen una potenciación por parte de los cannabinoides en el efecto analgésico desencadenado por los opioides.

Palabras clave: dolor crónico, neuropático, cannabis, THC, opioides.

ABSTRACT:

Chronic neuropathic pain is defined as that caused by an injury or dysfunction of the nervous system. The latest pharmacological treatment options offer a significant clinical benefit only to a few patients and often with serious adverse effects, which implies a huge deterioration of their quality of life.

Cannabis has been used so many years ago against pain and because of the necessity of exploring other treatment options, some patients and sanitary professionals support the idea of cannabinoids to treat any type of chronic pain. The legalization of marijuana for certain clinical situations differ in different countries, but none of the indications approved includes chronic pain. Some of the products included are inhaled cannabis herb, as well as sublingual sprays or synthetically oral tablets.

The most well-known products from the plant are Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) which causes psychoactive effects and cannabidiol (CBD), both stimulate endogenous receptors CB1 and CB2, with different location and function in our organism. Due to its analgesic effects and the possibility of its use in chronic pain, clinical trials focused on this idea are increasing nowadays. In addition, some authors speak of a possible potentiation by cannabinoids in the analgesic effect of opioids.

Key words: chronic pain, neuropathic, cannabis, THC, opioids.

INTRODUCCIÓN:

La marihuana, nombre vulgar que recibe la especie *Cannabis sativa*, presenta más de 400 compuestos entre los que se encuentran fundamentalmente estructuras tipo flavonoide y terpenoide y sustancias químicas denominadas “cannabinoides”. Estas últimas son capaces de activar los receptores endógenos CB1 y CB2, iniciando tras su estimulación cascadas de señalización específicas que inducen múltiples acciones en el organismo ¹. Los receptores CB1 se encuentran principalmente en el ganglio basal, cerebelo, hipocampo, médula espinal y nervios periféricos; mientras que los receptores CB2, se encuentran en las células del sistema inmune. Los cannabinoides más conocidos y estudiados son el Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC), siendo el principal componente psicoactivo del cannabis y el cannabidiol (CBD) ^{2,3}.

Su uso medicinal se encuentra aprobado en escasas situaciones clínicas. La agencia reguladora de medicamentos en Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA), aprobó su administración para estimular el apetito en pacientes con SIDA o desnutrición. También para el control de náuseas y vómitos causados por la quimioterapia o radioterapia en pacientes que no responden a los antieméticos convencionales. Concretamente los aprobados, son los derivados sintéticos del THC de administración oral: dronabinol, comercializado bajo el nombre de Marinol ® y nabilona, cuyo nombre comercial es Cesamet ®

Recientemente (junio del 2018), ha sido aprobado por esta agencia una formulación líquida de administración oral denominada Epidiolex ®, que presenta como principio activo CBD y está destinado al tratamiento coadyuvante de las crisis epilépticas asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut y síndrome de Dravet. ⁴

En Europa, la agencia europea del medicamento (European Medicines Agency, EMA), aprobó el uso de nabiximoles, comercializado bajo el nombre Sativex ® y presentado como solución oral de pulverización bucal. La indicación para la cual está aprobada, es hacer frente a la espasticidad muscular en la esclerosis múltiple, en pacientes que no responden de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos. En España, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), autorizó su uso el 16 de julio de 2010⁶.

El dolor crónico se puede definir como un dolor continuo padecido por la persona durante más de seis meses y se encuentra dividido en dos clases: nociceptivo y neuropático, aunque en la práctica la diferenciación puede resultar difícil y muchas veces coexisten en el mismo paciente.

El dolor nociceptivo es el dolor desencadenado por la activación de los nociceptores debido a estímulos mecánicos, térmicos o químicos. Se trata de un dolor en el que el sistema nervioso está intacto y además responde bien a analgésicos convencionales.

Por el contrario, el dolor neuropático, se define como aquel generado como consecuencia de una lesión o enfermedad que afecta a las vías nerviosas ⁷. Presenta mala respuesta a las medicaciones analgésicas tradicionales y generalmente no se trata ni diagnóstica adecuadamente. Puede aparecer en lesiones focales o multifocales del sistema nervioso periférico: síndrome de miembro fantasma, neuralgia post-trauma, neuralgia post-herpética, síndrome de atrapamiento, etc; o bien en lesiones generalizadas como las protagonistas de la diabetes mellitus, SIDA, amiloidosis, plasmocitoma, etc. También tras lesiones de la médula espinal, infartos cerebrales, esclerosis múltiple u otros desórdenes neuropáticos complejos.

El diagnóstico del dolor neuropático es eminentemente clínico, se trata de un fenómeno subjetivo descrito por el paciente como “hormiguelo” o “descarga eléctrica”. Existen cuestionarios que orientan su diagnóstico, como el DN4 o LANSS, los cuales también facilitan la investigación clínica y el seguimiento de los pacientes. En el examen físico se pueden encontrar alteraciones, tales como signos negativos (hipoalgesia, termohipoestesia), signos positivos (parestesia, dolor superficial) o evocados (alodinia, hiperalgesia). No obstante, un examen físico completamente normal no excluye la presencia de dolor neuropático⁸.

En Europa, la prevalencia del dolor neuropático se encuentra alrededor del 5%. En 2014, un estudio epidemiológico llevado a cabo por centros de atención primaria en España, se centró en la identificación de dolor con componente neuropático. De esta manera, un 45,7% de los pacientes presentaba dolor neuropático según DN4. La edad media era 59 años y un 60% eran mujeres. Las puntuaciones de la intensidad de dolor e interferencia sobre las actividades diarias fueron ambas de 6,2 en una escala de 0 a 10. Así se llegó a la conclusión de su alta prevalencia en los centros de atención primaria y también de que aun siendo tratados con fármacos, continuaban presentando dolor moderado con interferencia en su vida diaria⁹.

El tratamiento del dolor neuropático es complejo y su difícil manejo afecta al estado de ánimo del paciente, a su rendimiento laboral y actividades cotidianas, en definitiva, a su calidad de vida. En la primera línea del tratamiento se encuentran los antidepresivos tricíclicos, ligandos de canales de calcio, lidocaína tópica e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina. En la segunda línea, se encuentran los opioides fuertes y débiles, como el tramadol. Por último, en la tercera línea de tratamiento se acude a antiepilépticos, otros antidepresivos, antagonistas NMDA, capsaicina tópica y cannabinoides^{8,10}.

Aunque los datos de eficacia de los cannabinoides son escasos, empiezan a acumularse pruebas clínicas que sugieren que podrían ser eficaces en el tratamiento del dolor neuropático. En Oregón, Estados Unidos se ha creado una base de datos de pacientes que utilizan marihuana con finalidad terapéutica por prescripción médica. Ya en 2005, había registrados 9.000 pacientes con prescripciones firmadas por 1.300 médicos. De estos, un 75% la utiliza para el tratamiento del dolor¹⁰.

OBJETIVOS:

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los compuestos cannabinoides para afecciones en dolor neuropático crónico.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Para la realización de este trabajo, se ha llevado a cabo una búsqueda exhaustiva en artículos científicos, empleando buscadores tales como Google Scholar, Clinical trials, PubMed y Cochrane. También se ha consultado artículos pertenecientes a revistas científicas.

Con el fin de restringir los estudios, se han escogido aquellos publicados en los últimos 15-20 años, basados en la administración de cannabis en alguna de sus formas, en comparación con placebo o fármacos analgésicos convencionales. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión. Las palabras clave empleadas para su búsqueda fueron: cannabinoides, THC, dolor neuropático, Sativex ®, Dronabinol ®

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Los efectos terapéuticos de los productos con cannabinoides varían en función de su concentración en THC y de la presencia o ausencia de CBD. Esto último es debido a la capacidad del cannabidiol (CBD) de disminuir los efectos psicoactivos del Δ -9-tetrahidrocanabinol (THC) ¹¹. También la vía de administración es un factor importante, ya que determina la absorción y metabolismo de los cannabinoides presentes, y por ende, su biodisponibilidad final. Los cannabinoides pueden ser administrados por vía oral, sublingual o inhalada. Los compuestos químicos activos de la planta, pueden ser extraídos directamente de la planta de origen o fabricados mediante síntesis orgánica.

Debido a estas diferencias remarcadas, a continuación analizaré diversos ensayos clínicos con resultados interesantes; discriminados en función de la vía de administración empleada y enfocados a pacientes adultos que cursaban con algún tipo de dolor crónico.

1. Administración por vía inhalatoria

El cannabis fumado, es la vía mayormente usada con fines recreativos. No obstante, debido a su relación con la mejora en dolores crónicos como es el dolor neuropático, ha sido analizada en diversos ensayos.

Un estudio aprobado en 2010 por el Centro de Salud de la universidad McGill, reclutó a participantes con dolor neuropático para recibir aleatoriamente cannabis con dosis de THC de 0%, 2,5%, 6% y 9,4% (una inhalación 3 veces al día durante 5 días). Los resultados concluyeron que la magnitud de dolor en aquellos participantes asignados con la dosis máxima de 9,4% THC, su dolor se redujo significativamente (5.4 en la escala visual numérica del dolor) comparado con la administración de placebo (6.1) ¹³. Esto implica una reducción de un valor de 0.7 en la escala. Esta escala visual numérica (EVN) del dolor, resulta útil para medir cambios de intensidad experimentados por los pacientes y en ella los pacientes adjudican a esta sensación subjetiva, un valor comprendido entre el 0 y 10; siendo el valor 10 el máximo dolor posible.

Estudios previos con pregabalina y gabapentina (anticonvulsivantes aprobados no hace mucho tiempo para el tratamiento del dolor neuropático) obtuvieron una reducción de la intensidad del dolor mayor (1'3 y 1'2 respectivamente) ^{14,15}. Sin embargo, es necesario considerar que el ensayo que empleó cannabinoides, incluyó a participantes cuyo tratamiento anterior con fármacos convencionales, no estaba resultando exitoso. Este hecho hace pensar que posiblemente si se hubieran incluido pacientes no refractarios, el cannabis podría haber logrado una reducción del dolor ligeramente mayor o semejante a otros fármacos aprobados para esta indicación.

Estos resultados han sido apoyados por otros ensayos coetáneos, como el realizado por la universidad de California en el que también participaron adultos, esta vez infectados por el VIH, que referían en consecuencia dolor neuropático. Fueron administrados por vía inhalatoria Δ -9-tetrahidrocanabinol ajustado a la concentración máxima que ellos tolerasen, la cual

oscilaba entre 1 y 8% para los diferentes pacientes. Al igual que el estudio previo, mostraron haber experimentado ser refractarios a al menos dos clases de analgésicos anteriormente. Finalmente el cannabis fumado consiguió reducir el dolor en una proporción de personas clínicamente significativa, siendo capaz de disminuir la intensidad del dolor en mayor medida que con la administración de placebo (46% vs 18%)¹⁶.

En la mayoría de estos ensayos, el dolor no es la única variable medida, también otras como el sueño se valoran. En este caso, los estudios referidos anteriormente, también lograron una mejora global al atenuar los trastornos del sueño que con frecuencia estas personas experimentan. No obstante, conjuntamente aparecieron eventos adversos clasificados como moderados, siendo los más notificados: mareos, euforia, tos, sequedad ocular y dolor de cabeza. Además su aparición cesaba tras la suspensión del tratamiento y aquellas personas con dosis mayores del compuesto activo, los sufrían en mayor intensidad y severidad. Otro dato que resulta interesante destacar es el caso de un paciente que tuvo que ser retirado del estudio tras experimentar un episodio de psicosis tras la toma de su dosis correspondiente de THC^{13, 16}. Esto acuña la importancia del ajuste de dosis, pues existe una clara asociación entre concentración de THC y seguridad.

Revisando todos estos resultados, el cannabis fumado se podría considerar como método eficiente. Sin embargo, es una forma de administración muy cuestionada por la medicina moderna, ya que no apoya la inhalación de compuestos carcinogénicos derivados de la combustión de los cannabinoides. Algunas de sus razones se exponen a continuación.

La inhalación del producto de la combustión del cannabis en cigarrillos, supone una incorporación variable de THC que oscila entre el 10-23%. Al fumar un cigarrillo se produce una rápida absorción de los compuestos cannabinólicos, alcanzándose el pico máximo de niveles plasmáticos a los 2-5 minutos. Después, como consecuencia de su distribución en tejidos grasos, se produce una rápida reducción de su concentración hasta alcanzar el 5-10% al final de la primera hora. A pesar de la rápida reducción, los síntomas subjetivos y los cambios en los parámetros fisiológicos se mantienen durante 2-3 minutos, probablemente debido a la conversión en metabolitos activos y a los niveles de fármaco en tejido cerebral¹⁷. Además existen estudios que apuntan a que posiblemente el cannabis cause efectos a largo plazo similares a los que se asocian a fumar tabaco, ya que aunque los compuestos activos del cannabis difieren de los del tabaco, ambos tras su combustión, inducen la formación de químicos, muchos de ellos idénticos¹⁸.

Otros estudios poblacionales han demostrado de igual modo una mayor frecuencia de tos, expectoración y sibilancias en los fumadores regulares de marihuana con respecto a los no fumadores y además, estos síntomas cesan al dejar de fumarla^{19, 20}. También se ha comunicado que los macrófagos alveolares en los fumadores de marihuana muestran alteración en su capacidad bactericida, antitumoral y en su secreción de citoquinas inflamatorias. Estudios broncoscópicos y biopsias han mostrado que en magnitud similar al tabaco, estos sujetos muestran hiperplasia vascular, edema de la submucosa, infiltrados celulares inflamatorios, engrosamiento de la membrana basal e hiperplasia de las células calciformes²¹.

Más recientemente, un estudio realizado en el año 2013, concluyó que el humo aspirado tras la combustión de cannabis, contiene cerca de 50% más benzopireno y 75% más benzantraceno, ambos hidrocarburos aromáticos policíclicos pro-carcinogénicos; así como también otros compuestos carcinogénicos y co-carcinogénicos (nitrosaminas, fenoles y radicales libres). De

esta forma el humo de la marihuana podría provocar alteraciones histopatológicas tan extensas como el humo del cigarrillo, incluyendo alteraciones nucleares que podrían ser pre-malignas²². En adición, estudios en ratas expuestas a humo de marihuana y cigarrillo, han mostrado que ambas exposiciones inducen cambios metabólicos asociados con el desarrollo de cáncer (expresión de genes, estrés oxidativo, alteración del DNA, etc)²³.

En conclusión, tras analizar sus posibles beneficios, perjuicios y teniendo en cuenta que la gran mayoría de estos estudios se realizaron en pacientes refractarios, resulta indudable pensar que la administración de cannabis puede suponer mejoría en la mayoría de estos pacientes y generalmente posee buena tolerabilidad. Sin embargo, como hemos visto, debido a su símil con los efectos de fumar tabaco, difícilmente recibiría el apoyo necesario de las comunidades científicas. Por esta razón, el empleo de cannabinoides por esta vía no se encuentra aprobada y cada vez más, los estudios se centran en otras vías de administración.

2. Administración por vía oral

Por vía oral, la biodisponibilidad del Δ -9-tetrahidrocanabinol desciende enormemente al 6% por su considerable efecto de primer paso hepático, frente al 15-20% tras ser fumado. Además su absorción es mucho más lenta y variable y el pico máximo se retrasa hasta los 30-120 minutos tras la ingesta, aunque se acompaña de una mayor duración de los efectos^{24,25}.

El primer estudio centrado en la eficacia de los cannabinoides administrados por vía oral con una muestra relativamente representativa (n=16), fue realizado en el año 2002. Contó con pacientes con esclerosis múltiple para recibir cápsulas de dronabinol® (THC sintético) y extracto procedente de la planta, estandarizado con la misma cantidad de THC. Se llegó hasta 10 mg diarios si era bien tolerado y los efectos secundarios soportables.

Con respecto a su seguridad, ambos fueron bien tolerados. Se notificaron efectos adversos suaves, más comunes en el extracto (sequedad de boca, somnolencia, mareo, dolor de cabeza, ataxia) y sólo uno severo, tratándose de un episodio de psicosis inducido de cinco horas de duración. Tanto el THC como el extracto de planta, obtuvieron resultados muy bajos cuando se les preguntó a los participantes por la mejoría global que experimentaron. Además su eficacia comparada con placebo no resultó ser muy significativa al no mostrar diferencias importantes en la espasticidad, e incluso 5 casos de incremento en la espasticidad fueron detallados tras la administración del extracto de cannabis²⁶. En la figura 1, se aprecia la impresión global de los participantes (puntuaciones por debajo de cero, implican empeoramiento con respecto al placebo).

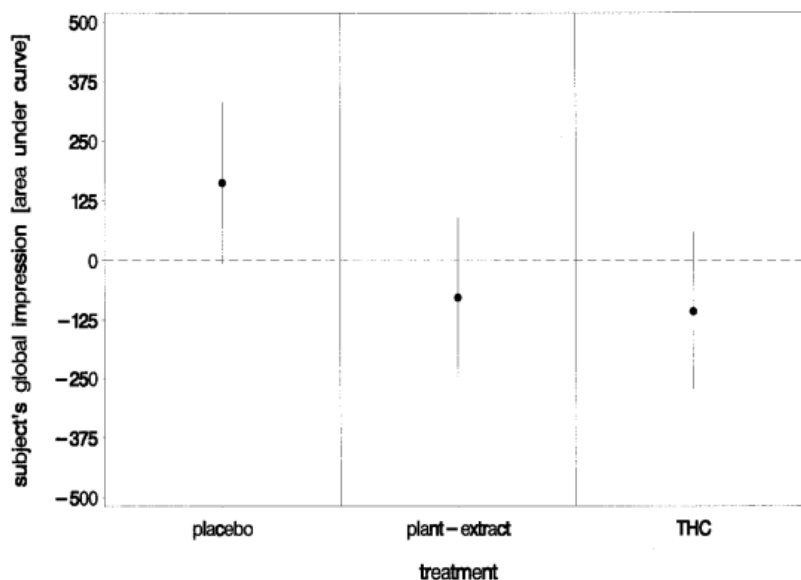


Figura 1. Impresión global experimentada por los participantes, con THC y extracto de planta.²⁶

En ese mismo año, se publicaron otros ensayos clínicos con una muestra más pequeña. Investigadores franceses ensayaron la administración de 25mg al día de dronabinol ® a siete pacientes refractarios en el tratamiento de su dolor neuropático. El estudio no reveló eficacia significativa y además se observaron importantes efectos secundarios en cinco de los siete participantes, obligando incluso a la interrupción de la administración de los comprimidos en tres de ellos ²⁷.

En esa misma región, un estudio publicado posteriormente (2003) volvió a replantearse la seguridad y eficacia de la administración oral de cannabinoides, concluyendo en una escasa eficacia para pacientes con dolor neuropático refractario. No consiguió una reducción significativa en el dolor y ninguno de los participantes tras ser preguntados, deseaba seguir con esa nueva alternativa de forma adicional a su terapia de base. Además cinco de los ocho pacientes, solicitaron el abandono del ensayo por los efectos adversos notificados y no diferencia en el alivio del dolor²⁸.

De esta manera se puede apreciar cómo la administración oral es la vía que mayor datos discordantes entre sí posea, describiendo muchos de ellos “falta de eficacia” como conclusión. Esta reducción no significativa en el dolor, se puede deber en parte a la lenta absorción del THC y al amplio rango de variabilidad en el proceso de absorción y metabolismo entre unos individuos y otros. La dosis prescrita y empleada teniendo en cuenta su baja biodisponibilidad podría ser otra causa también a considerar. Sin embargo, no se piensa ensayar mayores dosis en humanos debido al considerable número de efectos adversos que aparecieron y porque esas mismas concentraciones para las diferentes indicaciones aprobadas por agencias reguladoras, son válidas.

Más tarde en 2004, un estudio realizado por la Universidad de Dinamarca Aarhus, evaluó de nuevo sus efectos en pacientes con dolor neuropático, desencadenado por la esclerosis múltiple. Esta vez se ensayó en una muestra algo mayor (n=24), donde los participantes recibieron placebo o dronabinol ® a una dosis máxima de 10mg, ajustada para cada persona de forma individual. Los resultados demostraron que la intensidad de dolor fue significativamente menor durante la semana de tratamiento con dronabinol ®, reduciéndose este en un 21%. Los efectos adversos siguieron presentes y fueron más comunes durante las semanas en la que ingerían este THC sintético (un 96% los experimentaron mientras que sólo un 46% los detalló durante la semana con placebo). Además cuatro participantes sufrieron agravación de su enfermedad durante el ensayo.

Con respecto a la seguridad, este ensayo demostró una vez más la variabilidad inter-individual existente en cuanto a la repercusión del tratamiento en las diferentes personas, ya que algunos de ellos no lograron ser capaces de soportar la dosis máxima de THC (el 17% de los participantes pidieron tener sus dosis reducidas), debido a la intolerancia de los efectos adversos que estaban experimentando. Tras la reducción de la dosis, la aparición de estos acontecimientos se redujo muy notoriamente ²⁹.

En ese mismo año un grupo de investigación de Reino Unido decidió aportar nuevos datos, monitorizando un estudio con una muestra más multitudinaria. Fueron elegidos 667 participantes para ser administrados Δ -9-tetrahidrocannabinol sintético o extracto de la planta *Cannabis sativa*. Los resultados afirmaron que, a pesar de no reducir significativamente la espasticidad según la escala de Ashworth, sí mejoró síntomas subjetivos relacionados con la

enfermedad como la movilidad o el dolor. El dolor mejoró significativamente en más de la mitad de los participantes perteneciente al grupo de tratamiento. Del mismo modo se planteó que quizás una mayor dosis hubiera logrado mejores resultados pero quedó totalmente descartado debido a que la mayoría de participantes ni si quiera lograron llegar a tolerar la dosis máxima propuesta en el inicio del estudio (10 mg/día) ³⁰. En la figura 2, se aprecia cómo la intensidad del dolor se redujo en un 57% de los pacientes tras la toma de extracto de cannabis y un 50% tras el consumo del THC sintético; en comparación con el placebo donde el 37% de ellos notó mejora de sus síntomas tras su ingesta. Aunque existen cambios en la sensación de dolor, quizá la diferencia entre placebo y cannabinoides no resulte muy relevante.

	Treatment group			p
	Cannabis extract (n=197)	Δ ⁹ -THC (n=181)	Placebo (n=198)	
Symptom improvement				
Bladder				0-149
Yes	68 (44%)	67 (40%)	51 (33%)	
No	87 (56%)	97 (59%)	102 (67%)	
Pain				0-003
Yes	83 (57%)	64 (50%)	51 (37%)	
No	63 (43%)	64 (50%)	86 (63%)	

Figura 2. Cambios en dolor con THC y extracto de planta³⁰

La disparidad de datos, junto con la mayor problemática de tolerancia, combinado con la falta de seguridad y escasa eficacia; hace pensar que esta vía de administración no resulte ser útil ni práctica para tratar el dolor crónico neuropático de estos pacientes.

3. Administración sublingual:

La administración oral o inhalación no fueron las únicas vías ensayadas, ya que otros estudios han decidido optar por experimentar con otros métodos de administración, como la vía sublingual, mediante un spray de aplicación en la mucosa bucal. La vía sublingual ya descrita por Marshall en 1897, permite una rápida absorción como el cannabis fumado pero con la ausencia del intenso efecto de primer paso hepático que sufre la vía oral ²⁴. No obstante, sólo una minoría de estudios ha empleado esta vía como la de elección.

Un estudio realizado en Reino Unido (2004) fue el primero en centrarse en esta ruta de administración incluyendo a pacientes con dolor crónico y escasa respuesta a la terapia habitual. Para ello se empleó un spray que liberaba 2,5 mg de THC; 2,5 mg CBD o 2,5 mg THC junto con 2,5 mg CBD (THC: CBD) o por el contrario, placebo. De los 34 participantes, la mitad de ellos encontraron la combinación THC: CBD (9 participantes) y/o THC (8 participantes), igual o más efectiva que su medicación anterior. Además cuatro de estos, también encontraron el CBD igual de efectivo que sus fármacos de base. No sólo se midieron cambios en la intensidad del dolor, también se encontraron mejoras significativas en el sueño y estado de ánimo global. El efecto adverso más comúnmente notificado fue sequedad de boca, lo cual también apareció con la administración del placebo, aunque en menor medida. Esto puede indicar una posible influencia de su terapia base en la aparición del mismo ²⁴.

Posteriormente en 2005, otro ensayo clínico realizado en Reino Unido apoyó los resultados anteriores. Estuvo protagonizado por la administración de Sativex[®] (2,7 mg THC + 2,5mg CBD) a participantes con artritis reumatoide con poca respuesta a los analgésicos habituales. Finalmente concluyó un efecto analgésico significativo, con la presencia de efectos adversos de intensidad suave-moderada, exceptuando un par de casos severos. La supresión del dolor con el movimiento introduce una posible asociación de los cannabinoides con una acción analgésica periférica y la supresión de dolor en descanso, con su intervención en un efecto más central. También mostró una disminución en la actividad inflamatoria y de esta manera, su relación con el sistema inmune³¹.

Estos resultados plantean que esta vía podría evitar las desventajas de la vía de administración oral y reunir además las ventajas del cannabis fumado, pero evitando esta vía de administración tan controvertida. Por esta razón, es frecuente que los últimos estudios ensayados se enfoquen concretamente en esta forma de administración.

Recientemente un estudio publicado en 2012 centrado en pacientes con dolor neuropático (n=66), causado por esclerosis múltiple, ensayó la administración del spray bucal Sativex[®] en las proporciones de 2,5 mg THC + 2,5 mg CBD. Tras cuatro semanas, los participantes tratados afirmaron una reducción del dolor de -2,7 (IC -2,11; -0,39) en una escala numérica del 0 a 10. Generalmente fue bien tolerado (sólo un participante de los 32 abandonó el ensayo por efectos adversos) y aunque de ellos el 88,24% desarrollaron efectos adversos, ninguno fue clasificado como severo. Entre los efectos secundarios, se encontraban ordenados por prevalencia: mareos, sequedad de boca, náuseas, somnolencia, cansancio y fatiga³².

Coetáneamente, un ensayo clínico con una muestra más multitudinaria (n=380) intentó aportar datos novedosos acerca de la tolerabilidad y seguridad del fármaco Sativex[®]. De los 380 participantes, 146 personas no lograron superar el periodo de estudio y un 75 de ellos afirmó que la causa eran sus efectos adversos. Aquellos que sufrieron efectos secundarios catalogados como “graves” fueron un 10,53% y entre ellos se encontraban algunos como trombocitopenia idiopática (0,26%), paranoia (0,26%), intento de suicidio (0,26%) o embolismo pulmonar (0,26%). Sin embargo debido a que la frecuencia de estos últimos acontecimientos graves se encontraba en un ratio 1/380; resulta coherente dudar de si realmente fuera el tratamiento quien los ocasionara directamente o también influyera en su aparición, la predisposición genética y circunstancias basales de cada persona.

Los participantes que afirmaron haber tenido efectos secundarios clasificados como “no graves” fue un 77,63%, siendo el más frecuente de ellos mareos (79/380). Además, aparecieron algunos efectos adversos “nuevos” que no se habían detallado en estudios anteriores; como hipoglucemia (12/380), infección de las vías respiratorias bajas (17/380) o dolor de espalda (11/380); entre muchos otros³³.

El Sativex[®] destinado a esta vía de administración, combina los dos compuestos cannabinólicos, THC y CBD. En diversos estudios, se ha sugerido que la presencia de cannabidiol aminora los efectos psico-activos del $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol y así en diversos ensayos, se puede apreciar cómo los pacientes prefieren formas más suaves con la presencia de CBD³⁴. Hay diversas explicaciones para este hecho, una de las razones que aparecen en algunos artículos es la capacidad del CBD de bloquear el metabolismo del THC a 11-hidroxi-THC, el

cual es más psico-activo y causante en mayor medida de disforia que el propio THC ³⁵. Por ejemplo, de los 25 pacientes protagonistas de un estudio con el fin de analizar este hecho, 14 experimentaron mareos durante la sesión con un preparado de THC: CBD; mientras que 20 participantes sufrieron este efecto adverso con la toma del compuesto THC en solitario. Con CBD esta cifra descendió a 8 participantes ³⁶. En la figura 3, se puede observar el aumento de la prevalencia de episodios adversos cuando el THC se presenta sin combinarse con el cannabidiol.

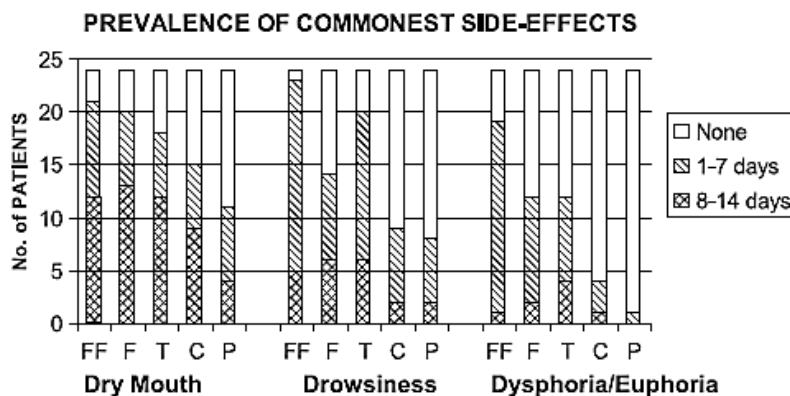


Figura 3. Prevalencia de los episodios de sequedad de boca, mareo, disforia/euforia
 *F=THC: CBD; T=THC; C=CBD; P=PLACEBO ³⁶

Así resulta coherente apreciar cómo los ensayos que se centran en esta vía, están cobrando auge en los últimos años, debido a que reúne datos menos discordantes entre sí en comparación con la vía oral, lo cual le otorga un manejo más fácil y exitoso. Por otra parte, se evita de este modo la combustión de los compuestos cannabinólicos. Además combina THC y CBD, lo cual está asociado por diversos estudios a una mejor aceptabilidad y menor psico-actividad.

Aunque es indudable negar la gran proporción de pacientes con dolor neuropático que experimentaron mejoría cuando se les administraba Sativex ®, también es necesario mencionar que un elevado porcentaje de ellos, sufrieron efectos adversos de diversos tipos. Además, al aumentar el tamaño de muestra ensayada, se sumaban cada vez nuevos acontecimientos no detallados anteriormente. Esto demuestra la influencia inter-individual existente y por tanto la importancia de la orientación de esta terapia en torno al paciente de forma individual, ajustando su dosis hasta la concentración máxima tolerable por cada persona.

No se puede olvidar que el dolor experimentado por estos pacientes llega a ser incapacitante, lo que les obliga a ser administrados dosis elevadas de medicamentos como opioides. Los opioides figuran dentro de los medicamentos clasificados como “medicamentos de alto riesgo”, es decir; son aquellos que requieren un manejo riguroso y correcto, ya que pequeños cambios no adecuados pueden desencadenar en daños en el paciente o incluso su muerte. Además presentan efectos adversos que no deberían pasar como desapercibidos: depresión respiratoria, dependencia física, adicción, estreñimiento, náuseas, sedación, alteraciones hormonales, euforia, etc. También es frecuente que con el paso del tiempo, la efectividad de los opiáceos disminuya debido a una menor sensibilidad por parte de las células y a una potenciación de su eliminación. Tras esto, es necesario cambiar a otro opiáceo al que el paciente no se haya acostumbrado, o elevar la dosis ³⁷.

Con esto, surge la pregunta: ¿podrían los cannabinoides combatir la epidemia actual de los opioides?

Actualmente existe mucha discusión acerca de cómo el uso de cannabis podría combatir con la gran epidemia de opioides existente. En 2015, tan solo en Estados Unidos hubo 52.404 muertes por sobre-dosis, incluyendo un 63,1% relacionado por opioides ³⁸.

En 2014, un estudio analizó cómo aquellos estados de Estados Unidos con leyes encaminadas a la regularización del cannabis, tenían una reducción anual del 24,8% en muertes por sobredosis de opioides, en comparación con aquellos estados que no las tenían ³⁹. Más recientemente, otro estudio demostró que la implantación de leyes que apoyaban el uso de cannabis con fines médicos, estaba asociado con una reducción del 5,88% en la prescripción de opioides ⁴⁰.

Teniendo estos datos como base, en 2019 fue publicada una revisión cuyo fin era analizar la asociación entre el consumo de cannabis con fines médicos y la posible reducción o sustitución completa en el consumo de opioides, tabaco, alcohol y otras sustancias. La información fue obtenida de 2000 pacientes canadienses registrados en Tilray, una empresa canadiense de marihuana medicinal autorizada. De todos ellos, el 29,4% declaró que lo usaba para dolor crónico, seguido de un 27% que lo utilizaba para condiciones mentales. Además, el 35,3% afirmó sustituir los opioides por la marihuana, un 21,5% por anti-depresivos y un 8,1% por relajantes musculares o coadyuvantes del sueño. Entre las personas que reemplazaban los opioides por el cannabis, un 59,3% lo hizo totalmente y un 18,4% redujo su uso en un 75%. Cuando se les preguntó la razón, la más referida por ellos fue que “el cannabis es una alternativa más segura que los otros medicamentos prescritos” y un 39,7% mencionó que era por un mejor manejo de los síntomas ³⁸.

Estos datos recogidos en varios estados de Estados Unidos, donde existen diferencias en cuanto a la legalización o no del cannabis, aportan interesantes resultados. Motiva a que se plantee que si verdaderamente la legalización del uso de esta planta, redujera en cierta medida la muerte por sobredosis de opioides y además combatiera los síntomas de pacientes refractarios, estaríamos frente a una potente arma terapéutica.

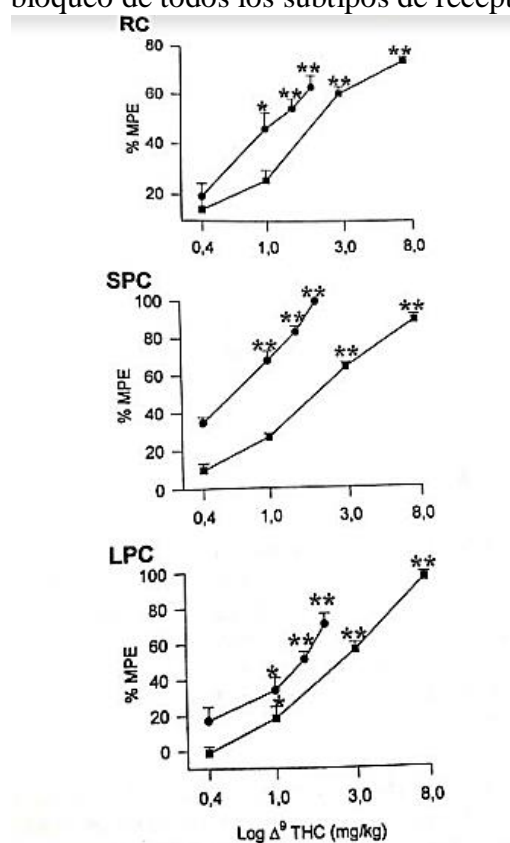
Además, hoy en día la no legalización no va a eliminar su uso recreativo, pues estamos ante una de las drogas más consumidas con fines lúdico-sociales, que destaca entre otras cosas por su fácil acceso. Con respecto a su seguridad, a diferencia de otras drogas y medicamentos; el cannabis presenta un margen terapéutico variable pero no estrecho y además no presenta dosis tóxica ni muertes directas (aunque sí está vinculada a muertes indirectas). Sin embargo, aún queda un camino muy largo que recorrer debido a toda la controversia que gira en torno a su uso, su variabilidad inter-individual, sus desconocidos efectos a largo plazo, efectos secundarios y falta de estudios con muestras más representativas.

Por último, numerosos autores han descrito una relación entre el sistema opioide y cannabinoide en la modulación de la respuesta frente al dolor. Hablan incluso de una posible potenciación, lo cual podría conseguir una reducción de la dosis de opioides, también de sus efectos secundarios, y en conclusión, un mejor manejo del dolor.

Por una parte, test farmacológicos iniciales llevados a cabo en preparaciones de órgano aislado y cultivos celulares, mostraron que aparentemente no existía ninguna relación entre los sistemas cannabinoide y opioide ⁴¹. Por otra parte, otros investigadores afirmaron que tras provocar un síndrome de abstinencia con naloxona (antagonista opioide) en ratas que habían sido tratadas con morfina de forma crónica, dicho síndrome era atenuado tras la administración de THC ⁴².

Además, ciertos estudios posteriores han apreciado cómo bajo ciertas condiciones experimentales, ambos sistemas están vinculados, lo cual podría ser de gran utilidad en terapéutica. Incluso datos publicados por autores posteriores sugieren que la administración de Δ -9-tetrahidrocannabinol eleva los niveles de met-enkefalina y β -endorfina en áreas cerebrales como la SGP (sustancia gris periacueductal), una estructura implicada en el control y modulación de dolor ⁴³. De esta manera los resultados han sido variados.

En 1996, unos investigadores no conformes con los datos obtenidos de estudios realizados hasta el momento, decidieron por sí mismos desarrollar su propio estudio. Se empleó como pruebas para la evaluación de la nocicepción, la “retirada de cola” y “placa caliente” tras administrar THC por vía intravenosa a ratones de laboratorio. Así encontraron de manera consistente bloqueo en la antinocicepción tras administrar antagonistas opioides a dosis que lograban el bloqueo de todos los subtipos de receptores opioides ⁴⁴.



En la figura 4, se representa la evaluación de la nocicepción, expresando el efecto como % del efecto máximo posible (EMP). Los valores representados corresponden a la media de los resultados de 8-10 ratones por grupo, tratados con THC sólo o en combinación con dosis sub-efectivas de bestatina-tiorfano (inhibidores de la degradación enzimática de los opioides).

Figura 4. Curva dosis-respuesta del efecto antinociceptivo del Δ^9 THC sólo ■ y en animales tratados con dosis sub-efectivas de la combinación de inhibidores de la degradación enzimática de opioides (tiorfano-bestatina) ⁴⁴ ●

*RC=retirada de la cola, LPC=placa caliente-lamido, SPC=placa caliente-salto.

Distintos laboratorios han postulado que la morfina es capaz de potenciar la acción antinociceptiva de los cannabinoides. Ya en 1997, un estudio demostró que el efecto antinociceptivo del Δ^9 -THC se incrementaba en combinación de inhibidores de la degradación enzimática de opioides. De este modo sugieren de forma alternativa la participación del sistema opioide endógeno en el mecanismo de la acción antinociceptiva de los cannabinoides ⁴⁵.

Esto explicaría cómo dosis sub-efectivas de THC y morfina administradas concomitantemente producen un potente efecto antinociceptivo, siendo indicativo de una posible potenciación farmacológica. En la figura 5, se recrea una curva dosis-respuesta del efecto antinociceptivo en animales del Δ^9 -THC sólo y combinado con inhibidores de la degradación enzimática de opioides (tiorfano-bestatina).

A partir de estos datos, se puede especular sobre el mecanismo de potenciación. Como ya se comentó anteriormente, un sitio común de acción para ambos tipos de compuestos es la SGP. El estudio por técnicas de auto-radiografía ha revelado la existencia de ambos tipos de receptores (CB1 y CB2) en el área comentada. En este sentido, Millan (1990) demostró que la dinorfina a nivel espinal puede inducir por mecanismos pre-sinápticos un descenso en la liberación de la sustancia P, neurotransmisor implicado en la transmisión de la señal nociceptiva en la médula espinal ⁴⁶. Asimismo, el efecto antinociceptivo del THC parece estar muy ligado a una posible liberación de dinorfina en la médula espinal ⁴⁷.

CONCLUSIONES:

Actualmente existe falta de evidencia de calidad de que cualquier producto obtenido del cannabis funciona para cualquier dolor neuropático crónico. Las causas que bajan la calidad de la evidencia y por tanto la confianza en el efecto estimado, son las limitaciones existentes en el diseño y ejecución del estudio (ensayos acabados antes de tiempo, muestras pequeñas, etc). También existe ligera inconsistencia de los resultados, pues estos muestran amplia variabilidad o heterogeneidad no explicada.

Conocidas las limitaciones, para concebir con una evidencia más alta la magnitud de su efecto, sería necesario el diseño de ensayos clínicos más grandes, de mayor duración y con un diseño valioso. Por ejemplo, sería necesario la estandarización en la medida de la intensidad del dolor y uso de escalas validadas de dolor neuropático.

Los efectos beneficiosos de los fármacos con cannabis en el dolor neuropático crónico podrían importar más que sus posibles efectos perjudiciales. Entre sus eventos adversos, algunos podrían limitar su apoyo clínico, sobre todo sedación o psicosis, pero en ello entraría en juego el estudio previo del paciente para analizar su predisposición y su dosis segura. También resultaría interesante el desarrollo de agonistas que estimulen los receptores cannabinoides, pero solamente con acción periférica. Esto podría lograr la reducción de eventos adversos psiquiátricos y del sistema nervioso central.

Precisamente debido a la gran cantidad de ensayos en los que la terapia con cannabis resulta en reducir la intensidad del dolor así como ocasionar mejoría global; lógicamente no se plantea abandonar su experimentación y por ello bastantes estudios se están llevando a cabo en este año con el mismo enfoque y los resultados aún están a la espera. De hecho, algunas guías clínicas actuales la consideran como tratamiento de tercera o cuarta línea cuando han fracasado los tratamientos establecidos anteriores (Moulin 2014; Petzke 2016).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. Br J Pharmacol 2006; 147 (suppl 1): S163-71. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16402100>
2. Hill KP. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems A Clinical Review. JAMA 2015; 313: 2474-83. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26103031>
3. Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusarpoli P, Martin Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T et al. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. Neuropsychopharmacology 2010; 35: 764-74. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924114>
4. US Food & Drug administration. “FDA regulation of cannabis and cannabis derived-products: questions and answers” [En línea]
<http://www.fda.gov/newsevents/publichealthfocus/ucm421168.htm#safe> (acceso el 20 de marzo de 2019)
5. Agencia Europea del Medicamento (EMA). “Medicines” [En línea]
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human> (acceso el 20 de marzo de 2019)
6. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). “Medicamentos de uso humano” [En línea]
<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (acceso el 20 de marzo de 2019)
7. Treede R, Jensen T, Campbell J, Cruccu G, Dostrovsky J, Griffin J, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology. 2008; 70: 1630-5. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18003941>
8. Flórez S, León M, Torres M, Reyes F, Serpa JC, Ríos AM. Manejo farmacológico del dolor neuropático. 2009; Vol. 37- No. 4: 356-372. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120334709740110>
9. Blanco E, Gálvez R, Zamorano E, López V, Pérez M. Prevalencia del dolor neuropático (DN), según DN4, en atención primaria. 2012; Vol. 4-No.4:203-210
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359311004084>
10. Dworkin R, O'Connor A, Backonja M, Farrar J, Finnerup N, Jensen T et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain. 2007; 132(3): 225-6. Disponible en:ç
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17920770>
11. Durán M, Capella D. Cannabis y cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático. 2005; 20:11-11. Disponible en:
[https://www.researchgate.net/publication/266504992 Cannabis y cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropatico](https://www.researchgate.net/publication/266504992_Cannabis_y_cannabinoides_en_el_tratamiento_del_dolor_neuropatico)

12. Alvear T, G. Consideraciones en cuanto al uso medicinal y recreacional de la marihuana y sus efectos sobre el pulmón. *Revista chilena de enfermedades respiratorias* 2015; vol.31-No.3: 160-169
13. Mark A. Ware MBBS, Tongtong Wang PhD, Stan Shapiro PhD, Ann Robinson RN, Thierry Ducruet MSc, Jean-Paul Collet MD PhD et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. 2010. 182(14): 694-701. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20805210>
14. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:1831-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9846777>
15. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005; 6:253-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15820913>
16. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaus B, Bentley H, Atkinson JH. Smoked medicinal Cannabis for Neuropathic pain in HIV. 2009; 34(3): 672-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18688212>
17. Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK (1980) "Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentration and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking". *Clin Pharmacol Ther* 28:409-416. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6250760>
18. Henry JA, Oldfield WLG, Kon OM. Comparing cannabis with tobacco. *British Medical Journal* 2003; 326: 942-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1125867/>
19. Tashkin D P, Simmons M, Tseng C-H. Impact of changes in regular use of marijuana and/or tobacco on chronic bronchitis. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/224004199_Impact_of_Changes_in_Regular_Use_of_Marijuana_andor_Tobacco_On_Chronic_Bronchitis
20. Hancox R J, Shin H H, Gray A R, Poulton R, Sears M R. Efectos of quitting cannabis on respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2015; 46:80-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25837035>

21. Baldwin G C, Tas hkin D P, Buckley D M, Par k A N, Dubin ett S M, Roth M D. Marijuana and Cocaine Impair Alveolar Macrophage Function and Cytokine Production. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1606-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9372683>
22. Maertens R M, White P A, Williams A, Ya uk C L. A global toxicogenomic analysis investigating the mechanistic differences between tobacco and marijuana smoke condensates in vitro. *Toxicology* 2013; 308: 60-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23542559>
23. Tas hkin D P. Effects of Marijuana Smoking on the Lung. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10: 239-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23802821>
24. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, Sansom C. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 N of 1 studies. 2004; 59(5):440-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15096238>
25. Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK (1980) "Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentration and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking". *Clin Pharmacol Ther* 28:409-416
26. Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M, Kalkers NF, Van Loenen AC, Staats PG, Gorter RW, Uitdehaag BM, Polman CH. Safety, tolerability and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. 2002; 58 (9):1404-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011290>
27. Clemont-Gnamien S, Atlanti S, Attal N, Le Mercier F, Guirimand F, Brasseur L. 2002; 31:1840-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496714>
28. Attal N, Brasseur L, Guirimand D, Clermond-Gnamien S, Atlami S, Bouhassira D. Are oral cannabinoids safe and effective in refractory neurophatic pain? 2004; 8(2); 173-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987627>
29. Svendsen K, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised doublé blind placebo controlled crossover. 2004; 329(7460):253. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15258006>
30. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. 2003; 362(9395):1517-26 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615106>

31. Blake R, Robson P, Ho M, Jubb W, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. 2006; 45:50-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16282192>
32. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. 2005; 65(6): 812-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186518>
33. Hoggart B. A study to compare the safety and tolerability of Sativex ® in patients with neurophatic pain. Pain Management Research, Clinical Trials Unit NCT00713323. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01587318/full?highlightAbstract=sativex%7Ctoler%7Cwithdrawn%7Csafeti%7Csafety%7Ctolerability>
34. Zuardi A, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol I. Action of Cannabidiol on the anxiety and other effects produced by THC in normal subjects. Psychopharmacology 1982; 76:245–50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6285406>
35. Morgan DR, ed. Therapeutic Uses of Cannabis. London: Harwood Academic, 1997
36. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, Sansom C. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 N of 1 studies. 2004; 59(5):440-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15096238>
37. Cruciani RA. Opioides: efectos secundarios sobre la calidad de vida del paciente. Revista Offarm 2010; Vol.29-No.1: 9-97. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-opioides-efectos-secundarios-sobre-calidad-X0212047X1047516X>
38. Lucas P, Walsh Z. Medical cannabis Access, use, and substitution for prescription opioids and other substances: a survey of authorized medical cannabis patients. 2017; Vol.42:30-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28189912>
39. Bachhuber MA, Saloner B, Cunningham CO, Barry CL. Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010. 2014; 174(10):1668-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25154332>
40. Wen H, Hockenberry JM. Association of medical and adult-use marijuana laws with opioid prescribing for medicaid enrollees. JAMA Intern Med. 2018;178 (5):673. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29610827>

41. Devane WA, Dysarz III FA, Johnson MR, Melvin LS Howlett AC (1988) "Determination and characterization of cannabinoid receptor in rat brain" Mol.Pharmacol. 34:605-613
42. Hine B, Friedman E, Torrelío M, Gerbson S (1975) "Morphine dependent rats: blockade of precipitated abstinence by tetrahydrocannabinol". Science 187:443-445
43. 19. Dewey WL (1986) "Cannabinoid Pharmacology". Pharmacol. Rev 38: 151-178
44. Reche I, Fuentes JA, Ruiz-Gayo M (1996a) "A role for central cannabinoid and opioid systems in peripheral Δ^9 tetrahydrocannabinol-induced analgesia in mice". Eur. J.Pharmacol. 301:75-81
45. Reche I, Ruiz-Gayo M, Fuentes JA (1997) "Inhibition of opioid-degrading enzyme potentiates Δ^9 tetrahydrocannabinol-induced antinociception in mice". Neuropharmacology (in press)
46. Millan MJ (1990) "K-opioid receptors and analgesia". Trends Pharmacol. Sci. 11:70-77
47. Pugh GJr, Mason DJ, Combs V, Welch SP (1997) "Involvement of dynorphin B in the antinociceptive effects of the cannabinoid CP-55,940 in the spinal cord". J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:730-737