

# La contribución de los *Cannabinoides* al tratamiento del dolor

## The Contribution of *Cannabinoids* to Pain Treatment

Godínez Cubillo N,\* Ramírez Bermejo A.\*

\* *Clínica del Dolor y cuidados paliativos, Hospital General de México. Secretaría de Salud. México.*

**Correspondencia:** Nora Godínez Cubillo **Correo electrónico:** noragcm@yahoo.com.mx

**Recibido:** 17-08-2013 **Aceptado:** 21-10-2013

### RESUMEN

Los cannabinoides provienen de la *Cannabis sativa*, conocida comúnmente como marihuana. Al inicio de la década de los noventa fue clonado el primer receptor de membrana específico para cannabinoides en el sistema nervioso llamado *cannabinoid binding* (CB1), posteriormente se caracterizaron farmacológicamente dos nuevos receptores. Los endocannabinoides son moléculas lipídicas bioactivas, producidas en: el hipocampo, tálamo, cuerpo estriado, corteza cerebral, puente, cerebelo y médula espinal. En el hipocampo los cannabinoides median en forma retrograda, la inhibición del neurotransmisor del ácido gamma amino butírico (GABA), esta función se ha relacionado con los procesos de aprendizaje. Los efectos centrales de los endocannabinoides agonistas del CB1 incluyen disminución del movimiento, hipotermia y analgesia, entre otros. La unión de los cannabinoides exógenos a sus receptores pueden iniciar funciones agonistas, estas acciones se han empleado para el tratamiento del dolor y en el ser humano.

**Palabras clave:** Cannabinoides, analgesia, endocannabinoides, dolor neuropático

### ABSTRACT

Cannabinoids come from the *Cannabis sativa* plant known commonly as marijuana. It is native of Asia and it was rapidly naturalized in America. In the beginning of the decade of the 90s, the first specific recipient of membrane for cannabinoids in the nervous system was cloned, and called cannabinoid binding (CB1). Three years later, two new receptors were cloned and characterized pharmacologically. Endocannabinoids are lipidic, bioactive molecules produced in the hippocampus, thalamus, striatum, cerebral cortex, pons, cerebellum and spinal marrow. In the hippocampus, the cannabinoids mediate the inhibition of neurotransmitter gamma amino butyric acid (GABA) in retrograde form. This function has been related to the learning processes. The central effects of the agonistic endocannabinoids of CB1 include decrease of movement, hypothermia and analgesia, among others. The union of the exogenous cannabinoids to its receptors can initiate agonistic functions. These actions have been used for the treatment of different painful sufferings of the human being.

**Key words:** Cannabinoides, analgesia, endocannabinoides, neuropathic pain

### Introducción

Los cannabinoides provienen de la *Cannabis sativa* conocida comúnmente como marihuana, es una planta herbácea originaria de las regiones templadas de Asia y rápidamente naturalizada en América. Su distribución en México es resultado del factor humano y su cultivo es ilegal.<sup>1</sup> Aun cuando existen diversas subespecies de plantas, actualmente se habla de una sola, la *Cannabis sativa*, con tres subespecies: sativa, indica y ruderalis. De los cannabinoides, la variedad sativa, tienen los principios biológicos, terapéuticos y psicotrópicos.<sup>1</sup> Sus efectos son resultado de los cerca de cuatrocientos compuestos químicos, presentes en las resina de las hojas y brotes florecidos de la planta, de ellos aproximadamente pertenecen al grupo cannabinoides.<sup>2</sup>

Los principales cannabinoides son: el delta 9 Tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$  THC), el más abundante y potente compuesto activo de la marihuana, el delta 8 terahidrocannabinos ( $\Delta^8$ -THC9), el cannabidiol (CBD), el segundo más abundante, y el cannabinol (CBN), además de otros cannabinoides aparecen en cantidades diferentes según la variedad de Cannabis<sup>3,4</sup>.

## Sistema Cannabinoide y sus receptores

Al inicio de la década de los noventa fue clonado el primer receptor de membrana específico para cannabinoides en el sistema nervioso llamado cannabinoid binding 1 (CB1), tres años después fue clonado el segundo receptor (CB2) y posteriormente se caracterizaron farmacológicamente dos nuevos receptores, el denominado receptor anormal cannabidiol (Abn-CBD), y el receptor central sensible al cannabinoide endógeno anandamida (AEA), además del agonista sintético no selectivo, denominado receptor CB-WIN.<sup>5,6</sup> Al mismo tiempo en que se identificaron los receptores, también se encontraron distintas sustancias que actúan como ligandos endógenos de los receptores cannabinoides, conocidos como; endocannabinoides. Actualmente se conocen al menos cuatro endocannabinoides: anandamida (AEA), el 2 -araquidonil-glicerol (2AG), el noladin éter y la virodhamina, además de diferentes lípidos relacionados estructuralmente con AEA y 2-AG que pueden interactuar con receptores cannabinoides o realizar acciones independientes de la activación del receptor CB1 o CB2<sup>7</sup>.

Los endocannabinoides, son moléculas lipídicas bioactivas, producidas en: el hipocampo, tálamo, cuerpo estriado, corteza cerebral, puente, cerebelo y médula espinal, especialmente en el asta dorsal. Actúan activando los receptores cannabinoides y modulando la transmisión neuronal, con acciones en sitios específicos y por tiempo limitado. Se sintetizan y liberan en respuesta a estímulos fisiológicos y patológicos, acorde a la demanda<sup>7</sup>. Algunas moléculas actúan como segundos mensajeros que inducen la unión de los cannabinoides a sus receptores, activando la subunidad  $\alpha$  de la proteína G, modulando la actividad de la proteína cinasa A (PKA), lo que activa cinasas que actúan forforilando distintas proteínas y enzimas que actúan sobre la transcripción genética. Los receptores se acoplan a proteínas G inhibitoras (PGi), que inhiben canales de calcio voltaje dependientes, que pueden activar o inhibir el paso potasio, este es el efecto que los cannabinoides ejercen en la liberación de otros neurotransmisores<sup>8</sup>. En el hipocampo los cannabinoides median en forma retrograda, la inhibición del neurotransmisor inhibitorio el ácido gamma amino butírico (GABA), esta función se ha relacionado con los procesos de aprendizaje<sup>9</sup>.

Los efectos centrales de los endocannabinoides agonistas del CB1 incluyen disminución del movimiento, hipotermia, analgesia, e interferencias con los procesos amnésicos, incluyendo los efectos conductuales. Las funciones periféricas de los agonistas endocannabinoides incluyen<sup>10</sup>:

- a) Control endócrino
- b) Regulación de la ingesta
- c) Regulación de la percepción somatosensorial periférica
- d) Hematopoyesis
- e) Implantación y desarrollo embrionarios.
- f) Actividad analgésica y anti-inflamatoria.

## Nocicepción y endocannabinoides

Tanto los receptores cannabinoides y los endocannabinoides están distribuidos en los sistemas nociceptivos desde las terminaciones nerviosas periféricas hasta el cerebro. Los agonistas de los receptores cannabinoides regulan la actividad neuronal modulando los umbrales nociceptivos. El receptor CB1 atenúa la transmisión sináptica, a lo que se le atribuye un efecto analgésico. Los receptores CB1 también ejercen acción analgésica actuando en tejidos no neurales, como los mastocitos y puede poseer algunos efectos anti-inflamatorios<sup>11</sup>.

Los receptores CB2 se expresan en células inflamatorias e inmunocompetentes, tienen efectos periféricos especialmente en la modulación de la respuesta inmunológica, inhibiendo y modulando la liberación de factores proinflamatorios de las terminaciones neuronales nociceptivas y atenuando la liberación del factor de crecimiento neuronal (NGF) lo que contribuye a la antinocicepción. Se activan en situaciones de hiperalgesia inflamatoria y dolor neuropático. Otra acción

importante es la estimulación indirecta de los receptores opioides ubicados en las vías aferentes. Los cannabinoides pueden por lo tanto modular la hiperalgesia de diversos orígenes incluyendo en el dolor inflamatorio y neuropático<sup>12</sup>.

## Usos terapéuticos de los Cannabioides

La unión de los cannabinoides exógenos a sus receptores pueden iniciar funciones agonistas, estas acciones se han empleado para el tratamiento de diversas enfermedades en el ser humano, aún antes de conocer completamente la naturaleza de dicha unión.

Los agonistas cannabinoides se han empleado con fines terapéuticos en múltiples indicaciones que incluyen: tratamiento de la náusea y vómito, de la anorexia, del dolor, de la epilepsia, glaucoma, alteraciones del movimiento, espasticidad muscular, asma, insomnio y como inmunosupresores<sup>13</sup>. Actualmente están en uso médico dos agonistas de los receptores cannabinoides; el dronabinol, (*Marinol*), la nabilona (*Cesamet*) y un extracto de cannabis (*Sativex*) así como un antagonista de los receptores cannabinoides (*Rimonabant*)<sup>14</sup>.

**El Dronabinol** (delta 9, tetrahidrocannabinol) fue el primer cannabinoide exógeno aprobado por la *Food and Drug Administration (FDA)*, cuya indicación principal fue el tratamiento de las náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia del cáncer en los pacientes sin respuesta a los tratamientos antieméticos convencionales y para el tratamiento de la anorexia asociada a la pérdida de peso en pacientes con SIDA<sup>14</sup>.

Es el principal componente del cannabis, actúa sobre los receptores cannabinoides localizados en el sistema nervioso central (SNC), donde tiene efectos reversibles sobre el apetito, el estado de ánimo, la cognición, memoria y percepción, estas últimas acciones están relacionadas con dosis elevadas y frecuentes, así como con la variabilidad en la respuesta de cada paciente, también tiene actividad simpaticomimética central, que provoca taquicardia, inyección conjuntival y ejerce efecto sobre la presión arterial y ocasionalmente causa hipotensión ortostática y síncope<sup>13,14</sup>.

El máximo efecto del **Dronabinol** se alcanza de 2 a 3 horas y sus efectos psicoactivos duran de 4 a 6 horas, sin embargo el efecto estimulante del apetito puede continuar por 24 horas o más. Las dosis recomendadas como estimulantes del apetito, *efecto antinauseoso* y alivio del dolor oscilan entre 2.5 mg / día y 20 mg / día<sup>15</sup>.

**Nabilona:** es un cannabinoide sintético análogo del  $\Delta$ -9-THC, activo por vía oral, con diferentes efectos sobre el SNC. En 1985 la FDA aprobó su empleo en el manejo de la náusea y vómito inducidos por la quimioterapia del cáncer, ejerciendo su efecto por la interacción sobre los receptores CB1, inhiben los mecanismos de control del vómito en la médula oblongada, pero dado que los receptores CB1 son escasos en las zonas de regulación cardiorespiratoria, no produce depresión respiratoria<sup>16</sup>. Sus indicaciones incluyen: adyuvante en el manejo del dolor crónico, especialmente en pacientes con cáncer, esclerosis múltiple, fibromialgia y dolor neuropático. En algunos casos ha resultado de utilidad en pacientes que sufren más síntomas además del dolor, como serían los casos de: espasticidad, insomnio, ansiedad y náusea. En México está aprobado para manejo de la náusea y vómito inducido por quimioterapia y como adyuvante en el tratamiento del dolor.

En cuanto a la analgesia, la **Nabilona**, estimula la regulación de las vías nociceptivas medulares y talámicas. Regula la liberación de neurotransmisores, lo que se traduce en inhibición presináptica y la modulación de las señales interneuronales. Se desarrolla fácilmente tolerancia y dependencia psíquica pero es rápidamente reversible<sup>17</sup>. Su administración es oral, alcanza su máxima concentración en 2 horas y el antiemético ocurre entre los 60 a 90 minutos, alcanzando una duración del efecto de 8 a 12 horas. Los efectos adversos más frecuentes son: somnolencia, boca seca, ataxia, discinesia, disforia e hipotensión ortostática, aunque de baja intensidad. La dosis inicial recomendada es de 0.5 a 1 mg por la noche, posteriormente dos veces por día<sup>17, 18</sup>.

**Sativex:** es el nombre comercial de una combinación por partes iguales de dronabinol (THC) y cannabidiol (CBD). Actualmente está aprobado en varios países como tratamiento adyuvante en pacientes con dolor oncológico y para el alivio del dolor neuropático en esclerosis múltiple. Se encuentra en estudio para otras indicaciones como dolor por artritis reumatoidea. **Sativex** viene en presentación de aerosol para ser aplicado en mucosa oral y cada ml contiene el equivalente a 27 mg de dronabinol y 25 mg de cannabidiol. La administración nasal puede producir irritación local<sup>19</sup>.

## Los Cannabinoides en el Tratamiento del Dolor

Existe evidencia documentada del empleo médico de los cannabinoides desde hace varios siglos. Tanto en la China antigua como en Asia, África, Sudamérica y Europa; fueron utilizados para el alivio de dolor secundario a la alteración en las funciones nerviosas, sin embargo la evidencia clínica de su empleo, especialmente en el alivio del dolor es relativamente reciente<sup>20</sup>.

Sus efectos terapéuticos, han sido estudiados en distintos modelos de dolor dentro de los que se incluyen:

- dolor en Esclerosis Múltiple
- dolor Crónico no Oncológico (Neuropático, Dolor Agudo, Fibromialgia, Artritis Reumatoidea)
- dolor por cáncer<sup>21</sup>.

En el **dolor asociado a Esclerosis Múltiple (EM)**, frecuentemente se emplean los cannabinoides, donde han demostrado ser de gran utilidad. Existen diversos estudios que incluyen un metanálisis, de Sativex, Cannabidiol y Dronabinol, los resultados del análisis combinado del alivio del dolor, resultó con diferencia de medias estandarizadas a favor de los cannabinoides<sup>22</sup>.

También se realizó una serie de 13 casos y controles, doble ciego cruzados, que evaluó la seguridad y la eficacia de Nabilona (1 mg por día) en el dolor relacionado con la espasticidad en pacientes con EM. Los resultados mostraron disminución significativa del dolor con el uso de Nabilona. La conclusión del estudio reveló que 1 mg al día de Nabilona fue una opción segura en el alivio de la espasticidad y dolor incontrolable relacionado a EM<sup>23</sup>.

En el caso del **Dolor Neuropático**: Una revisión sistemática evaluó la eficacia de distintos cannabinoides (Cannabis fumado, Nabilona, Dronabinol y Sativex) en distintos modelos de dolor crónico no oncológico que incluyeron: dolor neuropático, fibromialgia, artritis reumatoide y el dolor crónico mixto. Esta revisión concluyó que hay evidencia de que los cannabinoides son seguros y eficaces en el alivio del dolor neuropático, sin embargo se requiere de estudios amplios y de mayor duración en poblaciones homogéneas<sup>24</sup>.

Un ensayo clínico controlado no aleatorizado de dolor neuropático que comparó la eficacia de la Nabilona, como monoterapia o como terapia adyuvante, con un medicamento de primera línea para dolor neuropático -la Gabapentina- en pacientes con diagnóstico de dolor neuropático. Concluyó que el efecto de la Nabilona parece ser comparable a la gabapentina para el tratamiento de dolor neuropático<sup>25</sup>.

En cuanto a **Fibromialgia**, dos estudios clínicos, el primero en 31 pacientes con fibromialgia e insomnio crónico, evaluó la eficacia sobre la calidad del sueño de la nabilona vs amitriptilina por dos semanas. Los investigadores concluyeron que la Nabilona es eficaz para mejorar la calidad del sueño en pacientes con fibromialgia y que es bien tolerado<sup>26</sup>.

Otro estudio clínico controlado de **Nabilona** vs placebo en 40 pacientes con fibromialgia, evaluó la intensidad del dolor y el impacto en la calidad de vida durante cuatro semanas. La conclusión afirma que la Nabilona parece ser una buena y bien tolerada opción para el tratamiento de pacientes con fibromialgia ya que mejoran el dolor y la funcionalidad<sup>27</sup>.

**Dolor por Cáncer**: Un ensayo clínico controlado evaluó la eficacia de Sativex vs Dronabinol, en 177 pacientes con dolor oncológico de difícil control aún con ingesta de opioides. Los resultados señalaron que el Sativex, demostró una reducción del dolor mayor al 30%. Superior a Dronabinol, sin embargo no hubo disminución del consumo de opioides<sup>28</sup>.

Maida V. y colaboradores<sup>29</sup> en un estudio observacional y prospectivo evaluaron la eficacia de la Nabilona como adyuvante en el tratamiento del dolor y los síntomas experimentados por pacientes con cáncer avanzado. Los resultados mostraron mejoría de las náuseas, la ansiedad y el malestar general con la Nabilona, se observó mejoría en el apetito y disminución del consumo de analgésicos y antieméticos. Concluyeron que la Nabilona puede ser un fármaco eficaz como adyuvante en el alivio del dolor por cáncer, así como en algunos síntomas asociados. Sin embargo es necesario realizar mayores investigaciones sobre el uso de los cannabinoides en casos de dolor oncológico.

## Conclusión

Sin lugar a dudas los cannabinoides son fármacos que han logrado demostrar que tienen un lugar importante dentro de la terapéutica médica.

## Agradecimientos

Al doctor Francisco Sánchez Beristain, Profesor de Tiempo Completo del Departamento de Biología Evolutiva de la Facultad de Ciencias, UNAM; por su colaboración en la corrección de estilo de los resúmenes en inglés.

## Referencias

1. Villaseñor R, JL, Espinosa G. Catálogo de malezas de México. Universidad Nacional Autónoma de México. Consejo Nacional Consultivo Fitosanitario. México, D.F.: Fondo de Cultura Económica. 1998.
2. Leslie Iversen, *The Science of Marijuana*, Oxford University Press, USA; 1st edition (January 15, 2000), pp 1-14.
3. Leslie Iversen, Cannabis and the brain. *Brain* (2003) 126 (6): 1252-1270.
4. Siegel, C., Gordon, P.M., Uliss, D.B., et al. Synthesis of racemic and optically active  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) metabolites. *J Org Chem* 1991;56(24); 6865-6872.
5. L. Mestre, et al. Cannabinoides en Esclerosis Múltiple, *Rev Neurol* 2006; 43 (9): 541-548.
6. E. Murillo-Rodríguez., Endocannabinoides y Sueño, *Rev Neurol* 2008; 46 (3): 160-166
7. J. Manzanares, M. D. Julian and A. Carrascosa. Role of the Cannabinoid System in Pain Control and Therapeutic Implications for the Management of Acute and Chronic Pain Episodes., *Current Neuropharmacology*, 2006, 4, 239-257
8. Marco EM, Viveros MP. [Functional role of the endocannabinoid system in emotional homeostasis]. *Rev Neurol*. 2009 Jan 1-15;48(1):20-6.
9. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Nsci. Revs.* 4 (2003) 873-884.
10. Gómez R, Navarro M, Ferrer B, Trigo JM, Bilbao A, Del Arco I, et al. A peripheral mechanism for CB1 cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding. *J Neurosci.*, 2002 Nov; (21):9612-7.
11. J. Manzanares, M. D. Julian and A. Carrascosa. Role of the Cannabinoid System in Pain Control and Therapeutic Implications *Current Neuropharmacology*, 2006, Vol. 4, No. 3 239-257.
12. Ibrahim, M.M., Porreca, F., Lai, J., Albrecht, P.J., Rice, F.L., Khodorova, A., Davar, G., Makriyannis, A., Vanderah, T.W., Mata, H.P., Malan, T.P. Jr. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005;(102): 3093-3098.
13. Peat S., Using cannabinoids in pain and palliative care., *Int J Palliat Nurs.* 2010 Oct;16(10):481-5.
14. Ethan B Russo., Cannabinoids in the management of difficult to treat pain., *Ther Clin Risk Manag.* 2008 February; 4(1): 245-259.
15. CADIME., Derivados del cannabis: papel en terapéutica. *Rev.Soc.Esp.Dolor.*, 9:2002;401-404.
16. Maida V. The synthetic cannabinoid nabilone improves pain and symptom management in cancer patients. *J Support Oncol.* 2006;6:119-24.
17. Rice A. Cannabinoides en el manejo del dolor neuropático: una revisión corta. *Rev. Iberoamericana del Dolor* Vol. 4, No. 2, 2009
18. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *DPain.* 2007 Dec 15;133(1-3):210-20.
19. Williamsom EM, et al. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs* 2000; 60(6): 1303-10
20. Wright S., Ware M., Guy G., The use of a cannabis-based medicine ex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jun;45(6):781-4.
21. Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential-. *J Ethnopharmacol.* 2006 Apr 21;105(1-2):1-25..
22. Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR., Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain., *Curr Med Res Opin.* 2007 Jan;23(1):17-24.
23. Wissel J, Haydn T, Müller J, Brenneis C, Berger T, Poewe W, Schelosky LD. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. . *J Neurol.* 2006 Oct;253(10):1337-41.
24. Lynch ME, Campbell F., Cannabinoids for Treatment of Chronic Non-Cancer Pain; a Systematic Review of Randomized Trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Mar 23. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03970.x. [Epub ahead of print]

25. Bestard JA, Toth CC., An open-label comparison of nabilone and gabapentin as adjuvant therapy or monotherapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy. *Pain Pract.* 2011 Jul-Aug;11(4):353-68.
26. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. The Effects of Nabilone on Sleep in Fibromyalgia: Results of a Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 2010 Feb 1;110(2):604-10. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c76f70. Epub 2009 Dec 10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20007734>
27. Skrabek RQ, Galimova L, Ethansand Daryl K. Nabilone for the Treatment of Pain in Fibromyalgia. *J Pain.* 2007 Oct 30.
28. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients With Intractable Cancer-Related Pain. *J Pain Symptom Manage*, 2010 in press.
29. Maida V, Ennis M, Irani S, Corbo M, Dolzhykov M., Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring. (Consultado en [http://www.cannabis-med.org/spanish/studies.htm#\\_Toc291681813](http://www.cannabis-med.org/spanish/studies.htm#_Toc291681813) el día 23 de octubre 2012).