

## Cannabinoides en dolor crónico. ¿Alternativa o riesgo?

Dr. Carlos J Monroy-Álvarez,\* Dra. Ana Lilia Garduño-López,\*\*  
Dra. Sandra P Gaspar-Carrillo,\*\*\* Dr. Eduardo Nuche-Cabrera\*\*\*\*  
Dra. Hortensia Ayón-Villanueva\*\*\*\*\*

\* Médico Anestesiólogo, Algólogo; Jefe de la Clínica del Dolor del Instituto Nacional de Rehabilitación. Secretario Titular de Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD).

\*\* Médico Anestesiólogo, Algólogo; Médico adscrito al Servicio de Anestesiología y Profesor adjunto del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. Secretaria suplente de la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD).

\*\*\* Médico Anestesiólogo, Algólogo; Jefa de Anestesiología en el Instituto Nacional de Rehabilitación; Tesorera de la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD).

\*\*\*\* Médico Anestesiólogo, Algólogo; Presidente de la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD).

\*\*\*\*\* Médico Anestesiólogo, Algólogo. Asociación Mexicana para El Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD) Secretario Propietario, Colegio Mexicano de Anestesiología, A.C.

Cannabinoides es el término genérico utilizado para identificar los fármacos derivados de la planta *Cannabis sativa*, esta planta se ha utilizado para el tratamiento del dolor desde hace 20 siglos en la antigua China, Grecia, Israel e India; sin embargo, su potencial abuso y uso recreacional ha hecho que sea ilegal en la mayoría de los países, incluyendo el nuestro. En fechas recientes se ha legislado en países como Holanda y Canadá para permitir su uso médico y que compañías especializadas se encarguen de proveer la planta con controles de calidad y en Estados Unidos 23 estados han introducido leyes para permitir su uso con fines medicinales hasta mayo del 2015 y su aceptación a nivel mundial es cada vez mayor. Los fármacos disponibles actualmente son dronabinol y nabilona en forma de cápsulas y nabiximols con presentación en spray bucal.

Los primeros cannabinoides sintéticos fueron producidos a principios de la década de los 60, posterior al descubrimiento de la estructura de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), estos compuestos fueron diseñados para investigar sus posibles efectos terapéuticos y la farmacología de los receptores cannabinoides<sup>(1)</sup>.

### EL SISTEMA CANNABINOIDE ENDÓGENO

El sistema endocannabinoide parece tener un rol importante en el control del dolor y la fisiopatología del dolor neuropático. Se integra por los receptores cannabinoides, sus

ligandos endógenos y las enzimas involucradas en la síntesis y degradación de dichos ligandos. Se han identificado dos receptores diferentes denominados CB1 y CB2, ambos son receptores transmembrana de siete dominios acoplados a proteína G pero con una distribución y fisiología diferente. Generalmente, el receptor CB1 está altamente expresado en neuronas del sistema nervioso central mientras que el receptor CB2 se localiza en células del sistema inmune principalmente; sin embargo, también se expresa en neuronas del sistema nervioso central. Los ligandos endógenos más importantes son la anandamida (N-araquidonoiletanolamina) y 2-araquidonilglicerol (2-AG), endocannabinoides sintetizados a partir de fosfolípidos de membrana en su mayoría en la terminación postsináptica, actuando como mensajeros retrógrados que regulan la liberación de múltiples neurotransmisores presinápticos y son inactivados por mecanismos de recaptura seguidos de degradación enzimática<sup>(2)</sup>. Este sistema juega un papel crucial en el control inhibitorio del estímulo nociceptivo a nivel periférico, espinal y supraespinal. En la periferia, el receptor CB1 localizado en las terminales nociceptivas inhibe la transmisión del estímulo mientras que el receptor CB2 en las células inmunes y queratinocitos reduce la liberación de agentes pro-nociceptivos. Adicionalmente, el receptor CB1 es expresado en el ganglio de la raíz dorsal y en terminales nociceptivas y no nociceptivas en el asta dorsal de la médula espinal donde también inhiben la liberación de neurotransmisores pro-nociceptivos

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

y la transmisión del estímulo doloroso. El receptor CB2 en la médula espinal modula las respuestas inmunes, lo que conduce a la sensibilización neuronal en el dolor crónico. A nivel supraespinal CB1 inhibe la transmisión ascendente nociceptiva principalmente a nivel del tálamo, modificando el componente emocional del dolor actuando en áreas del sistema límbico y corticales y activa el sistema de inhibición descendente mediante la inhibición de la liberación de ácido gamma aminobutírico (GABA) en la sustancia gris periacueductal y la médula rostro ventral<sup>(3)</sup>.

El sistema cannabinoide endógeno se ha convertido en un objetivo terapéutico prometedor para el desarrollo de fármacos analgésicos, el receptor CB1 se localiza estratégicamente en regiones del sistema nervioso periférico y central donde la señal del dolor se controla de forma estrecha, incluyendo los extremos distales de la neurona aferente primaria, el asta dorsal de la médula espinal, la sustancia gris periacueductal, el tálamo y regiones corticales como el córtex cingulado, la amígdala y la corteza prefrontal<sup>(4)</sup>. Estudios preclínicos con agonistas CB1 en animales en varios modelos de dolor, han informado de propiedades analgésicas, y estudios de neuroimagen han demostrado los efectos disociativos de los cannabinoides en la neuromatriz del dolor<sup>(5)</sup>.

En tanto, la modulación de los receptores CB2 y su acción directa en la liberación de neurotransmisores disminuyen la producción de mediadores proinflamatorios que participan en el sistema de antinocicepción, fortaleciendo su papel como compuestos endógenos con propiedades inmunomoduladores y neuroinflamatorias<sup>(6)</sup>.

### **CANNABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR**

Recientemente, los cannabinoides han sido utilizados en el manejo de varios modelos de dolor crónico, incluyendo el dolor neuropático. Revisiones sistematizadas iniciales no demostraban un mayor efecto sobre el control de dolor comparado con codeína; sin embargo, la evidencia disponible en ese momento se limitaba a pocos ensayos clínicos aleatorizados de buena calidad. Revisiones sistematizadas más recientes, han demostrado un efecto analgésico moderado comparado con placebo y una mejoría significativa de la calidad del sueño sin efectos adversos graves. Incluso, una revisión sistematizada sobre cannabinoides y dolor neuropático que analiza la información de 13 ensayos clínicos de buena calidad, sugiere que el uso de estos fármacos provee analgesia en pacientes con dolor neuropático refractario a otros tratamientos mientras que, en otra revisión que analizó ensayos clínicos con marihuana, se sugiere también su utilidad en el control del dolor, pero reporta efectos secundarios relacionados con la adicción y empeoramiento de enfermedades psiquiátricas.

### **SEGURIDAD EN EL USO DE CANNABINOIDES**

Una de las barreras más importantes para el uso clínico de cannabinoides es la preocupación acerca de su seguridad, esto es probablemente una consecuencia de la reputación en el uso recreativo de estos compuestos, incluso cuando su nivel de toxicidad es mucho menor comparado al de otras sustancias; de hecho, ensayos clínicos han demostrado que los efectos adversos relacionados no son frecuentes ni más severos que los de otros analgésicos de acción central<sup>(7)</sup>.

Los principales puntos que se han analizado respecto a su seguridad con su uso crónico son la posibilidad de adicción, el riesgo de trastornos psicóticos y la exacerbación de trastornos psiquiátricos previos; sin embargo, la mayoría de la evidencia sobre estos aspectos viene de su uso recreativo y no del uso médico. Los riesgos de los cannabinoides en la salud mental deben ser tomados siempre en consideración en tratamientos a largo plazo para una adecuada monitorización y selección de los pacientes, considerando los antecedentes psiquiátricos.

Para los cannabinoides, el número necesario a tratar para obtener un 50% de mejoría en dolor neuropático es de 3.4<sup>(8)</sup>, lo que justifica su potencial uso, con un perfil de seguridad adecuado, siempre individualizando su uso de acuerdo con las características y antecedentes de cada paciente. Su uso médico en general ha sido analizado recientemente de forma metaanalítica y se concluye que existe evidencia de calidad moderada para apoyar el uso de cannabinoides para el tratamiento de dolor crónico y espasticidad mientras que para indicaciones como náusea por quimioterapia, aumento de peso en VIH, trastornos de sueño y síndrome de Tourette sólo existe evidencia de calidad baja para recomendar su uso<sup>(9)</sup>.

Nuevas estrategias para el uso de los cannabinoides incluyen selectividad por receptores CB1 o CB2, la inhibición del mecanismo de degradación de los cannabinoides endógenos, el sinergismo entre cannabinoides y opioides y mejores métodos en la vía de administración<sup>(10)</sup>. De hecho, varios agonistas selectivos a receptores CB2 e inhibidores de la degradación de cannabinoides endógenos han sido analizados en modelos animales con buenos resultados<sup>(11)</sup>; sin embargo, estos resultados deben ser tomados con precaución y deben ser confirmados en modelos animales cercanos a las condiciones clínicas tratadas, así como más ensayos clínicos con los cannabinoides sintéticos existentes para explorar las dosis adecuadas<sup>(1)</sup>.

### **CONCLUSIÓN**

Los estudios preclínicos han demostrado el potencial del sistema cannabinoide y sus ligandos en el tratamiento del dolor neuropático, las revisiones sistematizadas y metaanálisis recientes han demostrado que los cannabinoides tiene un efecto moderado en la reducción del dolor, pero se necesita

más investigación de calidad para establecer con claridad sus efectos adversos, establecer la duración del tratamiento y la ruta de administración óptima. Los cannabinoides orales no han demostrado ser efectivos en la reducción del dolor, en tanto las preparaciones inhaladas o vaporizadas han mostrado un efecto mayor, la seguridad de su uso debe establecerse haciendo hincapié en la salud mental de los pacientes con el uso crónico. La sociedad canadiense del dolor ha recomendado los cannabinoides como fármacos de tercera línea con base en la evidencia recabada hasta la fecha; sin embargo, hacen énfasis en una vigilancia estrecha cuando es necesaria una terapia crónica y los consideran contraindicados en pacientes con antecedente de psicosis. En nuestro país cada

vez es más cercano un debate para determinar si se permitirá el uso médico de los cannabinoides; sin embargo, existe ya un cannabinoide sintético con registro sanitario para su uso en México, nabilona, que fue introducido con la indicación sobre náusea inducida por quimioterapia, por lo tanto el debate se centraría en otras formulaciones disponibles en el mundo como el dronabinol y nabiximols, este último con mejores resultados en el control del dolor.

Aún existe un camino largo para determinar la efectividad y seguridad a largo plazo de estos compuestos, pero sin duda, el sistema cannabinoide y sus ligandos tienen un panorama prometedor como alternativa en los pacientes con dolor crónico.

## REFERENCIAS

1. Mills B, Yepes A, Nugent K. Synthetic cannabinoids. *Am J Med Sci.* 2015;350:59-62.
2. Maldonado R, Baños JE, Cabañero D. The endocannabinoid system and neuropathic pain. *Pain.* 2016;157 Suppl 1:S23-S32.
3. Nadal X, La Porta C, Andreea Bura S, Maldonado R. Involvement of the opioid and cannabinoid systems in pain control: new insights from knockout studies. *Eur J Pharmacol.* 2013;716:142-157.
4. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87:1932-1936.
5. Lee MC, Ploner M, Wiech K, Bingel U, Wanigasekera V, Brooks J, et al. Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception. *Pain.* 2013;154:124-134.
6. Rom S, Persidsky Y. Cannabinoid receptor 2: potential role in immunomodulation and neuroinflammation. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013;8:608-620.
7. Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ.* 2008;178:1669-1678.
8. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain.* 2010;150:573-581.
9. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015;313:2456-2473.
10. Ware MA, Desroches J. Medical cannabis and pain. *Pain.* 2014;22:1-7.
11. Murineddu G, Deligia F, Dore A, Pinna G, Asproni B, Pinna GA. Different classes of CB2 ligands potentially useful in the treatment of pain. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2013;8:42-69.