

## Uso de opioides y cannabinoides en el dolor crónico

Dr. Alejandro Ramos-Alaniz,\* Dr. Jorge Guajardo-Rosas,\*\* Dra. Faride Chejne-Gómez,\*\*\*  
Dr. Ángel M Juárez-Lemus,\*\*\*\* Dra. Hortencia Ayón-Villanueva\*\*\*\*\*

\* Médico Anestesiólogo, Algólogo, Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor. Comité de Educación, Hospital Español.

\*\* Médico Anestesiólogo, Algólogo, Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor. Presidente, Centro Médico ABC.

\*\*\* Médico Anestesiólogo, Algólogo, Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor. Comité de Educación. Centro Médico ABC.

\*\*\*\* Médico Anestesiólogo, Algólogo, Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor.

Tesorero Titular, Hospital General Naval de Alta Especialidad.

\*\*\*\*\* Médico Anestesiólogo, Algólogo, Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor.

Secretario, Colegio Mexicano de Anestesiología, A.C.

El dolor continúa siendo un reto para la medicina actual debido a la ausencia de un adecuado entrenamiento del personal médico, existe una falsa creencia en la poca importancia de los efectos secundarios de los AINE. Se estima, que en nuestro país, se producen unas 2,000 muertes anuales, relacionadas con la utilización de AINE, por último se demora excesivamente la prescripción de opioides (especialmente los potentes), por la presunta gravedad de sus efectos secundarios mayores, por su parte para los cannabinoides no han sido suficientes los estudios que demuestren su eficacia para poder hacer su prescripción en todo el mundo, sólo algunos países han aprobado su uso.

La planta del cannabis (*Cannabis sativa*) ha sido utilizada en terapéutica desde la antigüedad, el reciente conocimiento del sistema cannabinoide formado por receptores específicos de cannabinoides (componentes activos de la planta *Cannabis sativa*) y moléculas endógenas que se unen a ellos (endocannabinoides) han contribuido al renacimiento del estudio de las propiedades terapéuticas de estos compuestos.

Por su parte los opioides son sustancias naturales que se encuentran en el zumo de las semillas de la adormidera o *Papaver somniferum*; el zumo seco y fermentado se denomina opio y contiene una mezcla de alcaloides opiáceos. En 1806, el químico alemán Friedrich Serturmer consiguió aislar el principal elemento del opio en su forma pura y lo llamó morfina.

Desde hace 50 años, es posible obtener sustancias completamente sintéticas, casi sin relación química con la morfina, pero con el mismo efecto.

El término *opiáceo* se refiere al origen de la sustancia con respecto al opio, el término opioide se utiliza para designar

aquellas sustancias endógenas o exógenas que tiene un efecto análogo al de la morfina y poseen actividad intrínseca. No todos los opioides son opiáceos, ni todos los opiáceos son opioides.

Por otra parte se considera dolor crónico a aquel que tiene una duración mayor de tres meses. La analgesia multimodal que participa actualmente en todos los protocolos de analgesia postoperatoria también se utiliza por los especialistas en dolor crónico que manejan la combinación de fármacos como una rutina para optimizar la eficacia de la analgesia; la combinación de fármacos es una práctica bien conocida y muy extendida, gracias a su demostrada rentabilidad terapéutica, y habitualmente se utiliza tanto en anestesia como en analgesia. El concepto del balance adecuado entre efectividad y seguridad es primordial, y aunque la calidad del tratamiento aplicado se mide según el alivio conseguido, el confort se evalúa teniendo en cuenta la combinación entre eficacia analgésica y la ausencia o mínima presencia de efectos secundarios, siendo primordial en el tratamiento del paciente con dolor. En este sentido, parece claro que la búsqueda de las dosis mínimas eficaces de cada fármaco es una premisa necesaria para plantear la combinación de dosis idónea. La búsqueda de los fármacos que deben componer una combinación y las dosis a emplear debe ser fruto de la investigación, pero debe ser corroborada por la experiencia clínica, la opinión de los expertos y las evidencias publicadas.

Los opioides son los fármacos más potentes utilizados en el tratamiento del dolor. En los últimos 40 años, tras el descubrimiento de los receptores opioides medulares, la práctica clínica ha conllevado el uso de opioides espinales

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

con el propósito de producir una intensa analgesia metamérica desprovista de los efectos adversos de su utilización sistémica. Existe el concepto erróneo de que la administración epidural o intratecal de opioides producirá siempre una analgesia selectiva espinal junto con un menor riesgo de secundarismos, como la depresión respiratoria. Esta creencia no es cierta, ya que varios de ellos pueden alcanzar los centros cerebrales por redistribución sanguínea o vía líquido cefalorraquídeo (LCR), produciendo tanto analgesia supraespinal como efectos adversos.

Los estudios demuestran que la liposolubilidad es inversamente proporcional a su selectividad medular, siendo ésta mayor para el fármaco más hidrosoluble, la morfina. Su administración epidural liposomal retardada (MELR) ofrece buena analgesia sin la necesidad de un catéter epidural. El fentanilo es el opioide más recomendable en cirugía ambulatoria y parece producir un mayor efecto espinal tras su administración epidural en forma de bolos, y supraespinal en el modo de infusión continua. La metadona y la hidromorfona epidural son alternativas válidas para este uso en el período postoperatorio.

Todos los opioides administrados vía intratecal producirán, al menos en parte, analgesia por un mecanismo espinal. Las diferencias principales entre ellos se presentan con relación en la duración de acción, velocidad de aclaramiento y vías, por las que el fármaco alcanza los receptores cerebrales. En general, los opioides lipofílicos producen una analgesia de corta duración (1-4 h), que los hace útiles para el control del dolor postoperatorio inmediato. Sin embargo, la morfina produce una intensa analgesia de hasta 24 h, con dosis de tan solo 100-200 µg.

## GENERALIDADES

Los avances en el conocimiento de la bioquímica y la farmacología del sistema cannabinoide incluyen el desarrollo de nuevos fármacos que actúen potenciando o inhibiendo dicho sistema.

La planta *Cannabis sativa* contiene más de 400 sustancias, de las cuales 61 tienen estructura de cannabinoide, similar a la de su principio activo más importante, el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC); el cual es responsable de la mayoría de las acciones psicoactivas y efectos terapéuticos (antiemético, analgésico, sedante y estimulante del apetito). El cannabidiol (CBD) es un cannabinoide no psicoactivo que actúa por un mecanismo diferente al del THC y comparte algunos de sus efectos terapéuticos.

Actualmente disponemos en el mercado de dos cannabinoides y un extracto de cannabis comercializados para uso terapéutico: el dronabinol o THC (Marinol<sup>®</sup>, Elevat<sup>®</sup>) y la nabilona (Nabilone<sup>®</sup>), un análogo del THC (por el momento no disponibles en nuestro país).

Ambos están aprobados en diversos países para el tratamiento de las náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia antineoplásica que no responde a los tratamientos habituales y el dronabinol también lo está para los pacientes con SIDA y síndrome de anorexia caquexia.

El Sativex<sup>®</sup> es un extracto de cannabis que se administra por vía sublingual en forma de spray, contiene 2.7 mg de THC y 2.5 mg de CBD y un 50% de otros cannabinoides aprobado para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con esclerosis múltiple.

La eficacia analgésica de los cannabinoides ha sido evaluada en el tratamiento del dolor oncológico, neuropático, postoperatorio y en la artritis reumatoide.

El tratamiento más empleado ha sido para dolor de tipo neuropático, siendo actualmente la tercera línea de manejo. Los opioides son recomendados en la mayoría de dolores crónicos desde la primera línea de manejo, debido a su mayor conocimiento.

Los efectos de los opioides dependen de su interacción específica con receptores ubicados a nivel de las membranas axonales de diferentes neuronas y de otros tejidos.

En 1996, el Comité de Nomenclatura de Receptores y Clasificación de Drogas de la Unión Internacional de Farmacología (IUPHAR) modificó la nomenclatura basándose en observaciones conductuales y neurofisiológicas: OP1 (d), OP2 (k) y OP3 (m), en el año 2000, la IUPHAR adoptó los términos MOP, DOP y KOP para los mu, delta y kappa respectivamente. Se agregó un nuevo receptor activado por el ligando endógeno nociceptina (*orphan opioid receptor*), llamado N/OFQ o NOP.

### Ventajas de cannabinoides sobre opioides

- Aceptable eficacia analgésica, además no tienen efecto techo.
- Sus efectos son dosis-dependientes, a mayor dosificación, mayores efectos analgésicos.
- Pueden asociarse a otros fármacos coadyuvantes (antidresivos tricíclicos, anticomiciales, paracetamol) y a opioides, para de esta forma conseguir los mejores resultados analgésicos.
- Permiten ser administrados por la mayoría de las vías incluida la inhalatoria.
- Enorme eficacia en casi todos los cuadros dolorosos.

Se ha demostrado que estos sinergizan la eficacia analgésica de los opioides, por lo que su administración en conjunto mejoran la eficacia así como los efectos adversos disminuyen.

La tendencia es la administración de ambos para dolores crónicos, y el mayor uso de cannabinoides en dolor de tipo neuropático principalmente, es necesario ampliar los estudios y difundir el uso tanto de opioides como de cannabinoides.

### LECTURAS RECOMENDADAS

- Torres LM, Trinidad JM, Calderón E. Potencial terapéutico de los cannabinoides. *Rev Soc Esp Dolor*. 2013;20:132-136.
- Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014;19:328-335.
- Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Zoheiry N, Lakha SF. Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: systematic review of randomized controlled trials. *Can Fam Physician*. 2015;61:e372-e381.
- de Vries M, Van Rijckevorsel DC, Vissers KC, Wilder-Smith OH, Van Goor H. Single dose delta-9-tetrahydrocannabinol in chronic pancreatitis patients: analgesic efficacy, pharmacokinetics and tolerability. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:525-537.
- Kapur BM, Lala PK, Shaw JL. Pharmacogenetics of chronic pain management. *Clin Biochem*. 2014;47:1169-1187.
- González-Escalada JR. La sinergia farmacológica aplicada a la analgesia: revisión de la combinación de ibuprofeno con codeína. *Rev Soc Esp Dolor*. 2010;17:51-60.