

# Uso medicinal del cannabis en el tratamiento del dolor en España

## *Medicinal use of cannabis in the treatment of pain in Spain*

Entrevista realizada por el *Grupo de Interés Espacial en Dolor (GIED)*, órgano de difusión de la Asociación Argentina para el Estudio del Dolor (AAED)



*Entrevistamos al Dr. Carlos Goicoechea García, Catedrático de Farmacología y Director de Ciencias Básicas de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos del Campus de Alcorcón, Madrid, España y Coordinador del grupo Multidisciplinar de Investigación y Tratamiento del Dolor "I+Dol" URHC-Santander Universidades.*

### **¿Qué es y cuáles el rol del sistema endocannabinoide?**

El sistema endocannabinoide forma parte de los sistemas endógenos de modulación del sistema nervioso al igual que, por ejemplo, el sistema opioide endógeno. El sistema endocannabinoide juega un papel regulador en una multitud de procesos fisiológicos, siendo su efecto, considerado de forma global, fundamentalmente depresor.

Como todos los sistemas endógenos, el sistema endocannabinoide está formado por ligandos, receptores específicos y maquinaria enzimática (tanto de síntesis como de degradación). Los endocannabinoides tienen naturaleza lipídica y, a diferencia de otros neurotransmisores, no se sintetizan ni almacenan en vesículas, sino que se sintetizan a demanda cuando se activa la neurona. Los principales endocannabinoides son la anandamida, el 2-Araquidonoilglicerol (2-AG), el 2-Araquidonoilgliceril éter (noladin éter), el N-Araquidonoil-dopamina y la virodamina.

Entre las enzimas implicadas en la degradación de endocannabinoides, figuran la hidrolasa de ácidos grasos (FAAH; del inglés fatty acid amide hydrolase) y la lipasa monoacilglicerol (MAPL, del inglés monoacylglycerol lipase). Estas dos enzimas son fundamentales para "terminar" la señal endocannabinoide, metabolizando a los endocannabinoides.

Existen 2 tipos de receptores cannabinoides, denominados CB1 y CB2. Existe un tercer receptor, denominado GPR55, que se postula como un posible miembro más del grupo ya que, aunque estructuralmente no se parece a los otros dos receptores, sí comparte afinidad por varios ligandos que también se unen a los receptores CB1 y CB2.

La distribución de los receptores CB1 y CB2 es muy amplia. Originalmente, se estableció una diferencia clara en cuanto a la distribución de cada tipo de receptor, ubicándose al CB1 en el sistema nervioso y al CB2 en el sistema inmune. Sin embargo, hoy se sabe que los receptores CB1 se hallan expresados en las membranas de las células gliales e incluso fuera del sistema nervioso (corazón, útero, testículos, hígado, intestino delgado y tejido adiposo). Por su parte, el receptor CB2 se expresa en músculo, hígado, intestino, testículos, sistema hematopoyético y también en el Sistema Nervioso Central. Es importante destacar que los receptores cannabinoides muestran plasticidad. Así, el receptor CB2 se sobreexpresa en situaciones de inflamación, tanto en neuronas como células gliales (microglía y astrocitos).

La unión de un ligando cannabinoide a su receptor conlleva la activación de una proteína G citoplasmática que mayoritariamente es inhibitoria y por ello denominada

da Gi. Esta unión conlleva la inhibición de la actividad de la adenilato ciclasa, una enzima excitatoria implicada en diversos procesos metabólicos. Mecanismos adicionales incluyen la inactivación de canales iónicos y otros sistemas enzimáticos.

En términos generales, la activación del receptor cannabinoide en una neurona va a suponer una hiperpolarización, es decir, una dificultad para que esta neurona “dispare” y transmita la señal nerviosa. En otras palabras, la activación del receptor cannabinoide conllevará a una menor activación eléctrica neuronal y a la inhibición en la liberación de neurotransmisores. La mayoría de las acciones derivadas de la activación de este receptor son inhibitorias, aunque esto no significa que esta activación no pueda resultar en efectos estimulantes (como sucede durante la inhibición de mecanismos inhibitorios).

### **¿Cuáles son los mecanismos de acción de los cannabinoides y para qué tipo de dolor crónico resultaría más efectivo su empleo?**

Los cannabinoides juegan un papel modulador de la información nociceptiva, tanto a nivel periférico como central. Los nociceptores disponen en su citoplasma de los precursores de síntesis necesarios y, en respuesta a la activación del nociceptor, éste va a liberar endocannabinoides, con el fin de regular, en el propio nociceptor, la cantidad de información que transmite hacia la médula espinal.

Así, en la periferia, cuando el nociceptor se activa en respuesta a un estímulo nocivo, se inicia la síntesis de anandamida y 2-AG, los cuales son liberados en el espacio extracelular. Allí, estas dos moléculas pueden unirse a células del sistema inmune y a keratinocitos. La unión a linfocitos y macrófagos conduce a la inhibición de la liberación de sustancias proinflamatorias y pronociceptivas. Por su parte, la unión de endocannabinoides a los keratinocitos aumenta la liberación de beta-endorfinas, que se unirán a la membrana del nociceptor, contribuyendo con la disminución de la transmisión de la señal nociceptiva.

A nivel medular, se hallan receptores cannabinoides tanto a nivel pre como postsináptico y su activación resulta en la disminución de la actividad neuronal, dificultando la liberación de neurotransmisores y la despolarización de las neuronas. Esto conduce a la reducción de la transmisión del mensaje nociceptivo.

Por su parte, la presencia de receptores en las células gliales (microglía y astrocitos) también modula la sensibilización central, inhibiendo la secreción de sustancias proinflamatorias y pronociceptivas gliales, e impidiendo la “neuroinflamación medular”.

A nivel supraespinal, las acciones son menos co-

nocidas; la abundante expresión de receptores cannabinoides en todos los niveles del sistema nervioso central explica que las acciones que se produzcan a ese nivel sean muy generales. En general, esta activación conlleva a efectos depresores, con cierto grado de sedación, que puede contribuir a su efecto analgésico. Sin embargo, es necesario destacar que en algunas circunstancias la activación de estos receptores produce sensaciones de euforia y actividad (por inhibición de circuitos inhibidores).

En estudios preclínicos, los ligandos cannabinoides han demostrado actividad en todo tipo de modelos animales de dolor, aunque siendo menos eficaces en dolor puramente inflamatorio. Además, su presencia en las células gliales hace que sean útiles evitando la sensibilización central y la cronificación del dolor.

En clínica humana, los estudios se han centrado fundamentalmente en dolores de tipo neuropático, probablemente por ser uno de los más difíciles de tratar y hacia el que se dirigen la mayoría de nuevos abordajes farmacológicos. Existe una variedad de cannabinoides, los cuales pueden ser considerados buenos fármacos analgésicos en su conjunto, pero con mucha variabilidad individual. La eficacia clínica es difícil de valorar en su conjunto, ya que existen muchos tipos de ligandos, muchos tipos de dolores y muchos tipos de pacientes. No se pueden comparar, por ejemplo, los efectos producidos por el Cábnnabis (con sus más de 400 alcaloides, de los cuales 70 son cannabinoides), con los obtenidos por mezclas de tetrahidrocanabinol (THC) y cannabidiol (Sativex, Marinol,...), o el efecto de agonistas puros. Además, los efectos secundarios reducen la eficacia terapéutica de su uso como fármacos analgésicos, y tampoco pueden descartarse prejuicios sociales (a los que los médicos pueden no ser ajenos) sobre su uso como fármacos.

En el caso del dolor neuropático, los cannabinoides presentan cierto efecto analgésico a corto plazo y buena tolerabilidad comparado con placebo; asimismo, el Sativex reduce el dolor central en la esclerosis múltiple. Igualmente existen evidencias que demuestran el efecto analgésico de los cannabinoides en el dolor oncológico, además de ser útiles en otras sintomatologías asociadas al cáncer y su tratamiento. Sin embargo, la evidencia del efecto analgésico de los cannabinoides en patologías dolorosas crónicas como la artritis reumatoide y fibromialgia es limitada.

Finalmente, debe concluirse que las diferencias tanto en las formas de consumo (desde inhalados o fumados, hasta en sprays y aceites), como en los tipos de cannabinoides (fitocannabinoides, cannabinoides sintéticos, cannabinoides purificados, cannabinoides endógenos, inhibidores de la degradación de endocannabinoides,...) dificulta dar una respuesta general.

### ¿Cuáles son los efectos adversos del uso de cannabis para el control del dolor, y cuál es su base mecanística?

Los efectos adversos que más preocupan desde un punto de vista clínico tienen que ver con sus efectos a nivel encefálico, por eso se buscan fundamentalmente agonistas del receptor CB2, que por su distribución (amplia en la médula espinal y células gliales y menos abundante a nivel encefálico) permitirían un efecto analgésico con menos efectos secundarios.

Muchos de los efectos adversos asociados al uso clínico de los cannabinoides se extrapolan del uso recreacional del cannabis pero esta relación no tiene por qué ser directa, puesto que las formas y pautas de consumo, como se ha comentado, distan mucho de ser idénticas.

Los efectos asociados al consumo de cannabis varían mucho entre los usuarios y lo mismo ocurre con el uso clínico, tanto del cannabis como de los cannabinoides, al menos los relacionados con el Sistema Nervioso Central.

En cuanto a los efectos agudos, las respuestas psicológicas más habituales suelen ser la euforia y la relajación. Sin embargo, en ocasiones el efecto puede ser ansiedad, disforia y psicosis/alucinaciones. Otras reacciones agudas potenciales pueden incluir cambios en la percepción de los colores y sonidos, cambios cognitivos tales como deterioro del juicio, reducción de la memoria, desatención y deterioro de la coordinación. Además, mareos posturales, náuseas, hipotensión y cefalea.

Otros efectos agudos incluyen taquicardia, aumento del gasto cardíaco y elevación de la presión sanguínea (lo que puede ser grave en individuos con enfermedad cardiovascular subyacente conocida), estimulación del apetito, sequedad de boca o visión borrosa.

En ensayos clínicos, en general, los efectos adversos, en uso agudo, no difirieron significativamente entre grupos, generalmente placebo y cannabinoide(s).

Por su parte, los efectos adversos más comunes relacionados con el uso crónico incluyen, además de la mayoría de los efectos que se manifiestan en situación aguda, sedación, mareos, sequedad de boca, náuseas y alteraciones en la concentración y pérdida de memoria. Además: descoordinación motora, ataxia, dolor de cabeza, ideas paranoides, agitación, disociación, euforia y disforia. Finalmente, se ha descrito una relación entre el consumo de cannabis y la psicosis.

Finalmente, los ensayos clínicos que valoran el uso crónico de cannabinoides, muestran que la incidencia de efectos adversos varía de forma muy importante, y, de nuevo, se asocian a la forma de consumo y al tipo de fármaco estudiado.

### Cannabis y opioides. ¿Son comparables? ¿Interactúan? ¿Existen ventajas del uno sobre el otro?

Desde un punto de vista mecanístico, los opioides y los cannabinoides son, efectivamente, comparables. En ambos casos se trata de sistemas endógenos depresores, con presencia de receptores a lo largo de todo el sistema nociceptivo y con eficacia analgésica demostrable.

El desarrollo de ambos grupos farmacológicos no ha sido, sin embargo paralelo. En los años 70 del siglo pasado se llevó a cabo un esfuerzo muy importante a nivel global (esto es implicando tanto a instituciones académicas como políticas e industriales) para buscar nuevos ligandos opioides, con menor capacidad adictógena (con escaso éxito, en verdad), mientras que para el sistema cannabinoide, los esfuerzos no son tan globales ni tan coordinados, posiblemente por una mala imagen del cannabis como sustancia de abuso, pero seguramente también, en este momento concreto, por evitar caer en los problemas de abuso que presentan en la actualidad los opioides.

Las ventajas de uno sobre el otro derivan, sobre todo, de un mayor conocimiento del sistema opioide sobre el sistema cannabinoide. Clínicamente los opioides son utilizados desde hace más tiempo, lo cual derivó en un mejor control de los efectos secundarios. Además, como se ha comentado, mientras que no se confunde el uso del opio con el uso de los opioides, tal distinción es siempre menos clara en el caso del Cannabis y los agonistas cannabinoides.

Existen numerosos trabajos que demuestran interacción entre ambos sistemas endógenos, que pueden actuar de forma sinérgica para potenciar mecanismos inhibidores. Desde el punto de vista farmacológico, la utilidad de emplear dos sistemas que actúan de la misma manera debe ser la de poder reducir la dosis de uno de ellos, con el fin de disminuir los efectos secundarios. Sin embargo, si bien el uso conjunto de opioides y cannabinoides en la clínica resulta en un aumento de la eficacia analgésica, se acompaña también de un aumento de efectos secundarios.

Finalmente, algunas ventajas que podría tener el uso clínico de agonistas cannabinoides frente a los opioides son un bajo riesgo de depresión respiratoria, una menor posibilidad de dependencia física (valorada como riesgo de síndrome de abstinencia) y menor presencia de náuseas y vómitos (de hecho una de sus indicaciones es como antiemético). Sin embargo, no se debe olvidar la sedación ni el riesgo de psicosis cannábica (asociada, es verdad al uso recreacional del cannabis, pero que no se puede descartar en el uso clínico de agonistas cannabinoides).

### ¿Cuál es la situación actual del uso de cannabis medicinal en España?

En la actualidad, el uso de cannabis medicinal no está autorizado en España. Sin embargo esta situación podría cambiar en breve, puesto que son varias las iniciativas encaminadas a regular su uso, fundamentalmente como terapia analgésica, y debido a la presión de grupos de pacientes, apoyados en casos concretos por políticos que lo han usado por ser pacientes oncológicos o para dolores de difícil abordaje.

La actual situación jurídica no implica que no se emplee el cannabis sin respaldo legal para tratar los efectos secundarios asociados a la quimioterapia, para beneficiarse de sus efectos sedantes, o por sus efectos analgésicos. Este uso en algunos casos cuenta con el apoyo de asociaciones de consumidores y/o pacientes, pero la falta de regulación hace que, en caso de que el paciente se halle en posesión de una cantidad elevada de cannabis, pueda ser acusado de tráfico de sustancias.

### REFERENCIAS

- Kim PS, Fishman MA. Cannabis for Pain and Headaches: PrimerCurr. Pain Headache Rep. 2017, 21(4):19.
- Corroon JM Jr, Mischley LK, Sexton M. Cannabis as a substitute for prescription drugs – a cross-sectional study. J Pain Res. 2017, 10:989-998.
- Fanelli G, De Carolis G, Leonardi C, Longobardi A, Sarli E, Allegri M, Schatman ME. Cannabis and intractable chronic pain: an explorative retrospective analysis of Italian cohort of 614 patients. Journal of Pain Research 2017; 10:1217–1224.
- Martín Fontelles MI, Goicoechea García C. Role of cannabinoids in the management of neuropathic pain. CNS Drugs. 2008, 22(8):645-53.
- Ware MA. Cannabis and cancer: toward a new understanding. Curr Oncol. 2016, 23(2):S5-6.
- Aggarwal SK. Use of cannabinoids in cancer care: palliative care. Curr Oncol. 2016, 23(2):S33-6.
- Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Anticancer mechanisms of cannabinoids. Curr Oncol. 2016, 23(2):S23-32.
- Abrams DI. Integrating cannabis into clinical cancer care. Curr Oncol. 2016, 23(2):S8-S14.
- Solimini R, Rotolo MC, Pichini S, Pacifici R. Neurological Disorders in Medical Use Of Cannabis: an Update. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2017, 16(5):527-533.