



RESED Revista de la Sociedad Española del Dolor



CANNABIS MEDICINAL EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO

(Coordinador: Jesús de Santiago Moraga)

EDITORIAL

Luces y sombras del tratamiento del dolor con cannabis medicinal

ARTÍCULOS

Resultados preclínicos de cannabinoides y dolor (algunos)

Evidencia científica actualizada del tratamiento con cannabis medicinal en pacientes con dolor crónico

Cannabis medicinal y cáncer: beneficios en dolor oncológico y otros síntomas relacionados

Cannabinoides en dolor neuropático: luces y sombras

¿Es útil el cannabis medicinal para el tratamiento de la fibromialgia?

Cannabis medicinal en el tratamiento del dolor crónico visceral

Aspectos prácticos de la elección del producto y la titulación con cannabis medicinal para el dolor crónico

Actitud y conocimiento actual del especialista español en tratamiento del dolor respecto al cannabis medicinal

Cuestionario





RESED

Revista de la Sociedad Española del Dolor

JUNTA DIRECTIVA DE LA SED

Presidenta:

Dra. María Madariaga

Presidente Pasado:

Dr. Víctor Mayoral Rojals

Vicepresidente:

Dr. Carlos Goicoechea

Secretario:

Dr. Hermann Ribera

Tesorero:

Dr. Juan Francisco Mulero

Vocales:

Dr. Mariano Fernández Baena

Dra. Minerva Navarro

Dr. Antonio Ojeda Niño

Dr. Martín L. Vargas

Dra. María Eugenia Centeno

Sr. Oscar Natoli

Dr. Xoán Miguéns

Director Revista de la SED:

Dr. Javier Vidal Fuentes

REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

Órgano Oficial de Expresión de la Sociedad Española del Dolor. Fundada en 1994, por la Sociedad Española del Dolor.

Las reseñas de esta revista se publican periódicamente en: Embase/Excerpta Medica, Scirus, Scopus, IME, Serline, Biomed, Cuiden y Scielo.

Secretaría de la SED: secretaria@sedolor.es

Correspondencia científica: DR. JAVIER VIDAL FUENTES

Unidad de Dolor Reumático. Hospital Universitario de Guadalajara. Profesor Clínico de Medicina UAH. e-mail: javier.vidal@sedolor.es

© 2022 REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR.

© 2022 INSPIRA NETWORK.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la Ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos de Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

LOPD: De acuerdo con lo contemplado en la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, le informamos que sus datos personales forman parte del fichero automatizado de INSPIRA NETWORK. Ud. tiene la posibilidad de ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición en los términos establecidos en la legislación vigente, dirigiendo su solicitud por escrito a: INSPIRA NETWORK c/ Irún, 21. 28008 Madrid. Tel.: +34 607 82 53 44. Fax: +34 915 470 570. e-mail: manuel.santiago@inspiranetwork.com

SUSCRIPCIONES: INSPIRA NETWORK. c/ Irún, 21. 28008 Madrid. Tel.: +34 607 82 53 44. Fax: +34 915 470 570. e-mail: manuel.santiago@inspiranetwork.com
6 números al año + suplementos. Tarifa suscripción anual: Profesional: 104,50 €; Empresa e Institución: 385,00 €. Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido Ref. SVR. Núm. 134-R-CM. ISSN 1134-8046. Depósito Legal: M-26411-1994.

Puede enviar sus artículos a través del gestor de envíos de la *Revista de la Sociedad Española del Dolor*: www.gestoreditorial.resed.es
Acceda a la revista a través de www.resed.es



RESED

Revista de la Sociedad Española del Dolor

Editor Jefe / Editor in Chief:
Javier Vidal Fuentes
Unidad de Dolor Reumático. Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Guadalajara

Redactora Jefe / Editora Adjunta / Managing Editor:
Concepción Pérez Hernández
Unidad del Dolor, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. Universidad Alfonso X el Sabio (UAX), Madrid

Editores Asociados / Associate Editors:

Ciencias básicas:

Enrique J. Cobos del Moral
Departamento de Farmacología (Facultad de Medicina) e Instituto de Neurociencias (Centro de Investigación Biomédica), Universidad de Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria Granada (Ibs.Granada). Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento

Clínica:

Luz Cánovas Martínez
Unidad del Dolor, Complejo Hospitalario Universitario de Orense, Orense

Psicología:

Antoni Castel Riu
Unidad del Dolor, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona

Intervencionismo:

David Abejón González
Departamento de Unidad de Tratamiento del Dolor. Grupo QuirónSalud. Universidad Europea de Madrid

Imagen:

Alejandro Ortega Romero
Unidad del Dolor, Servicio de Anestesiología, Hospital ASEPEYO Coslada, Madrid

Epidemiología:

Inmaculada Failde Martínez
Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública, Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública, Universidad de Cádiz

Farmacología:

Carlos Goicoechea García
Cátedra de Farmacología, Ciencias Básicas de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid

Comité Editorial:

Acupuntura

R. Cobos (Clínica del Dolor. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla)

Básica

F. Cervero (Director. The Alan Edwards Centre for Research on Pain Professor of Anesthesiology. Faculties of Medicine and Dentistry McGill University. Montreal, Canadá)

Cáncer

O. de León (Vice-Chair for Clinical Affairs and Professor of Anesthesiology [Tenure Track]. Department of Anesthesiology and Professor of Medicine at the University at Buffalo. School of Medicine and Biomedical Sciences. Chief of the Division of Pain Medicine and Professor of Oncology at Roswell Park Cancer Institute. Buffalo, NY, EE. UU.)

Cefaleas

J. A. Pareja (Unidad del Sueño. Hospital Universitario Quirónsalud, Madrid)
M. C. B. Wilson (Director. Unidad de Cefaleas. Universidad de Florida. EE. UU.)

Dolor Crónico

D. Contreras (Unidad del Dolor. Hospital General de Jaén)
J. de Andrés (Servicio de Anestesia y Dolor. Hospital General de Valencia)
R. Gálvez (Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada)
N. C. Godínez (Clínica del Dolor. Hospital General de México)
C. Margarit (Unidad del Dolor. Hospital General Universitario de Alicante)
A. Montero (Servicio de Anestesiología. Hospital Arnau de Vilanova, Lérida)
J. L. Ortega (Servicio de Anestesia. Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz)

F. Rodríguez (Servicio de Anestesia. Hospital de Jerez, Cádiz)
J. L. Rodríguez (Unidad del Dolor. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife)
I. Velázquez (Unidad del Dolor. Hospital de Guadix, Granada)

Dolor vascular

R. Arregui (Servicio de Neurocirugía. Hospital MAZ, Zaragoza)

Educación

C. Muriel (Departamento de Cirugía. Universidad de Salamanca)

Epidemiología

J. Almenara (Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Cádiz)
A. Salazar (Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública. Facultad de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de Cádiz)

Farmacología

A. Gómez (Servicio de Anestesiología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga)
C. Martínez (Departamento de Farmacología. Universidad de Extremadura, Badajoz)
J. A. Micó (Departamento de Neurociencias. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz)
M. Saldaña (Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Puerta del Mar, Cádiz)

Fisioterapia

R. García (Servicio de Fisioterapia. Servicio Andaluz de Salud, Cádiz)
R. Torres (Departamento de Fisioterapia. Universidad de Valencia)

Historia

C. Márquez (Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital SAS La Línea, Cádiz)

Intervencionismo

J. de Andrés (Unidad de Dolor y Anestesia. Hospital Universitario La Paz, Madrid)
J. C. Flores (Servicio de Medicina del Dolor. CAIDBA. Centro de Atención Integral del Dolor B.A. Buenos Aires, Argentina)
M. L. Franco (Unidad del Dolor. Clínica Praxis. Bilbao, Vizcaya)
J. Insausti (Unidad del Dolor. Hospital Universitario HM Puerta del Sur, Madrid)
V. Mayoral (Servicio de Anestesiología. Unidad del Dolor Crónico. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona)
M. L. Padilla (Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario José María Morales Meseguer, Murcia)
R. Plancarte (Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos, México)
M. J. Rodríguez (Unidad del Dolor. HU Carlos Haya, Málaga)
J. M. Trinidad (Unidad del Dolor. Servicio de Anestesia Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz)
M. Vallejo (Departamento de la Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid)

Neurocirugía

J. A. López (Servicio de Neurocirugía y Clínica del Dolor. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz)
F. Robaina (Unidad del Dolor Crónico y Neurocirugía Funcional. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria)
R. Ruiz (Institut de Columna Vertebral. Clínica del Dolor de Barcelona)

Orofacial

J. L. de la Hoz (Dolor Orofacial. Universidad San Pablo CEU, Madrid)

Paliativos

W. Astudillo (Servicio de Neurología y Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Bidebieta. La Paz. San Sebastián)

S. González (Departamento de Fisiología Humana. Universidad de Málaga)
A. Pascual (Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Sant Pau, Barcelona)

Postoperatorio

R. de la Torre (Servicio de Anestesiología. Hospital Regional de Málaga)
A. Martínez (Servicio de Anestesiología Reanimación. Hospital Virgen de las Nieves, Granada)
A. Montes (Servicio de Anestesiología. Hospital del Mar, Barcelona)

Primaria

E. Blanco (Centro de Salud Periurbana Norte, Salamanca)

Psicología

M. I. Comeche (Facultad de Psicología. Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid)
J. Deus (Departamento de Psicología Clínica y de la Salud. Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Barcelona)
J. Elorza (Departamento de Psiquiatría. Universidad de Cádiz)
J. Miró (Departamento de Psicología. Universidad Rovira i Virgili, Barcelona)
V. Monsalve (Unidad del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario, Valencia)
P. Montoya (Departamento de Psicología. Universidad de las Islas Baleares. Palma de Mallorca)
B. Ojeda (Departamento de Psicología. Observatorio del Dolor, Barcelona)

Regional

D. Benitez (Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz)

Rehabilitación

P. Fenollosa (Unidad del Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario La Fe, Valencia)



RESED

Revista de la Sociedad Española del Dolor

VOLUMEN 29, SUPLEMENTO 1, 2022

SUMARIO

CANNABIS MEDICINAL EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO

(Coordinador: Jesús de Santiago Moraga)

EDITORIAL	1	Luces y sombras del tratamiento del dolor con cannabis medicinal <i>J. Pérez Martínez y C. Goicoechea García</i>
<hr/>		
ARTÍCULOS	3	Resultados preclínicos de cannabinoides y dolor (algunos) <i>C. Goicoechea García, M. Sanz González, M. Á. Martínez-García, D. Pascual Serrano y E. M. Sánchez-Robles</i>
	10	Evidencia científica actualizada del tratamiento con cannabis medicinal en pacientes con dolor crónico <i>J. F. García Henares y J. de Santiago Moraga</i>
	14	Cannabis medicinal y cáncer: beneficios en dolor oncológico y otros síntomas relacionados <i>M. Herrero Trujillano</i>
	20	Cannabinoides en dolor neuropático: luces y sombras <i>A. Serrano Afonso</i>
	27	¿Es útil el cannabis medicinal para el tratamiento de la fibromialgia? <i>M. Á. Astráin Aguado, E. García Recio, J. de Santiago Moraga y M. Sánchez Nicolás</i>
	32	Cannabis medicinal en el tratamiento del dolor crónico visceral <i>R. Abalo Delgado y J. de Santiago Moraga</i>
	43	Aspectos prácticos de la elección del producto y la titulación con cannabis medicinal para el dolor crónico <i>J. Pérez Martínez</i>
	52	Actitud y conocimiento actual del especialista español en tratamiento del dolor respecto al cannabis medicinal <i>J. de Santiago Moraga</i>
	58	Cuestionario



RESED**Revista de la Sociedad Española del Dolor**

VOLUME 29, SUPPLEMENT 1, 2022

CONTENTS**MEDICAL CANNABIS IN CHRONIC PAIN MANAGEMENT**

(Coordinator: Jesús de Santiago Moraga)

EDITORIAL	1	Lights and shadows of treating pain with medical cannabis <i>J. Pérez Martínez and C. Goicoechea García</i>
<hr/>		
ARTICLES	3	Some preclinical results of cannabinoids and pain <i>C. Goicoechea García, M. Sanz González, M. Á. Martínez-García, D. Pascual Serrano and E. M. Sánchez-Robles</i>
	10	Current evidence of medical cannabis treatment in patients with chronic pain <i>J. F. García Henares and J. de Santiago Moraga</i>
	14	Medical cannabis and cancer: benefits for cancer pain and other related symptoms <i>M. Herrero Trujillano</i>
	20	Cannabinoids in neuropathic pain: lights and shadows <i>A. Serrano Afonso</i>
	27	Is medical cannabis useful for the treatment of fibromyalgia? <i>M. Á. Astráin Aguado, E. García Recio, J. de Santiago Moraga and M. Sánchez Nicolás</i>
	32	Cannabis medicinal en el tratamiento del dolor crónico visceral <i>R. Abalo Delgado and J. de Santiago Moraga</i>
	43	Practical aspects of product selection and titration with medical cannabis for chronic pain management <i>J. Pérez Martínez</i>
	52	Attitudes and current knowledge of the spanish pain treatment specialist regarding medical cannabis <i>J. de Santiago Moraga</i>
	58	Questionnaire



Luces y sombras del tratamiento del dolor con cannabis medicinal

Lights and shadows of treating pain with medical cannabis

Ananda significa “alegría, placer” en sánscrito. Y *anandamida* es el nombre que recibió el primer endocannabinoide descubierto, a mediados del siglo xx, por el grupo de Raphaël Mechoulan [1]. Se abrió así camino el estudio científico del uso del cannabis y de los cannabinoides para el tratamiento de múltiples enfermedades. Pero la historia había empezado mucho antes. En 1833, un joven irlandés, William Brooke O’Shaughnessy, viajó a la India y comenzó a trabajar como médico de la Compañía de las Indias. Entró en contacto con los tratamientos tradicionales que allí se empleaban y se interesó en el uso del opio y del cannabis. Esta última planta era muy popular en Asia, pero prácticamente desconocida en Europa. Fue gracias a este joven médico que en Europa se empezó a conocer el uso de la planta en múltiples enfermedades (antirreumático, anticonvulsivante, antiasmático, hipnótico, oxiótico, analgésico, orexigénico, antiemético, anticolérico...) [2]. A partir de entonces su uso se implantó progresivamente en Europa y formó parte de la farmacopea occidental hasta su prohibición, a mediados del siglo xx, por su creciente empleo como sustancia de abuso.

Desde el aislamiento y caracterización de los principales responsables del efecto del cannabis (el Δ -9-tetrahidrocannabinol y el cannabidiol), de nuevo por el grupo de Mechoulan [3,4], en nuestro entorno ha retomado auge el uso de los cannabinoides, derivados naturales o sintéticos de los productos de la planta, o de la planta en su conjunto (el llamado Cannabis medicinal) para el uso de múltiples patologías.

En los últimos 10 años, el interés por el uso terapéutico del cannabis ha crecido exponencialmente (Figura 1), paralelo e influido por la presión ejercida por los pacientes, quienes, durante demasiado tiempo, se han visto obligados a aliviar sus síntomas sin acceso a productos legales ni a consejo médico especializado. La legalización del cannabis para uso terapéutico abrió la puerta que ahora nos toca cruzar.

Al clínico se le ha colocado entre la espada y la pared, siendo la espada la presión ejercida por los pacientes, por la innegable certeza de que a muchos pacientes les funciona, y

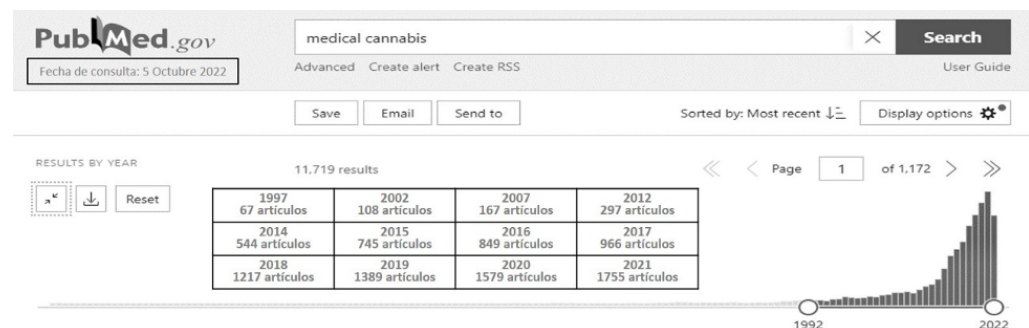


Fig. 1. Artículos encontrados en PubMed con la palabra clave “medical cannabis”. La tabla desgrena los resultados por año de publicación.

por el aparente perfil de seguridad del producto. La pared la constituye la gravísima falta de evidencia científica obtenida de ensayos clínicos rigurosos realizados con pacientes con dolor crónico.

En el campo de la medicina del dolor, por su inherente complejidad y por la falta de algoritmos clínicos validados científicamente, es difícil encontrar un equilibrio entre el sentido común y la empatía necesaria para proporcionar alivio a un síntoma terrible como es el dolor crónico y la indiscutible ausencia de evidencia científica. Desafortunadamente, en el campo de la medicina del dolor, el resultado de sumar 2 + 2 resulta en un valor variable entre 3 y 5. Por si eso no fuera suficientemente complejo, los especialistas tenemos acceso a un nuevo elemento terapéutico que viene acompañado de incluso mayor controversia.

El lector debe tener presente que las posiciones oficiales de la *International Association for the Study of Pain* (IASP) [5] y la de su propia federación de capítulos europeos (EFIC) [6] respecto al tratamiento del dolor crónico con cannabis medicinal difieren en aspectos significativos, dejando al especialista en un aparente “cruce de caminos”.

El presente número de la *Revista de la Sociedad Española del Dolor* proporciona las herramientas académicas y clínicas mínimas apropiadas para que el lector se prepare para la posible inminente legalización del cannabis con fines terapéuticos en España. En este monográfico, el lector encontrará un resumen de las evidencias obtenidas en los laboratorios, así como las derivadas de los estudios clínicos disponibles. El dolor oncológico y el neuropático son, posiblemente, los síndromes de dolor crónico que presentan mejor potencial de respuesta al cannabis medicinal. El lector podrá consultar un resumen de la literatura disponible sobre estas dos patologías y también las del dolor visceral y el dolor nocioplástico, para así extraer sus propias conclusiones sobre si la evidencia presentada justifica responder a la demanda del paciente con una prescripción de cannabis medicinal analgésico.

El monográfico se complementa con una descripción práctica y simple de los aspectos importantes a tener en cuenta al iniciar el tratamiento. Finalmente, este suplemento concluye con los resultados de una encuesta realizada entre especialistas en el tratamiento del dolor, *sobre sus conocimientos y percepciones relacionadas con el uso de cannabis medicinal para el tratamiento del dolor*.

Las sombras que acompañan a la medicina cannabinoide y la medicina del dolor solo pueden ser iluminadas mediante la aplicación del sentido común, la lectura crítica sin prejuicios de la literatura científica y el desarrollo de investigación clínica rigurosa, que permita mover al cannabis terapéutico del campo de la “herboterapia” e introducirlo en el de la medicina de calidad y precisión.

J. Pérez Martínez¹, C. Goicoechea García²

¹Edwards Chair in Clinical Pain. McGill University. Montreal, Canadá. ²Catedrático de Farmacología. Universidad Rey Juan Carlos I. Madrid, España

Correspondencia: Jordi Pérez Martínez
Jordi.perez@mcgill.ca

BIBLIOGRAFÍA

1. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258 (5090):1946-9. DOI: 10.1126/science.1470919.
2. O'Shaughnessy WB. On the Preparations of the Indian Hemp, or Gunjah: Cannabis Indica Their Effects on the Animal System in Health, and their Utility in the Treatment of Tetanus and other Convulsive Diseases. *Prov Med J Retrospect Med Sci*. 1843;5(123):363-9.
3. Mechoulam R, Gaoni Y. A Total Synthesis Of Δ^1 -Tetrahydrocannabinol, The Active Constituent Of Hashish. *J Am Chem Soc*. 1965;87:3273-5. DOI: 10.1021/ja01092a065.
4. Mechoulam R, Shvo Y. Hashish. I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron*. 1963;19(12):2073-8. DOI: 10.1016/0040-4020(63)85022-x.
5. IASP Position Statement of the Use of Cannabinoids to Treat Pain [Internet]. IASP, 2021. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-position-statement-on-the-use-of-cannabinoids-to-treat-pain/>
6. Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krceviski-Skvarc N, Kress HG, Morlion B, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain*. 2018;22(9):1547-64. DOI: 10.1002/ejp.1297.



Resultados preclínicos de cannabinoides y dolor (algunos)

Some preclinical results of cannabinoids and pain

C. Goicoechea García, M. Sanz González, M. Á. Martínez-García, D. Pascual Serrano y E. M. Sánchez-Robles

Área de Farmacología. Departamento de Ciencias Básicas de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Unidad Asociada CSIC-IQM. Alcorcón, España

RESUMEN

El papel del sistema endocannabinoide en la modulación de la nocicepción y en la interpretación de estas señales se conoce desde mediados del siglo pasado. Los trabajos desarrollados desde entonces han permitido profundizar en los mecanismos de acción implicados y así poder sintetizar diversos fármacos capaces de modular estas señales. Estos fármacos pueden ser agonistas, dirigidos a activar directamente receptores cannabinoides, pero pueden igualmente ser sustancias que modulen las enzimas encargadas de las síntesis y degradación de los endocannabinoides. Farmacológicamente se están estudiando, además, otras sustancias presentes en la planta *Cannabis sativa*, así como derivados sintéticos obtenidos a partir de estas, que pueden unirse, además de a los receptores antes mencionados, a otros tipos de receptores implicados en la fisiología de la nocicepción. Los resultados obtenidos hasta el momento demuestran eficacia en múltiples modelos animales de dolor, tanto agudo como crónico, tanto nociceptivo como neuropático, y abren vías de investigación para el tratamiento farmacológico del dolor crónico.

Palabras clave: Cannabinoides, farmacología, preclínica, rata, ratón.

ABSTRACT

The role of the endocannabinoid system in the modulation of nociception and in the interpretation of those signals is known since the middle of the last century. The work carried out since then has made possible to better understand mechanisms of action involved and to synthesize different drugs able to modulate these signals. These drugs can be agonists, aimed at directly activating cannabinoid receptors, or substances that modulate the enzymes responsible for the synthesis and degradation of endocannabinoids. Pharmacologically, other substances present in the *Cannabis sativa* plant are also being studied, as well as synthetic derivatives obtained from these, which can bind, in addition to the aforementioned receptors, to other types of receptors involved in the physiology of the nociception. Results obtained to date demonstrate efficacy in multiple animal models of pain, both acute and chronic, both nociceptive and neuropathic, and offer new lines of research for the pharmacological treatment of chronic pain.

Key words: Cannabinoids, pharmacology, preclinic, rat, mouse.

INTRODUCCIÓN

El uso del cáñamo se remonta a los principios de la civilización, cuando el hombre comienza a domesticar las plantas para su propio beneficio. La utilidad del cannabis va desde su empleo textil hasta su uso terapéutico en distintas enfermedades, con mayor o menor éxito. El aislamiento del tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), dos de sus principios activos, a mediados del siglo xx, permitió profundizar en el conocimiento del sistema endocannabinoide y en la búsqueda de nuevas dianas farmacológicas. Posteriormente se identificaron los receptores cannabinoides CB1 y CB2 y se completó así la descripción del sistema endocannabinoide, un complejo sistema de neurotransmisión ampliamente distribuido por el sistema nervioso central (SNC) y con múltiples interrelaciones con otros sistemas sensoriales.

El sistema endocannabinoide regula múltiples funciones tanto a nivel central como periférico, incluyendo el control de la información nociceptiva y del dolor, lo que le confiere además un gran interés desde el punto de vista farmacológico.

Tras la identificación de los receptores cannabinoides, el descubrimiento de ligandos endógenos selectivos y enzimas para la biosíntesis y degradación de dichos ligandos ha ofrecido la posibilidad de comprender que este sistema ejerce, en general, un efecto neuromodulador inhibitor en mamíferos, siendo además muy relevante la presencia de estos receptores en células no neuronales, como las células inmunitarias y las células gliales [1-4]. Al igual que en el caso del sistema opioide endógeno, forma una compleja red funcional, presente en prácticamente para todos los organismos [5,6]. De hecho, en algunos territorios concretos, se ha descrito una colocalización con los receptores opioides, lo que contribuye a reforzar la idea de papel regulador de la nocicepción que juega el sistema cannabinoide endógeno a partir de sus dos principales (que no únicos) receptores denominados CB-1 y CB-2.

Los receptores CB1 están ampliamente distribuidos por el SNC, siendo uno de los receptores acoplados a proteína G más abundantes (si no el más) en el cerebro de los mamíferos [7,8], lo que justifica su rol en los

efectos psicotrópicos de los cannabinoides. Es importante valorar, en cualquier caso, que los receptores CB1 están igualmente presentes en algunos tejidos periféricos. Por el contrario, los receptores CB2 están ausentes o se expresan en niveles bajos en los tejidos del SNC y, además de en las neuronas periféricas, están presentes en la glía y en las células del sistema inmunitario, lo que les exime de efectos secundarios psicotrópicos. En relación con esta distribución, se ha descrito, por otro lado, que los receptores CB2 pueden sobreexpresarse en algunos tejidos en condiciones de inflamación [9].

El uso de modelos animales ha permitido entender los mecanismos por los que los endocannabinoides modulan la excitabilidad de las neuronas nociceptivas y, por tanto, su papel en la transmisión del dolor. A diferencia de otros sistemas de neurotransmisión, los endocannabinoides actúan en la sinapsis de forma retrógrada, es decir, se generan postsinápticamente pero actúan sobre los receptores de la membrana presináptica, reduciendo la liberación de neurotransmisores excitadores [10,11]. Al actuar también sobre las células gliales, la activación de los receptores CB modula igualmente las interacciones glia-neurona o neurona-inmuncitos a lo largo del sistema nervioso periférico y central [12,13].

Aun cuando la evidencia científica demuestra, sin dejar lugar a dudas, la eficacia de los cannabinoides en la modulación e inhibición de la señal nociceptiva y en los procesos de cronificación del dolor denominados sensibilización (periférica y central), las dificultades a la hora de trasladar esta evidencia preclínica a la realidad clínica son importantes (Tabla I).

FARMACOLOGÍA CANNABINOIDE

En la actualidad, solo cuatro medicamentos selectivos cannabinoides están disponibles: Cesamet® (nabilona), Marinol® (Δ -9-tetrahidrocannabinol+dronabinol) y Sativex® (Δ -9-tetrahidrocannabinol+cannabidiol) y Epidyolex® (cannabidiol) indicados como tratamiento analgésico en el dolor oncológico y/o manejo del dolor

TABLA I
DIFICULTADES PARA LA TRASLACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA A LA CLÍNICA

<p><i>Certezas:</i> Los cannabinoides son eficaces en diversos modelos animales de dolor: más de 150 estudios lo demuestran</p>	<p><i>Dudas:</i> ¿Es posible la traslación de modelos animales a situaciones clínicas?</p>
<p><i>Ventajas preclínicas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Se cuantifica de forma objetiva la magnitud de la respuesta - Se estudian los efectos sin influencia de otros fármacos - Los individuos de experimentación están perfectamente seleccionados - Se pueden ajustar todas las variables farmacocinéticas - Se controlan todas las variables necesarias 	<p><i>Brechas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Los modelos animales son muy buenos para estudiar nocicepción, peores para estudiar el dolor - El control de las variables en la clínica es menor, luego hay mayor nivel de confusión y sesgo a la hora de interpretar resultados - La variabilidad farmacocinética es mayor - Existen numerosos a priori, tanto a favor como en contra, que pueden afectar al resultado

neuropático, para dos formas raras de epilepsia (el cannabidiol) y la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple. Estudios en animales proponen su utilidad en otros tipos de dolor, no solo por su efecto analgésico, directo, sobre el sistema nociceptivo, sino por la modulación de otros efectos como estado de ánimo, sueño, etc. Como con cualquier abordaje farmacológico, el uso de agonistas cannabinoides, ya sean sintéticos o de origen vegetal, no está exento de efectos secundarios que deben ser tenidos en cuenta, tanto cuando se administran a forma aguda como crónica.

El efecto analgésico de los cannabinoides se conoce desde hace siglos, empleándose tradicionalmente preparados de la planta *Cannabis sativa* por su efecto analgésico, pero hasta finales de la década de 1960 no se identificó su principal componente activo (Δ^9 -tetrahidrocannabinol) [14], y no fue hasta la década de 1990 cuando se descubrieron los receptores cannabinoides CB1 y CB2 [1,4] y se pudo comenzar a aclarar sus mecanismos y lugares de acción [15-20].

Los componentes del sistema endocannabinoide incluyen los receptores cannabinoides acoplados a proteínas G inhibitorias (CB1 y CB2), sus ligandos endógenos anandamida (AEA) y 2-araquidonil glicerol (2-AG), y sus sistemas enzimáticos de síntesis y degradación. Estos componentes se expresan de forma ubicua a lo largo de las vías nociceptivas. Como ya se ha comentado, se generan bajo demanda en respuesta a altos niveles de actividad sináptica y producen efectos antinociceptivos a corto plazo, principalmente a través de su unión a los receptores CB1 ubicados en las neuronas nociceptivas. Así, la transmisión nociceptiva se puede modular en múltiples sitios: en la periferia [21], el asta dorsal de la médula espinal [22-26] y en regiones cerebrales asociadas con el dolor.

Desde un punto de vistas farmacológico, existen diversas estrategias para activar este sistema, ya sea modulando los enzimas implicados en la síntesis y degradación o activando los receptores específicos, mediante fármacos de nueva síntesis o derivados de alguno de los componentes de la planta.

Enzimas

Como se ha comentado, en situaciones de traumatismo, lesión tisular o inflamación, se produce un aumento de los niveles de endocannabinoides [27] en un intento de provocar un efecto analgésico endógeno. Debido a ello, una de las estrategias farmacológicas consiste en bloquear los enzimas que degradan los endocannabinoides y así aumentar la analgesia endógena sin los efectos secundarios sistémicos. La amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) se identificó como la principal enzima que degrada los endocannabinoides, como la AEA, por lo que se han desarrollado varios tipos de inhibidores de la FAAH, con una alta especificidad, lo que provoca un aumento significativo de los niveles de AEA, tanto en el SNC como en los tejidos periféricos [28].

Las propiedades analgésicas y antiinflamatorias de los inhibidores de la FAAH han sido evaluadas en modelos preclínicos de dolor inflamatorio. Estos modelos se basan en la aplicación de sustancias nocivas en la pata del roedor, lo que provoca inflamación (edema) y un comportamiento nociceptivo medible, que puede incluir alodi-

nia e hiperalgesia. Se ha demostrado que los inhibidores de FAAH suprimen el dolor inflamatorio inducido tanto por formalina [29] como por carragenina [30] y adyuvante de Freund (CFA) [31]. El efecto de los inhibidores de la FAAH modula la respuesta tanto de los receptores CB1 como los CB2 [31,32], aun cuando el receptor CB2 está más implicado en el dolor inflamatorio, ya que las células inmunitarias periféricas y las células gliales expresan principalmente este subtipo de receptor.

La monoacilglicerol lipasa (MAGL) ha sido identificada como la principal enzima responsable de la degradación del 2-AG [33]. 2-AG es el principal endocannabinoide presente en el SNC [34] y responsable de la mayoría de las respuestas sinápticas endógenas derivadas la activación del receptor CB1 [35]. La administración de inhibidores de la MAGL aumenta los umbrales de respuesta de los animales sometidos a estímulos térmicos y mecánicos en modelos de inflamación periférica [26,36,37], visceral y gastrointestinal [38,39], apareciendo igualmente otros efectos farmacológicos como la dependencia. Más recientemente, se ha desarrollado una nueva generación de inhibidores de MAGL con perfiles terapéuticos más atractivos [40]. Estos compuestos producen efectos antinociceptivos en modelos de ratones con dolor agudo y crónico con ciertas propiedades cannabimiméticas reducidas [41].

Por otra parte, se ha comprobado que la inhibición de la FAAH, al aumentar los niveles de endocannabinoides, no solo provoca un efecto directo sobre la activación de los receptores CB, sino que modifica la respuesta inflamatoria aguda de una forma más global, actuando, por ejemplo, sobre los receptores TLR3, reduciendo la activación de la microglía y de los macrófagos proinflamatorios M1, y también la ansiedad experimental evaluada en los roedores [42].

Receptores

Por otro lado, el uso de agonistas y antagonistas cannabinoides nos ha permitido conocer la diferente implicación del sistema cannabinoide en el proceso del dolor. Se han utilizado y probado numerosos agonistas en diferentes modelos de dolor agudo e inflamatorio. Así, se ha podido demostrar que los cannabinoides juegan un papel importante en la modulación de las vías relacionadas con el bulbo rostromedial en situaciones de inflamación inducida por CFA a través de la modulación de GABA [43], lo que permite sugerir que la activación selectiva de los receptores CB2 puede tener un potencial terapéutico para tratar el dolor inflamatorio persistente, dándose además la circunstancia de que los receptores CB2 tienen una menor capacidad que los agonistas de los receptores CB1 para inducir tolerancia y efectos de abstinencia [44], así como efectos secundarios psicotrópicos [45].

Una estrategia para evitar los efectos secundarios sistémicos de los cannabinoides consiste en emplear sistemas de administración local. Se ha comprobado su eficacia en modelos de dolor muscular inducido por suero hipertónico [46], en dolor en la ATM, o en el músculo gastrocnemio, demostrándose que la administración local de agonistas CB fue más efectiva que la sistémica. Recientemente se ha demostrado [47], utilizando un modelo de daño miofascial temporomandibular, que la

activación de los receptores CB1 periféricos disminuye los niveles de NGF periférico, sugiriendo que la aplicación periférica de agonistas CB1 podría proporcionar alivio analgésico sin efectos secundarios centrales.

El receptor cannabinoide 2 también se expresa en las neuronas, incluidos los nervios que inervan el tejido sinovial, por lo que la activación de los receptores CB2 disminuye el dolor inducido en modelos de artrosis en ratas [48].

La activación de otros receptores diferentes de los clásicos CB1 y CB2 también puede inducir efecto analgésico: el cannabidiol (CBD), una sustancia presente en el cannabis, es un cannabinoide no psicoactivo con potencial terapéutico para el tratamiento de varios tipos de dolor [49-51]. Los datos sugieren que la aplicación *in vitro* de CBD inhibe la señalización a través del receptor GPR55 presente en los osteoclastos [52] y de los receptores TRP, produciendo una inhibición en la liberación de citoquinas como TNF-alfa de las células sinoviales [53], siendo igualmente eficaz aplicado por vía transdérmica [54]. Esta vía de administración ha permitido reducir significativamente la inflamación de las articulaciones, el dolor espontáneo, la infiltración de células inmunitarias y el engrosamiento de la membrana sinovial de forma dosis dependiente sin efectos adversos.

Al igual que el CBD, otros componentes de la planta están siendo estudiados por su potencial analgésico. Uno de los más recientemente analizados es el cannabinigerol (CBG), precursor de alguno de los productos finales de la planta. Este compuesto tiene capacidad para unirse tanto al receptor CB1 como al CB2, pero, igualmente, se une al receptor alfa-2 adrenérgico y al receptor de serotonina 5-HT1A [55]. Sus efectos analgésicos parecen ser especialmente relevantes en modelos animales de dolor neuropático, pero no inflamatorio [56]. Igualmente, otros compuestos derivados de CBG han mostrado efectos analgésicos, en este caso en modelos de dolor inflamatorio, reduciendo tanto la inflamación como las conductas nociceptivas. Es interesante indicar que, igualmente, fueron capaces de disminuir, de forma dosis dependiente, la expresión de componentes inflamatorios como el TNF [57].

En la planta de cannabis sativa existen más de 100 cannabinoides diferentes, además de muchas otras sustancias que, clásicamente, se ha considerado que contribuían de alguna manera al efecto final derivado de la planta, en una idea denominada "efecto entourage", que explicaría que el efecto del consumo de la planta "completa" sería superior a la suma de los efectos de cada uno de sus componentes, lo que en farmacología se denomina sinergia. Algunas de esas sustancias se están estudiando en el laboratorio, con la idea de poder emplearlas de forma aislada como agentes terapéuticos, en este caso analgésicos o antihiperalgésicos. Es el caso de los terpenos, o terpenoides, de los que se han caracterizado más de 140. Así, por ejemplo, en modelos de dolor neuropático, como el inducido por ligadura del nervio ciático, se ha comprobado que algunos como el beta-cariofileno, el alfa-terpineol y el gamma-terpineno son capaces de revertir la alodinia y la hiperalgnesia, de forma dosis dependiente y durante más de 3 horas cada uno de ellos. Aun cuando todos ellos mostraron afinidad por los receptores CB, su selectividad fue diferente sobre el receptor CB1 o CB2, así como la frecuencia

e intensidad de los efectos secundarios clásicos de los cannabinoides, como el aumento de temperatura y disminución de la actividad locomotora, siendo aparentemente el beta-cariofileno el que mostró mejor perfil y mejor balance riesgo/beneficio [58].

Muchos de los estudios sobre los efectos analgésicos de los cannabinoides se han llevado a cabo en modelos animales de dolor neuropático y de dolor oncológico, dos de los ámbitos en los que pueden tener más interés desde el punto de vista clínico; en el primer caso, por la falta de alivio total que se consigue con los fármacos disponibles actualmente, y en el segundo por los beneficios asociados derivados de sus efectos antieméticos, sedantes o ansiolíticos.

Uno de los modelos en los que se combinan ambos intereses es el modelo de dolor provocado por la administración de agentes antitumorales; estos pueden provocar, tanto en humanos como en animales de experimentación, un dolor neuropático bilateral que cursa con alodinia e hiperalgnesia.

La conducta neuropática, inducida por la administración de paclitaxel, puede ser corregida por la administración de agonistas cannabinoides, tanto no selectivos, como selectivos del receptor CB2 [59,60], y resultados similares se obtienen cuando la neuropatía es inducida por vincristina [61]. La administración local de cannabinoides puede igualmente reducir significativamente la alodinia mecánica selectivamente en la pata en la que se administra el fármaco, lo que sugiere que el efecto antialodínico puede lograrse sin necesidad de que el fármaco alcance el sistema nervioso central, lo que sugiere una menor incidencia de efectos secundarios centrales.

Igualmente se han probado efectos relevantes cuando ciertos cannabinoides se aplicaron por vía oral, observándose una reducción en la neuroinflamación espinal, evidenciada como una menor activación de microglia y astrogliá, y una disminución de la presencia de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias en el asta dorsal de la médula espinal. La hiperalgnesia térmica y la alodinia mecánica, que están mediadas por diferentes neuronas nociceptivas, parecen verse afectadas de manera diferente por el agonismo CB2 [62].

En el dolor oncológico se han realizado estudios preclínicos para analizar la modulación del dolor por diferentes cannabinoides y el posible efecto sinérgico con otros fármacos. La mayoría de los experimentos se han llevado a cabo en modelos de dolor por cáncer óseo. Hay datos que sugieren un papel para los receptores CB1, pero no para los receptores CB2, en la hiperalgnesia del tejido profundo en un modelo de cáncer de hueso en ratones [63]. En un modelo de dolor por cáncer de fibrosarcoma, los agonistas de los receptores CB1 y CB2 redujeron la hiperalgnesia mecánica inducida por el tumor [64]. Sin embargo, también se ha evidenciado la participación selectiva del receptor CB2 en dos tipos diferentes de dolor de tumores óseos en ratones donde los agonistas CB2 disminuyeron la hiperalgnesia térmica y la alodinia mecánica inducida por el tumor [65]. Además, la activación del receptor CB2 es eficaz para reducir la carga tumoral esquelética, inhibiendo la osteólisis y atenuando el dolor óseo [66]. En algunos modelos, la administración local de cannabinoides fue capaz de reducir la hiperalgnesia, como en un modelo de carcinoma de células escamosas [67] y

de fibrosarcoma [68]. También hay evidencia de que los cannabinoides pueden actuar sinérgicamente con los opioides. Esta sinergia puede ser el resultado de una interacción farmacodinámica, puesto que ambos sistemas son inhibidores de la conducción nociceptiva [64], o bien porque los cannabinoides pueden reducir o prevenir la tolerancia a los opioides, un proceso que también puede estar mediado por el receptor CB2 [69].

Para finalizar, en este artículo no se ha pretendido revisar de forma extensa todos los estudios preclínicos que se han llevado a cabo en el ámbito de los cannabinoides y el dolor. Existen diversas publicaciones que pueden ser consultadas para poder tener una visión más completa de la situación actual [70-73].

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Devane WA, Dysarz FA 3rd, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*. 1988;34(5):605-13.
- Devane WA, Hanuš L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258(5090):1946-9. DOI: 10.1126/science.1470919.
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and a functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990;346(6284):561-4. DOI: 10.1038/346561a0.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;365(6441):61-5. DOI: 10.1038/365061a0.
- Salzet M, Breton C, Bisogno T, Di Marzo V. Comparative biology of the endocannabinoid system. Possible role in the immune response. *Eur J Biochem*. 2000;267(16):4917-27. DOI: 10.1046/j.1432-1327.2000.01550.x.
- Elphick MR, Egertová M. The phylogenetic distribution and evolutionary origins of endocannabinoid signalling. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;(168):283-97.
- Mackie K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;(168):299-325.
- Chiarlone A, Bellocchio L, Blázquez C, Resel E, Soria-Gómez E, Cannich A, et al. A restricted population of CB1 cannabinoid receptors with neuroprotective activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(22):8257-62. DOI: 10.1073/pnas.1400988111.
- Downer EJ. Cannabinoids and innate immunity: taking a toll on neuroinflammation. *ScientificWorldJournal* 2011;11:855-65. DOI: 10.1100/tsw.2011.84.
- Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev*. 2009;89:309-80. DOI: 10.1152/physrev.00019.2008.
- Castillo PE, Younts TJ, Chávez AE, Hashimoto-dani Y. Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron*. 2012;76(1):70-81. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.09.020.
- Elphick MR, Egertová M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001;356(1407):381-408. DOI: 10.1098/rstb.2000.0787.
- Walter L, Stella N. Cannabinoids and neuroinflammation. *Br J Pharmacol*. 2004;141(5):775-85. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705667.
- Mechoulam R, Gaoni Y. The absolute configuration of delta-1-tetrahydrocannabinol, the major active constituent of hashish. *Tetrahedron Lett*. 1967;12:1109-11. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)90646-4.
- Gregg LC, Jung KM, Spradley JM, Nylas R, Suplita RL, Zimmer A, et al. Activation of type 5 metabotropic glutamate receptors and diacylglycerol lipase- α initiates 2-arachidonoylglycerol formation and endocannabinoid-mediated analgesia. *J Neurosci*. 2012;32(28):9457-68. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0013-12.2012.
- Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, DeCosta BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(5):1932-6. DOI: 10.1073/pnas.87.5.1932.
- Hohmann AG, Suplita RL, Bolton NM, Neely MH, Fegley D, Mangieri R, et al. An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature*. 2005;435(7045):1108-12. DOI: 10.1038/nature03658.
- Martin WJ, Coffin PD, Attias E, Balinsky M, Tsou K, Walker JM. Anatomical basis for cannabinoid-induced antinociception as revealed by intracerebral microinjections. *Brain Res*. 1999;822(1-2):237-42. DOI: 10.1016/S0006-8993(98)01368-7.
- Walker JM, Hohmann AG. Cannabinoid mechanisms of pain suppression. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;168(168):509-54.
- Walker JM, Huang SM. Cannabinoid Analgesia. *Pharmacol Ther*. 2002;95(2):127-35. DOI: 10.1016/S0163-7258(02)00252-8.
- Guindon J, Beaulieu P. The role of the endogenous cannabinoid system in peripheral analgesia. *Curr Mol Pharmacol*. 2009;2(1):134-9. DOI: 10.2174/1874467210902010134.
- Hohmann AG. Spinal and peripheral mechanisms of cannabinoid antinociception: behavioral, neurophysiological and neuroanatomical perspectives. *Chem Phys Lipids*. 2002;121(1-2):173-90. DOI: 10.1016/S0009-3084(02)00154-8.
- Nylas R, Gregg LC, Mackie K, Watanabe M, Zimmer A, Hohmann AG, et al. Molecular architecture of endocannabinoid signaling at nociceptive synapses mediating analgesia. *Eur J Neurosci*. 2009;29(10):1964-78. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2009.06751.x.
- Richardson JD, Aanonsen L, Hargreaves KM. Antihyperalgesic effects of spinal cannabinoids. *Eur J Pharmacol*. 1998;345(2):145-53. DOI: 10.1016/S0014-2999(97)01621-X.
- Sagar DR, Jhaveri M, Richardson D, Gray RA, De Lago E, Fernandez-Ruiz J, Barrett D, Kendall D, Chapman V. Endocannabinoid regulation of spinal nociceptive processing in a model of neuropathic pain. *Eur J Neurosci*. 2010;31(8):1414-22. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07162.x.
- Woodhams SG, Wong A, Barrett DA, Bennett AJ, Chapman V, Alexander SPH. Spinal administration of the monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 produces robust inhibitory effects on nociceptive processing and the development of central sensitization in the rat. *Br J Pharmacol*. 2012;167:1609-19. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02179.x.
- Sagar DR, Burston JJ, Woodhams SG, Chapman V. Dynamic changes to the endocannabinoid system in models of chronic pain. *Philos Trans R Soc Lond B*

- Biol Sci. 2012;367(1607):3300-11. DOI: 10.1098/rstb.2011.0390.
28. Woodhams SG, Chapman V, Finn DP, Hohmann AG, Neugebauer V. The cannabinoid system and pain. *Neuropharmacology*. 2017;124:105-20. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.06.015.
 29. Maione S, Morera E, Marabese I, Ligresti A, Luongo L, Ortar G, et al. Antinociceptive effects of tetrazole inhibitors of endocannabinoid inactivation: cannabinoid and non-cannabinoid receptor-mediated mechanisms. *Br J Pharmacol*. 2008;155(5):775-82. DOI: 10.1038/bjp.2008.308.
 30. Holt S, Comelli F, Costa B, Fowler CJ. Inhibitors of fatty acid amide hydrolase reduce carrageenan-induced hind paw inflammation in pentobarbital-treated mice: comparison with indomethacin and possible involvement of cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol*. 2005;146(3):467-76. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706348.
 31. Jayamanne A, Greenwood R, Mitchell VA, Aslan S, Piomelli D, Vaughan CW. Actions of the FAAH inhibitor URB597 in neuropathic and inflammatory chronic pain models. *Br J Pharmacol*. 2006;147(3):281-8. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706510.
 32. Ahn K, Smith SE, Liimatta MB, Beidler D, Sadagopan N, Dudley DT, et al. Mechanistic and pharmacological characterization of PF-04457845: a highly potent and selective fatty acid amide hydrolase inhibitor that reduces inflammatory and noninflammatory pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;338(1):114-24. DOI: 10.1124/jpet.111.180257.
 33. Dinh TP, Carpenter D, Leslie FM, Freund TF, Katona I, Sensi SL, et al. Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(16):10819-24. DOI: 10.1073/pnas.152334899.
 34. Stella N, Schweitzer P, Piomelli D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature*. 1997;388(6644):773-8. DOI: 10.1038/42015.
 35. Katona I, Freund T. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:529-58. DOI: 10.1146/annurev-neuro-062111-150420.
 36. Ghosh S, Wise LE, Chen Y, Gujjar R, Mahadevan A, Cravatt BF, et al. The monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 suppresses inflammatory pain in the mouse carrageenan model. *Life Sci*. 2013;92(8-9):498-505. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.06.020.
 37. Guindon J, Gujjarro A, Piomelli D, Hohmann AG. Peripheral antinociceptive effects of inhibitors of monoacylglycerol lipase in a rat model of inflammatory pain. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1464-78. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01192.x.
 38. Busquets-Garcia A, Puighermanal E, Pastor A, de la Torre R, Maldonado R, Zaita A. Differential role of anandamide and 2-arachidonoylglycerol in memory and anxiety-like responses. *Biol Psychiatry*. 2011;70(5):479-86. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.04.022.
 39. Kinsey SG, Nomura DK, O'Neal ST, Long JZ, Mahadevan A, Cravatt BF, et al. Inhibition of monoacylglycerol lipase attenuates Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric hemorrhages in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;338(3):795-802. DOI: 10.1124/jpet.110.175778.
 40. Ignatowska-Jankowska BM, Ghosh S, Crowe MS, Kinsey SG, Niphakis MJ, Abdullah RA, et al. In vivo characterization of the highly selective monoacylglycerol lipase inhibitor KML29: Antinociceptive activity without cannabimimetic side effects. *Br J Pharmacol*. 2014;171(6):1392-407. DOI: 10.1111/bph.12298.
 41. Ignatowska-Jankowska BM, Wilkerson JL, Mustafa M, Abdullah R, Niphakis M, Wiley JL, et al. Selective monoacylglycerol lipase inhibitors: antinociceptive versus cannabimimetic effects in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;353(2):424-32. DOI: 10.1124/jpet.114.222315.
 42. Flannery LE, Kerr DM, Finn DP, Roche M. FAAH inhibition attenuates TLR3-mediated hyperthermia, nociceptive- and anxiety-like behaviour in female rats. *Behav Brain Res*. 2018;353:11-20. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.06.030.
 43. Li M, Suchland KL, Ingram SL. Compensatory Activation of Cannabinoid CB2 receptor inhibition of GABA release in the rostral ventromedial medulla in inflammatory pain. *J Neurosci*. 2017;37(3):626-36. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1310-16.2016.
 44. Deng L, Guindon J, Cornett BL, Makriyannis A, Mackie K, Hohmann AG. Chronic cannabinoid receptor 2 activation reverses paclitaxel neuropathy without tolerance or cannabinoid receptor 1-dependent withdrawal. *Biol Psychiatry*. 2015;77(5):475-87. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.04.009.
 45. Parsons LH, Hurd YL. Endocannabinoid signalling in reward and addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(10):579-94. DOI: 10.1038/nrn4004.
 46. Sánchez EM, Bagües A, Martín Fontelles MI. Cannabinoids and muscular pain. Effectiveness of the local administration in rat. *Eur J Pain*. 2012;16(8):1116-27. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2012.00115.x.
 47. Wong H, Hossain S, Cairns BE. Delta-9-tetrahydrocannabinol decreases masticatory muscle sensitization in female rats through peripheral cannabinoid receptor activation. *Eur J Pain*. 2017;21(10):1732-42. DOI: 10.1002/ejp.1085.
 48. Schuelert N, Zhang C, Mogg AJ, Broad LM, Hepburn DL, Nisenbaum ES, et al. Paradoxical effects of the cannabinoid CB2 receptor agonist GW405833 on rat osteoarthritic knee joint pain. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(11):1536-43. DOI: 10.1016/j.joca.2010.09.005.
 49. Mechoulam R, Hanus L. Cannabidiol: An overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: Chemical aspects. *Chem Phys Lipids*. 2002;121(1-2):35-43. DOI: 10.1016/S0009-3084(02)00144-5.
 50. Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: An overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(11 Suppl):11S-19S. DOI: 10.1002/j.1552-4604.2002.tb05998.x.
 51. Burstein SH, Zurier RB. Cannabinoids, endocannabinoids, and related analogs in inflammation. *AAPS J*. 2009;11(1):109-19. DOI: 10.1208/s12248-009-9084-5.
 52. Whyte LS, Ryberg E, Sims NA, Ridge SA, Mackie K, Greasley PJ, et al. The putative cannabinoid receptor GPR55 affects osteoclast function in vitro and bone mass in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(38):16511-6. DOI: 10.1073/pnas.0902743106.
 53. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreaskos E, Mechoulam R, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritis therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(17):9561-6. DOI: 10.1073/pnas.160105897.
 54. Hammell DC, Zhang LP, Ma F, Abshire SM, McIlwraith SL, Stinchcomb AL, et al. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. *Eur J Pain*. 2016;20(6):936-48. DOI: 10.1002/ejp.818.
 55. Nachnani R, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. The Pharmacological Case for Cannabigerol. *J Pharmacol Exp Ther*. 2021;376(2):204-12. DOI: 10.1124/jpet.120.000340.

56. Sepulveda DE, Morris DP, Raup-Konsavage WM, Sun D, Vrana KE, Graziane NM. Cannabigerol (CBG) attenuates mechanical hypersensitivity elicited by chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Eur J Pain*. 2022;26(9):1950-66. DOI: 10.1002/ejp.2016.
57. Kogan NM, Lavi Y, Topping LM, Williams RO, McCann FE, Yekhtin Z, et al. Novel CBG Derivatives Can Reduce Inflammation, Pain and Obesity. *Molecules*. 2021;26(18):5601. DOI: 10.3390/molecules26185601.
58. Bilbrey JA, Ortiz YT, Felix JS, McMahon LR, Wilkerson JL. Evaluation of the terpenes β -caryophyllene, α -terpineol, and γ -terpinene in the mouse chronic constriction injury model of neuropathic pain: possible cannabinoid receptor involvement. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(5):1475-86. DOI: 10.1007/s00213-021-06031-2.
59. Pascual D, Goicoechea C, Suardiaz M, Martín MI. A cannabinoid agonist, WIN 55,212-2, reduces neuropathic nociception induced by paclitaxel in rats. *Pain* 2005;118(1-2):23-34. DOI: 10.1016/j.pain.2005.07.008.
60. Rahn EJ, Zvonok AM, Thakur GA, Khanolkar AD, Makriyannis A, Hohmann AG. Selective activation of cannabinoid CB2 receptors suppresses neuropathic nociception induced by treatment with the chemotherapeutic agent paclitaxel in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;327(2):584-91. DOI: 10.1124/jpet.108.141994.
61. Rahn EJ, Makriyannis A, Hohmann AG. Activation of cannabinoid CB1 and CB2 receptors suppresses neuropathic nociception evoked by the chemotherapeutic agent vincristine in rats. *Br J Pharmacol*. 2007;152(5):765-77. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707333.
62. Desroches J, Charron S, Bouchard JF, Beaulieu P. Endocannabinoids decrease neuropathic pain-related behavior in mice through the activation of one or both peripheral CB1 and CB2 receptors. *Neuropharmacology*. 2014;77:441-52. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.10.006.
63. Kehl LJ, Hamamoto DT, Wacnik PW, Croft DL, Norsted BD, Wilcox GL, et al. A cannabinoid agonist differentially attenuates deep tissue hyperalgesia in animal models of cancer and inflammatory muscle pain. *Pain*. 2003;103:175-86. DOI: 10.1016/S0304-3959(02)00450-5.
64. Khasabova IA, Gielissen J, Chandiramani A, Harding-Rose C, Odeh DA, Simone DA, et al. CB1 and CB2 receptor agonists promote analgesia through synergy in a murine model of tumor pain. *Behav Pharmacol*. 2011;22:607-16. DOI: 10.1097/FBP.0b013e3283474a6d.
65. Curto-Reyes V, Llamas S, Hidalgo A, Menéndez L, Baamonde A. Spinal and peripheral analgesic effects of the CB2 cannabinoid receptor agonist AM1241 in two models of bone cancer-induced pain. *Br J Pharmacol*. 2010;160:561-73. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00629.x.
66. Marino S, Idris AI. Emerging therapeutic targets in cancer induced bone disease: a focus on the peripheral type 2 cannabinoid receptor. *Pharmacol Res*. 2017;119:391-403. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.02.023.
67. Guerrero AV, Quang P, Dekker N, Jordan RCK, Schmidt BL. Peripheral cannabinoids attenuate carcinoma-induced nociception in mice. *Neurosci Lett*. 2008;433:77-81. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.12.053.
68. Uhelski MI, Cain DM, Harding-Rose C, Simone DA. The non-selective cannabinoid receptor agonist WIN55,212-2 attenuates responses of C-fiber nociceptors in a murine model of cancer pain. *Neuroscience*. 2013;247:84-94. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.003.
69. Bushlin I, Rozenfeld R, Devi LA. Cannabinoid-opioid interactions during neuropathic pain and analgesia. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10:80-6. DOI: 10.1016/j.coph.2009.09.009.
70. Finn DP, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Soliman N, Rice ASC. Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. *Pain*. 2021;162(Suppl 1):S5-S25. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002268.
71. Bourke SL, Schlag AK, O'Sullivan SE, Nutt DJ, Finn DP. Cannabinoids and the endocannabinoid system in fibromyalgia: A review of preclinical and clinical research. *Pharmacol Ther*. 2022;240:108216. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108216.
72. Scuteri D, Rombolà L, Hamamura K, Sakurada T, Watanabe C, Sakurada S, et al. Is there a rational basis for cannabinoids research and development in ocular pain therapy? A systematic review of preclinical evidence. *Biomed Pharmacother*. 2022;146:112505. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112505.
73. Romero-Sandoval EA, Kolano AL, Alvarado-Vázquez PA. Cannabis and Cannabinoids for Chronic Pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(11):67. DOI: 10.1007/s11926-017-0693-1.



Evidencia científica actualizada del tratamiento con cannabis medicinal en pacientes con dolor crónico

Current evidence of medical cannabis treatment in patients with chronic pain

J. F. García Henares¹ y J. de Santiago Moraga²

¹Departamento de Anestesiología y Unidad del Dolor. Hospital Universitario San Juan de Alicante y Quironsalud. Alicante, España. ²Departamento de Anestesiología y Unidad del Dolor. Hospital Quironsalud Tenerife. Tenerife, España

RESUMEN

El cannabis medicinal ha sido promovido por los medios de comunicación y por la opinión pública en general. La planta del cannabis y los medicamentos a base de cannabis (CbM) han pasado por alto los estudios tradicionales basados en la evidencia, y han sido legalizados en muchos países sin pasar por el camino habitual de aprobación de los medicamentos. La comunidad médica debe conocer la evidencia actual al respecto para poder asesorar de manera competente a los pacientes. Esta revisión explicará brevemente la situación actual de la evidencia, de los obstáculos encontrados y de los posicionamientos de las respectivas sociedades del dolor respecto a la utilización del cannabis medicinal para el tratamiento del dolor.

Palabras clave: Evidencia, cannabinoides, cannabis medicinal, THC, CBD, dolor crónico.

ABSTRACT

Medical cannabis has been promoted by the media and by public opinion. The cannabis herb and cannabis-based medicines have bypassed traditional evidence-based studies, and have been legalized in many countries without going through the usual path of drug approval. The medical community must be aware of the current evidence in this regard in order to appropriately advise patients. This review will explain the current status of the evidence, the obstacles encountered to obtain evidence, and the positions of the respective pain societies regarding the use of medicinal cannabis for the treatment of pain.

Key words: Evidence, cannabinoids, medical cannabis, THC, CBD, chronic pain.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia del dolor crónico en la población general es de en torno al 20 %. Alrededor del 30 % de los pacientes con dolor crónico presentan dolor persistente, a pesar de un correcto tratamiento [1]. Los pacientes con dolor persistente suelen recurrir a la automedicación para tratar su dolor, con las consecuencias

que pueden derivarse de ello en cuanto a mal control, efectos adversos y los riesgos de interacciones [2].

El porcentaje de pacientes con dolor crónico persistente es especialmente alto en los casos de dolor neuropático. El tratamiento eficaz del dolor neuropático sigue siendo una necesidad clínica insatisfecha, con menos del 50 % de los pacientes logrando un alivio sustancial del dolor con los medicamentos actualmen-

te recomendados. Además, los efectos adversos asociados con los medicamentos habitualmente utilizados limitan su utilidad clínica [3]. Es por lo tanto necesario explorar otras opciones de tratamiento con diferentes modos de acción y distintas dianas farmacológicas.

El cannabis medicinal ha sido promovido por los medios de comunicación, por la industria y por la opinión pública en general. De esta manera, la planta del cannabis y los medicamentos a base de cannabis (CbM) han pasado por alto los estudios tradicionales basados en evidencia, y han sido legalizados en un número creciente de países sin pasar por el camino habitual de aprobación de medicamentos [4].

Sin embargo, el uso de cannabis medicinal aún es muy cuestionado, debido a que sigue habiendo una falta de evidencia sólida sobre su eficacia y seguridad [5]. La comunidad médica debe conocer la evidencia actual al respecto para poder asesorar de manera competente a los pacientes. Los objetivos de este artículo son los siguientes: exponer una revisión de la situación actual de la evidencia, de los obstáculos encontrados (con las diferentes alternativas para conseguir esta evidencia) y de los posicionamientos de las respectivas sociedades del dolor respecto a la utilización del cannabis medicinal para el tratamiento del dolor.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos una búsqueda selectiva en PubMed con los términos de búsqueda (“Metanálisis” Y “Revisión sistemática” Y “dolor crónico” Y “cannabis”) para hacer una revisión de las revisiones sistemáticas y metanálisis más recientes.

Aunque la IASP categoriza desde 2019 el dolor crónico en nueve categorías [6], con un objetivo didáctico utilizaremos los términos clásicos de dolor oncológico y no oncológico para analizar la evidencia existente sobre el uso de cannabis para el tratamiento del dolor.

DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

La primera revisión sistemática sobre la eficacia del cannabis en dolor crónico no oncológico data de 2011. En dicho trabajo, Lynch y cols. [7] analizan en un total de 18 trabajos la efectividad analgésica del cannabis para el tratamiento de dolor neuropático, fibromialgia o artritis reumatoide, encontrando una eficacia modesta en sus conclusiones. En la misma línea, Chang y cols. realizan una revisión narrativa en 2021 englobando 151 artículos, encontrando una evidencia a favor para el uso de cannabis en este contexto pero cuantificada como débil (GRADE) [8]. En estudios como el de Fisher y cols., de 2021, se pone de manifiesto una vez más la escasez de estudios de calidad, y que con la evidencia disponible no es aconsejable recomendar con confianza el uso de cannabis medicinal en dolor crónico no oncológico [9].

DOLOR NEUROPÁTICO

La revisión realizada para la Cochrane por Mücke y cols., en 2018, evalúa la evidencia existente del cannabis medicinal para el dolor neuropático en adultos.

Una vez más se confirma la falta de estudios de calidad (aceptándose solo 16 estudios del millar preseleccionado) [10]. Se concluye que existe incertidumbre sobre la evidencia de los cannabinoides como tratamiento del dolor neuropático. Es quizá por ello que las guías de manejo de dolor neuropático de las sociedades canadiense o europea recomiendan el uso de cannabis como tercera o cuarta línea de tratamiento [11]. Finalmente se puede concluir que, aunque en promedio se habla de mejoras en el VAS de hasta el 30 % [12], la evidencia de calidad baja o muy baja para su eficacia, efectos adversos y duración en el tiempo, no se puede recomendar el uso de cannabis como tratamiento de primera línea, reservándose para casos refractarios [13].

DOLOR ONCOLÓGICO

El primer estudio sobre la utilidad del cannabis en dolor oncológico data de 1975. Los estudios preclínicos sugieren claros beneficios analgésicos mediados por: la inhibición de la liberación de neurotransmisores presinápticos, por la modificación de la excitabilidad postsináptica, por la activación de las vías inhibitorias descendentes y por la reducción de la neuroinflamación. Sin embargo, existe escasa evidencia para la recomendación y la traslación de sus resultados a la clínica, según varios metanálisis [6]. A pesar de la utilidad potencial del cannabis como ahorrador de morfínicos en plena epidemia de opioides, y con un aumento de la prevalencia del dolor oncológico (debido en parte a la mejoría de los tratamientos y por tanto de la supervivencia), los estudios actuales carecen de la calidad y por tanto de la evidencia necesaria para arrojar resultados concluyentes [14].

POSICIONAMIENTO DE LAS DIFERENTES SOCIEDADES DEL DOLOR

En 2014, la Sociedad Canadiense del Dolor recomendó los cannabinoides como opción de tratamiento de tercera línea en el tratamiento del dolor neuropático crónico [15]. En 2018, el Grupo de Trabajo de la Federación Europea del Dolor (EFIC) declaró que los MBC/CM pueden considerarse como terapia de tercera línea para el dolor neuropático crónico [16]. Esta recomendación fue adoptada por la Sociedad Alemana del Dolor en el documento de posición del 2019 [17].

En 2020, el National Institute for Health Care Excellence (Reino Unido) recomendó que no se debía iniciar el tratamiento con cannabinoides para el dolor neuropático por falta de evidencia [18]. En 2020, el capítulo francés de la IASP y la Sociedad Francesa de Neurología concluyeron que no había pruebas concluyentes para el uso de cannabinoides (nabiximols oromucosos, THC oral) en el dolor neuropático debido a la gran cantidad de ensayos de alta calidad que arrojaron resultados negativos [19]. En marzo de 2021, la IASP emitió una declaración de que, en ese momento, no se podía respaldar el uso de cannabinoides para el tratamiento del dolor debido a la falta de evidencia de investigaciones de alta calidad. Añadía también que no se podían descartar las experiencias vividas por personas con dolor que se habían beneficiado del uso de cannabinoides [20].

PRINCIPALES OBSTÁCULOS PARA CONSEGUIR EVIDENCIA

Problemas regulatorios

En primer lugar, hasta diciembre del 2020 el cannabis estuvo en la lista IV de la Convención sobre drogas de 1961, un espacio reservado para las sustancias más perjudiciales y sin potencial médico reconocido. Esta circunstancia ha dificultado, ralentizado y encarecido durante muchos años la realización de ensayos clínicos debido a los problemas regulatorios con una sustancia ilegal hasta esa fecha. Es por ello que, hasta hace poco, los resultados de los estudios sobre seguridad y eficacia, que se han publicado en su mayoría, no son extrapolables al paciente con dolor; al haber sido obtenidos los datos de poblaciones que utilizaban el cannabis para uso recreativo.

En este entorno regulatorio, la dificultad de obtención de las muestras dificultó la realización de ensayos clínicos con tamaños muestrales adecuados y con una duración prolongada.

Múltiples sustancias con propiedades medicinales

En la planta del cannabis medicinal existen más de 450 sustancias activas medicinales con posible interacción sinérgica entre ellas. Entre los cannabinoides existen 11 familias, con un total de más 110 cannabinoides, siendo cuantificables en laboratorios convencionales alrededor de 25. El cannabis medicinal supone, por lo tanto, un reto para la realización de ensayos clínicos convencionales en donde se estudia una única molécula, de la cual se conoce su dosis exacta.

Heterogeneidad en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

Los ECA publicados hasta el momento varían considerablemente en el tamaño y las características de la población, tipo de dolor, los cannabinoides administrados (que van desde la planta de cannabis hasta el Δ^9 -trans-tetrahidrocannabinol [THC] sintético), dosis y proporciones de los componentes principales THC y CBD, vía de administración, duración del tratamiento (horas a meses) y medidas de resultado primarias [21].

CONCLUSIÓN

Existe evidencia terapéutica para el uso analgésico de cannabis, pero de baja calidad y enormemente heterogénea. Podemos concluir con alta o moderada calidad de evidencia que el uso de cannabinoides se asocia a una mejoría pequeña o muy pequeña del dolor, de la capacidad física y de la calidad del sueño en pacientes con dolor crónico [22].

Son necesarias más líneas de investigación sobre receptores CB2 agonistas selectivos [23], CB1 periféricos restrictivos o inhibidores de la FAAH [24], junto con estudios clínicos de calidad, para que las futuras guías clínicas puedan responder con seguridad, sobre la ruta y la indicación más conveniente para el uso de cannabis medicinal en el tratamiento del dolor crónico.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torralba A, Miquel A, Darba J. Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa "Pain Proposal". *Rev Soc Esp Dolor*. 2014;21(1):16-22. DOI: 10.4321/S1134-80462014000100003.
2. Rodríguez MJ, García AJ. Costes del dolor neuropático según etiología en las Unidades del Dolor en España. *Rev Soc Esp Dolor*. 2007;6:404-15.
3. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
4. Fitzcharles MA, Eisenberg E. Medical cannabis: a forward vision for the clinician. *Eur J Pain*. 2018;22(3):485-91. DOI: 10.1002/ejp.1185.
5. Fitzcharles MA, Shir Y, Häuser W. Medical cannabis: strengthening evidence in the face of hype and public pressure. *CMAJ*. 2019;191(33):E907-8. DOI: 10.1503/cmaj.190509.
6. Teede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases [ICD-11]. *Pain*. 2019;160(1):19-27. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
7. Lynch mE, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non cancer pain. a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 ;72(5):735-44.
8. Chang Y, Zhu M, Vannabouathong C, Mundi R, Chou RS, Bhandari M. Medical Cannabis for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review of Health Care Recommendations. *Pain Res Manag*. 2021;2021:8857948. DOI: 10.1155/2021/8857948.
9. Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. *Pain*. 2021;162(Suppl 1):S45-S66. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001929.
10. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD012182. DOI: 10.1002/14651858.CD012182.pub2.
11. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician*. 2017;63(11):844-52.
12. 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(24):2456-73. DOI: 10.1001/jama.2015.6358.
13. Sainsbury B, Bloxham J, Pour MH, Padilla M, Enciso R. Efficacy of cannabis-based medications compared to placebo for the treatment of chronic neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis. *J Dent Anesth Pain Med*. 2021;21(6):479-506. DOI: 10.17245/jdapm.2021.21.6.479.
14. Noori A, Miroshnychenko A, Shergill Y, Ashoorion V, Rehman Y, Couban RJ, et al. Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review

- and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ Open*. 2021;11(7):e047717. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-047717.
15. 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(6):328-35. DOI: 10.1155/2014/754693.
 16. Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krcevski-Skvarc N, Kress HG, Morlion B, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain*. 2018;22(9):1547-64. DOI: 10.1002/ejp.1297.
 17. Petzke F, Karst M, Gastmeier K, Radbruch L, Steffen E, Häuser W. Ad-hoc-Kommission der Deutschen Schmerzgesellschaft "Cannabis in der Medizin." Position paper on medical cannabis and cannabis-based medicines in pain medicine [in German]. *Schmerz*. 2019;33(5):449-65. DOI: 10.1007/s00482-019-00407-2.
 18. National Institute for Health and Care Excellence Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2020.
 19. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(5):325-52. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.01.361.
 20. Haroutounian S, Arendt-Nielsen L, Belton J, Blyth FM, Degenhart L, Di Forti M, et al. International Association for the Study of Pain Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia: research agenda on the use of cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management. *Pain*. 2021;162(Suppl. 1):S117-24. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002266.
 21. Eisenberg E, Morlion B, Brill S, Häuser W. Medicinal cannabis for chronic pain: The bermuda triangle of low-quality studies, countless meta-analyses and conflicting recommendations. *Eur J Pain*. 2022;26(6):1183-5. DOI: 10.1002/ejp.1946.
 22. Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2021;374:n1034. DOI: 10.1136/bmj.n1034.
 23. Chung M, Kim HK, Abdi S. Update on cannabis and cannabinoids for cancer pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33(6):825-31. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000934.
 24. Baswan SM, Klosner AE, Glynn K, Rajgopal A, Malik K, Yim S, et al. Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) for Skin Health and Disorders. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:927-42. DOI: 10.2147/CCID.S286411.



Cannabis medicinal y cáncer: beneficios en dolor oncológico y otros síntomas relacionados

Medical cannabis and cancer: benefits for cancer pain and other related symptoms

M. Herrero Trujillano

Unidad de Dolor. Oncológico Hospital HM Sanchinarro. Madrid, España

RESUMEN

El cannabis tiene el potencial de modular algunos de los síntomas más prevalentes en el cáncer, ya sean derivados del propio tumor o de los tratamientos antitumorales. Sin embargo, la escasez de evidencia científica sobre su eficacia y el estigma histórico ocasiona un problema para que los profesionales médicos puedan elegirlo como una opción terapéutica para sus pacientes. Esta revisión refleja la influencia del cannabis medicinal en los síntomas más prevalentes y debilitantes en cáncer, incluyendo el dolor, las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia, la neuropatía periférica inducida por quimioterapia, y la anorexia y la pérdida de apetito. Asimismo, se repasa la evidencia actual del cannabis como agente anticanceroso.

Palabras clave: Cannabinoides, cannabis medicinal, THC, CBD, cáncer, tumor, quimioterapia, náuseas, vómitos, neuropatía, anorexia.

ABSTRACT

Cannabis has the potential to modulate some of the most common symptoms of cancer, either from the tumour itself or from its treatments. However, the paucity of scientific evidence for its effectiveness and the historical stigma causes a problem to clinicians for choosing it as a therapeutic option for their patients. This review reflects the influence of medical cannabis on the most common and debilitating symptoms in cancer, including pain, chemotherapy-induced nausea and vomiting, chemotherapy-induced peripheral neuropathy, and anorexia and loss of appetite. Additionally we do a review of the medical cannabis as an anticancer agent.

Key words: Cannabinoids, medical cannabis, THC, CBD, cancer, tumour, chemotherapy, nausea, vomiting, neuropathy, anorexia.

INTRODUCCIÓN

El dolor en el cáncer es habitualmente el síntoma más debilitante y el más difícil de tratar en los pacientes oncológicos. Puede ser debido al propio tumor o secundario a tratamientos antitumorales, que van desde la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia. La prevalencia del dolor llega hasta el 80 % en estadios avanzados, con una alta incidencia de dolor severo, mientras que

un tercio de supervivientes al cáncer refieren dolor, sumado a que hay pacientes que sufren dolor crónico previo al diagnóstico de cáncer.

El tratamiento farmacológico convencional para dolor moderado a severo incluye el uso de opioides, que aun siendo eficaces están muy relacionados con efectos secundarios y empobrecimiento de la calidad de vida de los pacientes. Existen terapias no farmacológicas que pueden ayudar a controlar mejor el dolor, como la

medicina china tradicional (acupuntura), terapias físicas (frío, calor, TENS), técnicas cuerpo-mente (masaje terapéutico, meditación, hipnosis) técnicas intervencionistas, intervenciones psicológicas y psicosociales. A pesar de que los cannabinoides tienen evidencia moderada para el tratamiento del dolor crónico, su esquema de clasificación 1 en drogas por los gobiernos y la falta de evidencia sobre eficacia, seguridad y tolerancia en esta población tan heterogénea como son los pacientes oncológicos hace que este tratamiento quede relegado a un uso compasivo [1]. No obstante, la aceptación social de la utilización del cannabis está creciendo, como reflejan encuestas, donde muestran que un 18,3 % de los pacientes oncológicos consumen cannabis [2], o estudios como el de Canadá, realizado antes de la legalización de la marihuana, donde se demostró que el 18 % de los pacientes consumían cannabis para alivio del dolor y otros síntomas relacionados con el cáncer [3]. Desgraciadamente, y a pesar de que el 80 % de médicos hablan de cannabis con sus pacientes, solo el 30 % siente estar realmente informado para recomendar su uso. Por ello, es fundamental acelerar los estudios científicos para lograr contestar a la creciente demanda de la sociedad [4]. Solo entonces médicos y pacientes tendrán datos suficientes sobre seguridad y eficacia como para integrar la información relacionada con los síntomas del paciente, tipo de cannabis, vías de administración y preferencia, dosis, duración y efectos adversos.

El cannabis, además del dolor y a pesar de contar con escasos ensayos clínicos aleatorizados, parece tener resultados prometedores en el alivio de otros síntomas muy prevalentes en cáncer, como son las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, la falta de apetito, la depresión o el insomnio. Todos estos síntomas tienen un impacto considerable en la calidad de vida de los pacientes, y la mayoría aparecen en conocidas escalas de medición, como la Edmontom Symptom Assessment Scale (ESAS), como factores que pueden influir positiva o negativamente en la percepción del dolor de los pacientes oncológicos. En esta sección vamos a desarrollar los síntomas más comunes en el cáncer, que han sido estudiados bajo la influencia de los cannabinoides con un resumen de estudios clínicos y preclínicos de cannabis en pacientes oncológicos.

DOLOR

Más de la mitad de los pacientes oncológicos padecen dolor de intensidad moderada a severa. Aunque los opioides son el tratamiento farmacológico de primera línea, se necesitan alternativas a su uso debido a que pueden producir efectos secundarios importantes, riesgo de dependencia y adicción, e ineficacia en casos de dolor refractario oncológico.

La etiología del dolor relacionado con el cáncer es compleja y poco comprendida. Se presenta debido a la interacción entre el cáncer y las neuronas sensoriales periféricas (nociceptores), además de los cambios morfológicos, psicológicos e inmunológicos que causan la sensibilización del sistema nervioso periférico y central, a la vez que se incrementa la actividad espontánea. Estos síntomas varían dependiendo del tipo y localización del tumor. Existe evidencia de que

los cannabinoides pueden influir tanto en la sensación (traducción de las señales en el sistema nervioso) como en la percepción del dolor (experiencia de los síntomas) [5]. Los nociceptores contienen receptores CB1, permitiendo a los cannabinoides ejercer un efecto analgésico directo mediante la modulación de la actividad nociceptora en la periferia (sensación). Los receptores CB1 y CB2, a través del sistema nervioso e inmune, permiten mecanismos paralelos para que los cannabinoides modulen la sensación de dolor. Además, hay evidencia de que los cannabinoides pueden potenciar el efecto analgésico de los opioides, permitiendo así reducir las dosis empleadas [6]. En un estudio retrospectivo de 244 consumidores de cannabis medicinal para dolor crónico, cannabis se asoció con un 64 % de reducción del uso de opioides, con menos efectos secundarios y mejor calidad de vida [7]. Sin embargo, en un ensayo clínico aleatorizado a 3 brazos para dolor oncológico (THC:CBD vs. THC vs. placebo) no demostró una reducción de la dosis de opioides en ninguno de los brazos durante las 2 semanas del estudio [8]. No obstante, en 2017, la Academia Nacional de Ciencias publicó que actualmente no hay evidencia para recomendar el cannabis a favor o en contra para el tratamiento de la adicción [9].

Estudios preclínicos demuestran que agonistas de receptores cannabinoides pueden reducir la conducta dolorosa relacionada con el cáncer, aunque no está claro a través de qué receptores [10].

En cuanto a estudios clínicos, Bar-Lev Schleider y cols. mostraron que el 52,9 % de sus pacientes oncológicos tenían dolor de intensidad 8-10, mientras que solo el 4,6 % tenía esa intensidad del dolor tras 6 meses consumiendo cannabis [11]. Como no había grupo control, no es posible saber si el cannabis reducía *per se* el dolor u otros factores como el tiempo podían influir en la respuesta. Fallon y cols. publicaron 2 ensayos clínicos aleatorizados con pacientes oncológicos con dolor refractario al tratamiento estándar, donde el grupo tratado con CBD:THC no experimentó mejoría comparado con el grupo control, si bien un subgrupo analizado de pacientes de EE. UU. sí que lo experimentó [12].

En 2017 se publicó una revisión de estudios clínicos comparativos, desde pequeños estudios piloto conducidos en 1975 a ensayos clínicos aleatorizados de 2014, que evaluaban la eficacia de terapias basadas en cannabis con THC y CBD en reducir el dolor asociado al cáncer [13]. Esta revisión de la literatura encontró únicamente 5 estudios que evaluaban cápsulas de aceite de THC, espráis oromucosos de THC:CBD (nabiximol) o espráis oromucosos de THC en el control del dolor oncológico. Se usaron una variedad de dosis de THC (2,7-43,2 mg/d) y CBD (0-40 mg/d). Dosis altas de THC se relacionaron con mayor dolor en algunos estudios. Un estudio encontró un alivio significativo del dolor con dosis al menos de 2,7-10,8 mg de THC en combinación con 2,5-10,0 mg de CBD; sin embargo, la evidencia no era clara sobre qué dosis altas podrían obtener un mayor alivio. Algunos estudios reportaron efectos adversos como somnolencia, hipotensión, confusión y náuseas/vómitos. Existe evidencia de que el cannabis medicinal puede reducir el dolor neuropático en pacientes con cáncer avanzado, pero el número de estudios es muy limitado. Ante estos resultados, las

guías de la sociedad americana de oncología clínica (ASCO) concluyen que la evidencia es insuficiente para recomendar el uso del cannabis medicinal como terapia de primera línea en dolor oncológico, aunque puede ser considerado como analgésico adyuvante en dolor refractario [14].

Existen importantes limitaciones en la literatura relacionada con el cannabis y el dolor oncológico, empezando por la heterogeneidad de las manifestaciones con características complejas que cambian durante la progresión de la enfermedad y el tratamiento. Varios estudios comparativos tienen un tamaño muestral pequeño, sin que se haya establecido todavía una dosificación adecuada para el control de síntomas sin aparición de efectos adversos. Además, los estudios realizados en EE. UU. utilizando plantas del cannabis se desarrollan en el Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA), donde la concentración bioactiva difiere de la que se ofrece en los dispensarios, con un posible efecto placebo sobre los pacientes.

NÁUSEAS Y VÓMITOS

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) son muy prevalentes, debido a que son provocados por regímenes quimioterápicos muy utilizados y clasificados como altamente o moderadamente emetógenos. Generalmente los fármacos antieméticos son muy eficaces previniendo los vómitos, pero no ocurre lo mismo con las náuseas, ya que un 40-70 % de los pacientes manifiesta náuseas secundarias a la quimioterapia a pesar de un tratamiento antiemético adecuado [15].

El mecanismo por el cual se producen NVIQ es bien conocido. Los agentes quimioterápicos promueven el exceso de secreción de serotonina desde las células enterocromafines del tubo digestivo, con elevadas concentraciones de serotonina unida al receptor 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT₃) sobre aferencias del nervio vago, que manda información de este exceso de químicos al cerebro, provocando directamente la emesis. Además, la toxicidad en las células enterocromafines puede conducir a la muerte celular, provocando mayor exceso de serotonina y otras sustancias secretadas, sensibilizando así el nervio vago y provocando náuseas prolongadas y vómitos.

Los agentes antieméticos más usados en cáncer son los antagonistas del receptor 5-HT₃, y los cannabinoides también inhiben este receptor directamente. Se cree que el CBD puede actuar como un modulador del receptor 5-HT₃ y agonista indirecto de autoreceptores 5-HT_{1A}, quienes en última instancia reducen la disponibilidad de 5-HT₃ [16].

Cada vez hay más estudios preclínicos que sugieren que el sistema endocannabinoide juega un papel importante en la regulación de las náuseas y vómitos. Los receptores CB₁ y CB₂, localizados en el tejido cerebral y en el digestivo, están asociados al control emetógeno en ratas, ratones y otros animales. Hay estudios que concluyen que el THC reduce los efectos eméticos del cisplatino en musarañas y otros donde la supresión de vómitos inducida por CBD puede ser revertida con antagonistas 5-HT_{1A}, lo que sugiere que el efecto antiemético del CBD puede ser activado por estos autorecepto-

res [17]. Por otro lado, la sustancia P, que se activa al inicio de un estímulo nociceptivo parece jugar otro papel en las NVIQ. Estudios preclínicos muestran cómo el THC aumenta los niveles de sustancia P en el cerebro de ratas adultas, al igual que ocurre en la médula espinal con la estimulación de receptores CB₁ [18].

Dentro de la escasez de estudios clínicos recientes, ya que la mayoría fueron realizados en los años 70 y 80, existe uno de Duran y cols., controlado aleatorizado con 16 pacientes que presentaban NVIQ a pesar de tratamiento antiemético adecuado, donde se comparó el uso de espray oromucoso de THC/CBD frente a placebo, con un mejor control de síntomas en el grupo tratado [19]. En otro estudio anterior, Meiri y cols. aleatorizaron pacientes que recibían regímenes quimioterápicos emetógenos (n = 64) a tomar dronabinol (THC sintético), ondansetrón, ambos o placebo. Dronabinol fue igual de efectivo que el ondansetrón en prevenir las NVIQ, sin efectos aditivos en la combinación, y ambos fueron más eficaces que el placebo.

Con estos datos, y de estudios previos, se puede concluir que existe evidencia para que los cannabinoides orales sean efectivos en la prevención y tratamiento de las NVIQ. No obstante, hay que hablar de las limitaciones, ya que la mayoría de los estudios fueron realizados hace 4 décadas y no fueron comparados con regímenes antieméticos más modernos. Además, y paradójicamente, en consumidores habituales de altas dosis de cannabis existe el síndrome de hiperemesis cannabinoides, consistente en ciclos de vómitos intratables, donde la etiología no está del todo clara, pero se sospecha que el sistema endocannabinoide esté involucrado [20].

La ASCO congregó un panel de expertos que concluyó que "la evidencia continúa siendo insuficiente para recomendar el uso de marihuana medicinal para la prevención de las NVIQ" [21]. Una de las razones de la falta de datos concluyentes es debido a las barreras en el estudio de los efectos terapéuticos del cannabis en EE. UU., ya que sigue siendo clasificado como sustancia de abuso de nivel 1, y únicamente puede ser estudiado desde el Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA) a través del dronabinol (THC sintético), habiendo escasos ensayos clínicos donde se comprueba la utilidad de la planta de la marihuana en relación a las NVIQ [22]. De hecho, hay dos estudios donde se usaba el cannabis solo si el dronabinol había fracasado, y otro que comparaba cannabis frente a dronabinol en un *crossover* de 20 pacientes oncológicos, sin que la mayoría tenga preferencia por uno u otro.

NEUROPATÍA PERIFÉRICA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA (NPIQ)

La NPIQ es un efecto adverso serio que en muchos casos limita la dosis de QT utilizada. Un metanálisis reciente encontró que la prevalencia de NPIQ es del 68,1 % en el primer mes, del 60 % a los 3 meses y del 30 % a los 6 meses o más [23]. Los agentes más involucrados son los derivados del platino y del taxano. La neuropatía inducida por cisplatino es irreversible, y la relacionada con los taxanos se resuelve, pero puede persistir durante años en el 30 % de los pacientes.

El mecanismo exacto de la NPIQ y el de la acción de los cannabinoides sobre la reducción de los sín-

tomas es desconocido. Hay estudios en ratas donde agonistas CB1/CB2 la hiperalgnesia térmica y alodinia táctil inducida por placitaxel, efecto revertido por un antagonista CB1, lo que sugiere un papel del receptor CB1 en la NPIQ [24]. Resultados similares se muestran con alodinia mecánica inducida por vincristina [25]. La administración consecutiva de CBD tras placitaxel previene el desarrollo de alodinia mecánica y fría [26]. Este efecto es revertido por antagonista 5-HT, pero no antagonista CB1/CB2, lo que sugiere un mecanismo compartido con las NPIQ.

En cuanto estudios clínicos de cannabis medicinal y NPIQ, hay muy poca literatura al respecto. Lynch y cols., en 2014 [27], desarrollaron un ensayo clínico aleatorizado *crossover* en 18 pacientes donde utilizaban nabiximol frente a placebo, sin lograr diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, el análisis de respondedores mostró que había 5 participantes que redujeron la intensidad del dolor en 2 puntos o más, lo que significaba según este estudio que el NNT era de 5. Waissenwrin y cols. [28] realizaron un análisis retrospectivo en 2021 que incluía 513 pacientes que iban a someterse a QT con oxaliplatino. La mitad de ellos fueron tratados con cannabis medicinal (un subgrupo antes de inicio de la QT y otro después del tratamiento) y la otra mitad no, con un desarrollo de NPIQ de 15,3 % en pacientes tratados frente a un 27,9 % del grupo control, sugiriendo un efecto protector del cannabis. Además, los pacientes tratados con cannabis antes del oxaliplatino tuvieron mayor efecto protector que los que lo iniciaron después.

La NPIQ es un síntoma muy difícil de tratar, sin conocer a día de hoy si los efectos del cannabis son debidos a su acción en los nervios periféricos reduciendo el daño, a su acción en el SNC reduciendo la hipersensibilización, a ambos o a otros mecanismos. Tampoco hay evidencia robusta para saber si es más efectiva la prevención primaria o el tratamiento posterior.

ANOREXIA Y PÉRDIDA DE APETITO

Los endocannabinoides regulan el comportamiento alimenticio a través de vías bioquímicas en el cerebro y la periferia: hipotálamo, romboencéfalo, sistema límbico, tracto intestinal y tejido adiposo [29]. Estas vías modulan péptidos involucrados en la regulación del apetito (greлина, leptina, melanocortinas). Los endocannabinoides AEA y 2-AG estimulan el apetito en ratas, mientras antagonistas de CB-1 lo atenúan [30].

Muchos consumidores de cannabis conocen el estímulo que provoca en el apetito. La mayoría de los estudios están realizados en pacientes no oncológicos. Uno de los ensayos clínicos aleatorizados más largos en cáncer fue realizado con dronabinol en 469 adultos con pérdida de peso [31]. Se estudió dronabinol 2,5 mg, el agente progestacional acetato de megestrol 800 mg, o ambos. El apetito aumentó en el 49 % de los que consumieron dronabinol, el 75 % del grupo de megestrol y el 66 % de los que recibían ambos. Pero únicamente se consiguió un aumento de peso de más del 10 % en el 3 % de los pacientes con cannabinoides, comparado con un 11 % del grupo de megestrol. Dronabinol no fue efectivo en ayudar al aumento de peso a pesar de incrementar el apetito. Nabilone tampoco

obtuvo mejores resultados en un estudio comparativo con placebo en 47 pacientes con cáncer de pulmón microcítico, tratados durante 8 semanas [32]. A pesar del aumento de ingesta calórica y de carbohidratos en el grupo de nabilone, no hubo diferencias significativas en cuanto a peso comparado con el grupo control. Otro estudio reciente investigó cápsulas de aceite con THC al 9,5 % y CBD al 0,5 % tomadas 2 veces al día durante 6 meses en pacientes con cáncer avanzado y anorexia-caquexia. De los 17 pacientes, solo 6 completaron el estudio debido a efectos adversos. De estos 6, 3 tuvieron un 10 % de aumento de peso [33].

Se puede concluir que, debido a que en estos estudios no se estudia la planta botánica, el aumento de apetito no se traduce en un aumento de peso. No obstante, el cannabis necesita de más estudios en pacientes con cáncer debido a sus efectos antieméticos y en el apetito, que pueden influir en la calidad de vida de los pacientes.

EL CANNABIS COMO AGENTE ANTICANCEROSO

La evidencia de que los cannabinoides parecen tener efectos antitumorales va en aumento con estudios *in vitro* y modelos animales, pero aún no se ha demostrado de manera convincente en humanos. Uno de los primeros artículos se publicó en el *Journal of the National Cancer Institute*, con investigadores de la Universidad de Virginia, que encontraron que delta-9-THC, delta-8-THC y cannabinoles inhibían las células de Lewis del adenocarcinoma de pulmón *in vitro* y en ratones [34]. CBD falló en frenar el crecimiento tumoral, incluso parecía potenciarlo. Desde esta publicación, muchos estudios se han desarrollado en Europa, y sobre todo en Israel, que incluyen variedad de tumores como gliomas, linfomas, melanomas, pulmón, mama, páncreas y colorrectal. Sin embargo, la Academia Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina concluyó en una publicación que "no existe evidencia o es insuficiente para concluir que el cannabis tiene actividad antitumoral y se necesitan metanálisis y ensayos clínicos de alta calidad en pacientes", y eso que dicha publicación incluía un metanálisis de 34 estudios preclínicos en gliomas donde todos, excepto uno, mostraron que los cannabinoides mataban selectivamente las células tumorales sin afectar a las neuronas sanas [9]. Este efecto se ha evidenciado en diferentes estudios y el responsable es el receptor CB1, cuya interacción da lugar a autofagia e incremento de apoptosis celular. Además, los endocannabinoides han demostrado inhibir el factor de crecimiento vascular endotelial, frenando la angiogénesis. Otros estudios *in vitro* han revelado que los cannabinoides inhiben la metaloproteína 2 que permite a las células cancerígenas ser invasivas y dar metástasis.

En cuanto estudios clínicos, se han publicado series de casos sobre el tema. En un estudio con pacientes con cáncer cerebral que recibieron cannabidiol, además del tratamiento estándar, hubo una regresión tumoral espontánea en 2 de los casos [35]. Hay 2 publicaciones de series de casos acerca del efecto antitumoral del CBD. En una, 119 pacientes de una clínica de Londres fueron tratados con aceite CBD durante 4 años, en ciclos de 10 mg 2 veces al día durante 3 días, con 3 días de descanso [36]. Hubo un 92 % de responde-

dores en pacientes con tumores sólidos, aun sabiendo que la mayoría se encontraban bajo tratamientos antitumorales convencionales (solo 28 recibieron únicamente CBD, pero no hay datos sobre los resultados). La otra publicación muestra a 9 pacientes con glioblastoma en Viena que recibieron fito-CBD a dosis de 400 mg al día, además de tratamiento estándar, resección quirúrgica y radio-quimioterapia [37]. La media de supervivencia en estos pacientes fue de 22,3 meses, comparado con la media global que es de 14 a 16 meses.

Conociendo la gran cantidad de receptores CB1 que hay en el cerebro, tiene sentido animar a estudios sobre tratamientos basados en cannabis para tumores del sistema nervioso central. Un estudio de 9 pacientes con glioblastoma fue desarrollado en las Islas Canarias, donde se administraban 20 a 40 mcg de THC directamente en la zona tumoral durante 15 días, bien tolerado, pero sin diferencias en cuanto a supervivencia [38]. Recientemente, un ensayo clínico en fase 1B sobre nabiximol frente a placebo en pacientes con glioblastoma mostró que la supervivencia a 1 año fue del 83 % en el grupo de nabiximol frente al 44 % del grupo placebo, aunque la muestra era muy pequeña [39].

CONCLUSIONES

La evidencia hasta la fecha sobre los efectos antitumorales de los cannabinoides y sus posibles beneficios sobre síntomas relacionados con el cáncer, a pesar de las barreras botánicas y de estudio, hacen que el cannabis pudiera ser útil en regímenes estándares de tratamiento en pacientes oncológicos. A pesar de los resultados prometedores en estudios preclínicos, se necesitan más estudios clínicos bien diseñados para poder sacar conclusiones más firmes al respecto.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

El autor no ha recibido honorarios de ninguna compañía relacionada.

BIBLIOGRAFÍA

- Chung M, Kim HK, Abdi S. Update on cannabis and cannabinoids for cancer pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33(6):825-31. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000934.
- Saadeh CE, Rustem DR. Medical Marijuana Use in a Community Cancer Center. *J Oncol Pract*. 2018;14(9):e566-e578. DOI: 10.1200/JOP.18.00057.
- Martell K, Fairchild A, LeGierrier B, Sinha R, Baker S, Liu H, et al. Rates of cannabis use in patients with cancer. *Curr Oncol*. 2018;25(3):219-25. DOI: 10.3747/co.25.3983.
- Braun IM, Wright A, Peteet J, Meyer FL, Yuppa DP, Bolcic-Jankovic D, et al. Medical Oncologists' Beliefs, Practices, and Knowledge Regarding Marijuana Used Therapeutically: A Nationally Representative Survey Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1957-62. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.1221.
- Kleckner AS, Kleckner IR, Kamen CS, Tejani MA, Janelins MC, Morrow GR, et al. Opportunities for cannabis in supportive care in cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919866362. DOI: 10.1177/1758835919866362.
- Nielsen S, Sabioni P, Trigo JM, Ware MA, Betz-Stablein BD, Murnion B, et al. Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(9):1752-65. DOI: 10.1038/npp.2017.51.
- Boehnke KF, Litinas E, Clauw DJ. Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain. *J Pain*. 2016;17(6):739-44. DOI: 10.1016/j.jpain.2016.03.002.
- 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;39(2):167-79. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008.
- The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC: The National Academies Press; 2017.
- Guerrero AV, Quang P, Dekker N, Jordan RC, Schmidt BL. Peripheral cannabinoids attenuate carcinoma-induced nociception in mice. *Neurosci Lett*. 2008;433(2):77-81. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.12.053.
- Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Lederman V, Hilou M, Lencovsky O, Betzalel O, et al. Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. *Eur J Intern Med*. 2018;49:37-43. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.01.023.
- Fallon MT, Albert Lux E, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *Br J Pain*. 2017;11(3):119-33. DOI: 10.1177/2049463717710042.
- Blake A, Wan BA, Malek L, DeAngelis C, Diaz P, Lao N, et al. A selective review of medical cannabis in cancer pain management. *Ann Palliat Med*. 2017;6(Suppl 2):S215-S222. DOI: 10.21037/apm.2017.08.05.
- Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Chevillat A, Citron M, et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3325-45. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.5206.
- Escobar Y, Cajaraville G, Virizuela JA, Álvarez R, Muñoz A, Olariaga O, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting with moderately emetogenic chemotherapy: ADVICE (Actual Data of Vomiting Incidence by Chemotherapy Evaluation) study. *Support Care Cancer*. 2015;23(9):2833-40. DOI: 10.1007/s00520-015-2809-3.
- Barann M, Molderings G, Brüss M, Bönisch H, Urban BW, Göthert M. Direct inhibition by cannabinoids of human 5-HT3A receptors: probable involvement of an allosteric modulatory site. *Br J Pharmacol*. 2002;137(5):589-96. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704829.
- Malik Z, Baik D, Schey R. The role of cannabinoids in regulation of nausea and vomiting, and visceral pain. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(2):429. DOI: 10.1007/s11894-015-0429-1.

18. Lever IJ, Malcangio M. CB₁ receptor antagonist SR141716A increases capsaicin-evoked release of Substance P from the adult mouse spinal cord. *Br J Pharmacol*. 2002;135(1):21-4. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704506.
19. Duran M, Pérez E, Abanades S, Vidal X, Saura C, Majem M, et al. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(5):656-63. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x.
20. Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, Phillips KT, Monte AA. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment—a Systematic Review. *J Med Toxicol*. 2017;13(1):71-87. DOI: 10.1007/s13181-016-0595-z.
21. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(24):2782-97. DOI: 10.1200/JCO.2020.01296.
22. Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol*. 2006;105(1-2):1-25. DOI: 10.1016/j.jep.2006.02.001.
23. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(12):2461-70. DOI: 10.1016/j.pain.2014.09.020.
24. Pascual D, Goicoechea C, Suardiaz M, Martín MI. A cannabinoid agonist, WIN 55,212-2, reduces neuropathic nociception induced by paclitaxel in rats. *Pain*. 2005;118(1-2):23-34. DOI: 10.1016/j.pain.2005.07.008.
25. Rahn EJ, Makriyannis A, Hohmann AG. Activation of cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors suppresses neuropathic nociception evoked by the chemotherapeutic agent vincristine in rats. *Br J Pharmacol*. 2007;152(5):765-77. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707333.
26. Ward SJ, McAllister SD, Kawamura R, Murase R, Neelakantan H, Walker EA. Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT_{1A} receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy. *Br J Pharmacol*. 2014;171(3):636-45. DOI: 10.1111/bph.12439.
27. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(1):166-73. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2013.02.018.
28. Weissengrin B, Mirelman D, Pelles S, Bukstein F, Blumenthal DT, Wolf I, et al. Effect of cannabis on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy among oncology patients: a retrospective analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:1758835921990203. DOI: 10.1177/1758835921990203.
29. Støving RK, Andries A, Brixen K, Flyvbjerg A, Hørder K, Frystyk J. Leptin, ghrelin, and endocannabinoids: potential therapeutic targets in anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*. 2009;43(7):671-9. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.09.007.
30. Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol*. 2002;136(4):550-7. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704767.
31. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):567-73. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.2.567.
32. Turcott JG, Del Rocío Guillen Núñez M, Flores-Estrada D, Oñate-Ocaña LF, Zatarain-Barrón ZL, Barrón F, et al. The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial. *Support Care Cancer*. 2018;26(9):3029-38. DOI: 10.1007/s00520-018-4154-9.
33. Bar-Sela G, Zalman D, Semenisty V, Ballan E. The Effects of Dosage-Controlled Cannabis Capsules on Cancer-Related Cachexia and Anorexia Syndrome in Advanced Cancer Patients: Pilot Study. *Integr Cancer Ther*. 2019;18:1534735419881498. DOI: 10.1177/1534735419881498.
34. Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Dewey WL, Carchman RA. Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Natl Cancer Inst*. 1975;55(3):597-602. DOI: 10.1093/jnci/55.3.597.
35. Foroughi M, Hendson G, Sargent MA, Steinbok P. Spontaneous regression of septum pellucidum/forniceal pilocytic astrocytomas—possible role of Cannabis inhalation. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(4):671-9. DOI: 10.1007/s00381-011-1410-4.
36. Kenyon J, Liu W, Dalgleish A. Report of Objective Clinical Responses of Cancer Patients to Pharmaceutical-grade Synthetic Cannabidiol. *Anticancer Res*. 2018;38(10):5831-5. DOI: 10.21873/anticancer.12924.
37. Likar R, Koestenberger M, Stultschni M, Nahler G. Concomitant Treatment of Malignant Brain Tumours With CBD - A Case Series and Review of the Literature. *Anticancer Res*. 2019;39(10):5797-801. DOI: 10.21873/anticancer.13783.
38. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, et al. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer*. 2006;95(2):197-203. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603236.
39. Twelves C, Sabel M, Checketts D, Miller S, Tayo B, Jove M, et al. A phase 1b randomised, placebo-controlled trial of nabiximols cannabinoid oromucosal spray with temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *Br J Cancer*. 2021;124(8):1379-87. DOI: 10.1038/s41416-021-01259-3.



Cannabinoides en dolor neuropático: luces y sombras

Cannabinoids in neuropathic pain: lights and shadows

A. Serrano Afonso

Facultativo Especialista Adjunto. Coordinador del Grupo de Trabajo de Dolor Neuropático de la Sociedad Española del Dolor. Departamento de Anestesia, Reanimación y Clínica del Dolor. Hospital Universitario de Bellvitge. Universitat de Barcelona-Campus de la Salut, IDIBELL. Barcelona, España

RESUMEN

Objetivos: La inquietud sobre el grupo terapéutico cannabinoide ha ido creciendo en las últimas décadas, tanto a nivel de publicaciones como dentro de los socios de la Sociedad Española del Dolor. El interés sobre los cannabinoides en dolor neuropático (DN) es más reciente, siendo las primeras publicaciones desde el año 2001. El presente manuscrito recoge la información de la ponencia sobre DN y cannabinoides realizada para la Jornada del Grupo de Interés de Cannabinoides.

Material y métodos: Se realizó una revisión narrativa no sistemática. El término de búsqueda fue "cannabis medicinal" Y "dolor neuropático". La base de datos utilizada fue PubMed Central sin límite de fechas, con idioma de búsqueda inglés. Se seleccionaron los artículos más destacados en las categorías: "metanálisis y revisiones sistemáticas", "revisiones de expertos" y "experiencia ajena" (experiencias en otros países, tras su aprobación).

Resultados: Desde el año 2001 se han publicado 54 revisiones sistemáticas sobre cannabinoides y dolor con conclusiones contradictorias. Un análisis de las revisiones mostró una baja calidad de los propios ensayos clínicos y de las revisiones en sí. De 10 revisiones específicas sobre cannabinoides y DN, la mayoría ni definió el objetivo de dolor analizado, ni la vía de administración de los ensayos clínicos analizados, ni el tipo de agente analizado. Solo 1 cumplía criterios de alta calidad AMSTAR-2, mientras que 7 eran de calidad críticamente baja. Un metanálisis sobre la opinión de la impresión de cambio del paciente reveló un *odds ratio* de 2,0, (intervalo de confianza 1,37-2,94). Algunas sociedades científicas han publicado recomendaciones sobre su uso

ABSTRACT

Objectives: The concern about the cannabinoid therapeutic group has been growing in recent decades, both at the level of publications and within the members of the Spanish Pain Society. The interest in cannabinoids in neuropathic pain (NP) is more recent, with the first publications dating back to 2001. This manuscript collects information from the presentation on NP and cannabinoids given for the Cannabinoids Interest Group Conference.

Material and methods: A non-systematic narrative review was carried out. The search term was "medical cannabis" AND "neuropathic pain". The database used was PubMed[®] Central[®] without date limits, with English search language. The most outstanding articles were selected from the categories: "meta-analyses and systematic reviews", "expert reviews" and "experience from others" (experiences in other countries, after approval).

Results: Since 2001, 54 systematic reviews on cannabinoids and pain have been published with contradictory conclusions. An analysis of the reviews showed low quality of the clinical trials and of the reviews themselves. Of 10 specific reviews on cannabinoids and NP, the majority neither defined the objective of pain analyzed, nor the route of administration of the clinical trials analyzed, nor the type of agent analyzed. Only 1 met AMSTAR-2 high quality criteria while 7 were of critically low quality. A meta-analysis on the patient's impression of change opinion revealed an odds ratio of 2.0, (confidence interval 1.37-2.94). Some scientific societies have published recommendations on their use as 2nd or 3rd line therapies, but with considerable precautions and limitations. Contradictory data can also be observed

como terapias de 2.ª o 3.ª línea, pero con considerables precauciones y limitaciones. En la experiencia de otros países también se pueden observar datos contradictorios. En Tailandia el número de efectos secundarios aumentó significativamente, sobre todo con el aceite. En Israel disminuyó un 20 % la intensidad de dolor, y un 43 % de disminución de uso de analgésicos. La dosis equivalente de morfina (DEM) disminuyó un 42 %. La discapacidad mejoró un 19 %, y la calidad de vida otro 25 %. La ansiedad disminuyó un 40 % y la depresión otro 32 %, con una mejora en el catastrofismo del dolor del 17 %. Además, los pacientes reportaron una mejora del 33 % en las alteraciones del sueño, con un aumento de la duración del sueño del 14 %. Sin embargo, en Dinamarca los usuarios de tetrahidrocannabinol (THC) combinado con cannabidiol o THC puro usaron más dosis diaria de cualquier analgésico (incluyendo opioides), pero sí disminuyó el consumo de los medicamentos específicos para DN.

Conclusiones: Las revisiones sistemáticas llegan a conclusiones divergentes sobre la eficacia. Las recomendaciones de las asociaciones científicas difieren para los medicamentos a base de cannabis y el cannabis medicinal. Esto se debe a que existen lagunas de investigación. Los médicos que decidan usar medicamentos a base de cannabis o cannabis medicinal para tratar el DN deben tener en cuenta la limitada evidencia sólida del efecto y las preocupaciones por los daños derivados.

Palabras clave: Revisión, datos en tiempo real, calidad de vida, tratamiento coadyuvante.

in the experience of other countries. In Thailand the number of side effects increased significantly, especially with oil. In Israel, the intensity of pain decreased by 20 %, and the use of analgesics decreased by another 43 %. Morphine Equivalent Dose (DEM) decreased by 42 %. Disability improved by 19 %, and quality of life by another 25 %. Anxiety decreased by 40 % and depression by another 32 %, with an improvement in pain catastrophism of 17 %. In addition, patients reported a 33 % improvement in sleep disturbances, with a 14 % increase in sleep duration. However, in Denmark, users of tetrahydrocannabinol (THC) combined with cannabidiol, or pure THC used more daily doses of any analgesic (including opioids), but the consumption of NP-specific medications did decrease.

Conclusions: Systematic reviews reach divergent conclusions about efficacy. The recommendations of the scientific associations differ for cannabis-based medicines and medical cannabis. This is because there are research gaps. Physicians who decide to use cannabis-based drugs or medical cannabis to treat DN should consider the limited robust evidence of effect and concerns about resulting harms.

Key words: Review, real-time data, quality of life, coadjuvant therapy.

INTRODUCCIÓN

Ya hace más de 10 años que en la *Revista de la Sociedad Española del Dolor (RESED)* se comentó sobre el potencial de los cannabinoides como tratamiento [1]. Esta inquietud no ha desaparecido y, de hecho, hace poco, el Grupo de Trabajo (GT) de Dolor Neuropático (DN) de la SED ya investigó sobre los conocimientos y la aplicabilidad en la práctica clínica entre sus socios [2]. Sin embargo, esta cuestión no es reciente. Una breve búsqueda en PubMed para “cannabinoides” y “dolor” muestra más de 4000 resultados, siendo los primeros de principios de los años 90. La pendiente ha ido creciendo, sin apreciarse un decrecimiento de interés. Pero cannabinoides es un término muy genérico. Este engloba desde cannabis medicinal hasta diferentes fármacos derivados del tetrahidrocannabinol (THC) o del cannabidiol (CBD), o incluso una combinación de ambos. Ahora que la Comisión de Sanidad y Consumo del Congreso de los Diputados ha dado luz verde a legalizar el cannabis medicinal, regulado para aliviar el dolor, es una buena estrategia intentar centrarse en esta sustancia.

Según la Comisión, en un plazo de 6 meses desde su aprobación (27 de junio de 2022) la Agencia Espa-

ñola de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recogerá las recomendaciones para que tengan encaje en la normativa y sean viables. El informe recoge varias recomendaciones, entre las que se encuentra el dolor no oncológico. Y, una vez más, nos encontramos ante un término muy genérico que engloba muchos tipos de dolor. En este caso nos centraremos en dolor neuropático (DN). El interés sobre los cannabinoides en DN es más reciente, siendo las primeras publicaciones desde al año 2001. De hecho, en los últimos años han salido revisiones sistemáticas y metanálisis diversos. En cambio, si centramos la búsqueda solo en “cannabis medicinal” y “dolor neuropático”, se puede apreciar que el interés es aún más reciente; este aparece (y crece) a partir de 2015.

El autor de este artículo fue invitado a la Jornada realizada el 8 de marzo de 2022 por el Grupo de Interés de Cannabinoides de la SED para mejorar el conocimiento de este potencial nuevo tratamiento. Dado el creciente interés generado y la importancia del conocimiento para poder realizar una correcta indicación y prescripción, el autor realizó una búsqueda de los artículos más importantes para la ponencia. El presente manuscrito recoge la información de dicha ponencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo consiste en una revisión narrativa no sistemática. El término de búsqueda fue “cannabis medicinal” Y “dolor neuropático”. La única base de datos utilizada fue PubMed Central. No hubo límite de fechas. El idioma de búsqueda fue el inglés. Se seleccionaron los artículos más destacados en las siguientes categorías: “metanálisis y revisiones sistemáticas”, “revisiones de expertos” (*Key Opinion Leaders* [KOL] en inglés), y “experiencia ajena”, entendiendo por experiencia ajena aquellas publicaciones sobre el cannabis medicinal en otros países, tras su aprobación.

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METANÁLISIS

Como se ha dicho previamente en la introducción, el interés por este tema ha ido en aumento. Tanto es así que desde el año 2001 en adelante se han publicado 54 revisiones sistemáticas sobre cannabinoides y DN. De hecho, recientemente se ha publicado una revisión de revisiones [3], trabajo que desgana completamente cada una de ellas y sus riesgos de sesgo. En esas revisiones hay ensayos clínicos totalmente variados. Entre los analizados podemos encontrar desde ensayos clínicos con cigarrillos de cannabis fumado [4], hasta moléculas de THC puras, administradas por vía sublingual [5], pasando por moléculas sintéticas como el dronabinol [6].

Sin embargo, estas revisiones sistemáticas no solo no son coincidentes, sino que muchas de ellas acaban en resultados contradictorios. Por ejemplo, el trabajo de Meng sobre 11 ensayos clínicos de moléculas sintéticas (dronabinol, nabilona y otros nabiximoles en aerosol), en un total de 1219 pacientes, encontró una diferencia significativa con una disminución de tan solo 0,65 puntos en una escala de 11 puntos de valoración de dolor [7]. Esta mejoría tan solo se reportó tras dos semanas de latencia, por ello le dieron una recomendación débil con evidencia de calidad moderada.

Otro trabajo sobre cannabis o cannabinoides para diferentes tipos de dolor no oncológico analizó 48 ensayos clínicos para DN [8]. De los 48 solo pudieron analizar correctamente 7, con 1100 pacientes en total. De esos 11 ensayos encontró un *Ods Ratio* (OR) de 1,31 (con intervalo de confianza [IC] variando entre 1,02 y 1,69) para una reducción del dolor del 30 %. Pero si analizaba la reducción del dolor del 50 %, el OR era de 1,43 con un IC de 0,97 a 2,11. En este punto hay que recordar que cuando el IC está englobando el número 1, como es el caso, no existe significación. Por otra parte, la reducción del dolor de un 50 % es un requisito de las agencias de evaluación desde 2010 [9-11]. Por lo tanto, para los requisitos actuales de las agencias evaluadoras, el resultado de esta revisión no encontró significación. Este resultado coincide con otra revisión reciente, de 2021 [12], sobre varios tipos de dolor. Cuando analizaron por tipo de dolor, particularmente en DN, solo 4 ensayos clínicos cumplían todos los criterios de valoración, con un total de 835 pacientes. Según estos, la diferencia de riesgo para una reducción del dolor del 30 % era tan solo de 0,03 puntos, con un IC desde -0,07 a 0,12. En las diferencias de riesgo, una valoración negativa va a favor del placebo, mientras que

la positiva va a favor de la intervención. Sucede aquí como en el OR del 50 % valorada por Stockings [8].

De hecho, uno de los principales problemas de todas estas revisiones es la baja calidad de los propios ensayos clínicos y de las revisiones en sí mismas [3,13]. Esto hace que, de manera confusa, proporcionen una amplia gama de conclusiones que van desde evidencia clara de eficacia hasta exactamente lo contrario. Si se desgranar todas estas revisiones sistemáticas se puede observar que solo 10 fueron para DN. De ellas, 1 fue para *cannabis sativa*, otra para moléculas sintéticas [7], otra para cualquier tipo de preparación de cannabis en general. Las 7 restantes fueron para cannabinoides, sin precisar. De esas 10 revisiones, 1 revisó exclusivamente ensayos para la ruta inhalada o vaporizada, 3 indicaron que investigaban cualquier ruta. Pero en 6 casos no se pudo apreciar la ruta investigada, dado que no estaba definida. Y peor aún, si se analizan estos 10 ensayos clínicos por su valoración de la reducción del dolor, únicamente 2 de ellos evaluaron la reducción del dolor del 30 %, o del 50 %. En una de ellas directamente no se definió, en otras 2 se valoraron otros resultados diferentes, y en otras 5 no se pudo encontrar. Debido a todo esto, cuando se analizan los criterios AMSTAR [14] de estas revisiones sistemáticas, únicamente 1 tenía alta calidad. Otro era de calidad media. Y de los otros 8, 1 tenía baja calidad metodológica, siendo los 7 restantes “críticamente” baja.

Así pues, la información que se puede obtener de los ensayos clínicos y de las revisiones sistemáticas no solo es contradictoria y confusa, sino que además la calidad metodológica de estas es baja o críticamente baja. Por lo tanto, podemos concluir que los ensayos clínicos y las revisiones sistemáticas aportan más sombras que luces, por lo menos en lo que respecta al tratamiento del DN.

OPINIONES DE EXPERTOS (KEY OPINION LEADERS)

El siguiente paso, al comprobar que la evidencia científica supuestamente de alta calidad (ensayos clínicos y metanálisis) no lo es tanto, es buscar a los líderes de opinión para valorar qué parecer tienen estos con respecto a la información encontrada anteriormente. En 2018 se publicaron 3 artículos en ese sentido [15-17]. Según la EFIC, por las siglas en inglés de la Federación Europea de Capítulos de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP – *International Association for the Study of Pain*), los cannabinoides estarían en tercera línea de tratamiento para el DN crónico [15]. Además, para su tratamiento recomiendan lo siguiente:

1. Se debe evitar la monoterapia.
2. Se requiere una prueba terapéutica de mínimo 3 meses para evaluar su eficacia y seguridad.
3. Si las moléculas sintéticas orales (dronabinol o nabiximol) no fuesen efectivas, se podría considerar rotar a extracto de cannabis en aceite o inhalado.
4. No prescribir productos con alta concentración de THC (>12,5 %).
5. Una dosificación máxima de 1 inhalación cada 6 h para evitar la intoxicación y el deterioro cognitivo.

6. Utilizar únicamente dispositivos médicos aprobados para su uso en extractos de aceite en vaporizador o inhalación.
7. Y evitar la prescripción fumada.

Las otras dos publicaciones coinciden en sus recomendaciones [16,17] con la EFIC:

1. Recomendación débil y únicamente está recomendado para DN refractario.
2. Previamente se debe realizar una discusión (constatada en historia clínica) con el paciente sobre los beneficios y riesgos de iniciar este tratamiento.
3. El paciente debe tener un dolor persistente no menor a 3 meses, a pesar de terapia optimizada.
4. El tratamiento con cannabinoides debe ser el que complementa a un mínimo de otros dos analgésicos.
5. Dan una recomendación fuerte a los productos farmacéuticos (nabilona o nabiximoles), y opinan que el THC solo, o en combinación con cannabidiol pero alta concentración de THC, no son opciones ideales. Sin embargo, opinan que una combinación de baja concentración de THC con cannabidiol o incluso altas dosis de cannabidiol podrían tener potencial, a pesar de no haber sido valoradas en ensayos clínicos.

Finalmente, hay otro grupo de expertos de opinión cuya voz no suele aparecer frecuentemente publicada. Qué mejor que preguntarle al paciente su opinión al respecto al tratamiento. En este caso, cuando se realiza un metanálisis sobre la opinión de la impresión de cambio (*patient global impresión of change* [PGIC]), el resultado es francamente positivo [8]. El OR para la PGIC sobre 8 ensayos clínicos y 1250 pacientes fue de 2,0, con un IC de 1,37 a 2,94. Es decir, en los ensayos clínicos, los pacientes opinan que mejoran, y bastante. Esta diferencia con la valoración de la mejoría del dolor puede ser por varios motivos. Uno de ellos es que los perfiles de beneficio-seguridad para los cannabinoides pueden ser más altos que para otros medicamentos de uso común para el DN, en gran parte porque contribuyen más a la calidad de vida y tienen un perfil de efectos secundarios más favorable [18]. Cuando se les pregunta a los pacientes que ponderen el valor de preferencia general para las diferentes terapias para el DN, la seguridad sobrepasa holgadamente el beneficio (la mejora del dolor). Los pacientes quieren mejorar el dolor, pero sobre todo no quieren empeorar (de cualquier causa). Pero si estas dos opciones se desglosan, el beneficio está dividido en alivio del dolor y en mejora de calidad de vida, siendo esta última la que más pesa. En cambio, la seguridad queda subdividida en varios ítems que van desde diferentes efectos secundarios hasta la tolerancia o dependencia, sin que exista un predominio claro de ninguno de ellos sobre los otros, ponderando todos de manera aproximada.

Así pues, en este caso, parece que la opinión de expertos sí da algo de luz, pero no mucha. El tratamiento quedaría supeditado a DN resistente y en combinación con otros tratamientos. Además, los pacientes parece que perciben una mejora en la calidad de vida mayor que en la reducción de dolor.

EXPERIENCIA AJENA

El mayor interés por este grupo terapéutico no solo se puede apreciar en el aumento de publicaciones. La situación del cambio legislativo que se dará en España ya ha ocurrido en algunos países previamente. Así pues, se puede aprovechar esa información para intentar adelantarse a situaciones futuras que puedan ocurrir. Para ello, algunos países han publicado resultados de estudios de cohortes prospectivos o incluso de datos en tiempo real [19-21].

En Tailandia se legalizó el uso del cannabis en enero de 2019. Durante los 12 meses previos, el número de pacientes que notificaban efectos adversos por exposición a cannabis permaneció constantemente bajo [19]. Sin embargo, los 3-4 meses previos a su legalización, el número aumentó progresivamente, sobre todo en aquellos por uso de aceites. Y en los 4 meses siguientes a su legalización la pendiente de casos de efectos secundarios por aceite de cannabis aumentó considerablemente. Sin embargo, la exposición a otras vías o productos permaneció en la misma constante que anteriormente. Este faro nos debe alertar que la exposición a aceites, y sus efectos secundarios, aquí en España, debe estar aumentando ya en estos momentos, y que su pendiente también puede incrementarse cuando finalice el proceso legislativo.

En Israel, en un estudio prospectivo con datos en tiempo real, aparecieron datos muy interesantes [20]. La intensidad del dolor disminuyó un 20 %. Un 43 % de los pacientes ya no usaban analgésicos. La dosis equivalente de morfina (DEM) disminuyó significativamente en el 42 % de los pacientes. La discapacidad mejoró un 19 %, y la calidad de vida otro 25 %. La ansiedad disminuyó un 40 % y la depresión otro 32 %, con una mejora en el catastrofismo del dolor del 17 %. Además, los pacientes reportaron una mejora del 33 % en las alteraciones del sueño, con un aumento de la duración del sueño del 14 %. Sin embargo, estos datos tan espectaculares contrastan con los obtenidos en Dinamarca [21]. Allí se realizó otro estudio de cohortes prospectivo reciente, pero los datos que se obtuvieron no solo no fueron tan espectaculares, sino que algunos fueron en la dirección contraria. Por ejemplo, los usuarios de THC combinado con cannabidiol o THC puro usaron una mayor dosis diaria de cualquier analgésico que los controles. Esto incluye también un aumento de dosis de opioides, al contrario de la opinión de varios expertos y los resultados de algunos ensayos clínicos. Sin embargo, sí que disminuyeron el consumo de los medicamentos específicos para DN, tales como los gabapentinoides o antidepresivos; y el uso de los cannabinoides se asoció a un tiempo significativamente menor de días de hospitalización. Probablemente estas diferencias se deben al uso en población en general, sin tener en cuenta posibles factores de predicción positiva o negativa. Por ejemplo, en el estudio de Israel, la presencia de DN predijo tasas más bajas de éxito del tratamiento [20]. En cambio, sí se pudo comprobar que tanto la duración del sueño normal, así como cifras de índice de masa corporal menores o puntuaciones bajas en la escala de depresión, todas ellas previas al consumo de cannabinoides, predecían tasas más altas de éxito del tratamiento.

Así pues, lo que se puede observar de estudios de cohortes poblacionales es que probablemente este

tratamiento no sea beneficioso en todos los grupos de población. En algunos subgrupos las tasas de éxito serán mayores o menores, cosa que todavía debe comprobarse más fehacientemente. De hecho, en una encuesta realizada recientemente a socios de la SED sobre diversos tratamientos para DN, también se preguntó al respecto de los cannabinoides [2]. Interesantemente, un 20 % de los encuestados respondieron que los usaban ocasionalmente, y otro 20 % que no los usaba en la actualidad, pero que anteriormente sí lo había hecho. Y la mayoría de ellos había obtenido la información para su uso de las publicaciones recientes. En estudio Delphi que realizó el GT DN SED se obtuvieron algunas conclusiones que van en esta dirección. Los datos experimentales en laboratorio y en modelos animales muestran que los cannabinoides son una alternativa válida en el tratamiento de las DN. Los cannabinoides tienen recomendaciones de uso débiles y evidencia de calidad moderada. Consiguen pequeñas reducciones del dolor, con periodos de latencia, y deben administrarse en combinación con otros analgésicos. La combinación de concentraciones bajas de THC (<12,5 %) y altas de CBD parece ejercer mejores efectos analgésicos, pero hasta el momento ningún estudio ha evaluado productos farmacológicos basados en dicha combinación. Los mejores efectos analgésicos se logran a través de la vía de administración vaporizada, siendo el efecto pequeño por vía oral. El único tratamiento basado en cannabinoides disponible actualmente en España, ha demostrado beneficios analgésicos para el dolor central asociado a la esclerosis múltiple, la lesión por avulsión del plexo, el DN tras una lesión periférica y la neuropatía diabética. Aun así, no se han caracterizado los efectos secundarios a largo plazo ni el riesgo de adicción, pero los efectos a corto plazo son de leves a moderados, siendo los más graves los cognitivos agudos (particularmente sobre la

memoria en dosis altas). Y no se recomienda su uso en pacientes menores de 25 años, en mujeres embarazadas o en pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias, psicosis o antecedentes de abuso de sustancias. Este tipo de recomendaciones no solo las ha hecho la SED. Otros autores están publicando también algoritmos de aproximación al tratamiento con cannabinoides, para tratar de perfilar a los mejores candidatos posibles [22]. Entre estos, se recomienda en terapia combinada. Sin embargo, en una revisión reciente sobre combinación terapéutica para DN se encontró que agregar THC/CBD a un tratamiento preexistente para DN no mostró ningún beneficio para estos paciente [23]. Esto puede deberse a que, en otra revisión reciente, exclusivamente sobre cannabinoides, se encontró que el nabiximol (una mezcla de THC/cannabidiol) era superior a placebo, pero con un tamaño de efecto pequeño. Este tamaño puede ser insuficiente para crear una diferencia apreciable en una combinación de tratamientos. No obstante, en terapia combinada, junto con otros tipos de agentes (como antiepilépticos) el THC sin cannabidiol podría presentar como un adyuvante potencial.

CONCLUSIONES

Después de esta revisión se pueden sacar una serie de conclusiones que vuelven al título de luces y sombras (Tabla I) [24]:

1. Las revisiones sistemáticas sobre medicamentos a base de cannabis y cannabis medicinal para el DN crónico llegan a conclusiones divergentes sobre la eficacia.
2. Las recomendaciones en los documentos de posición de las asociaciones científicas internacionales y las guías nacionales difieren (de "no reco-

TABLA I
LUCES Y SOMBRAS EN CANNABIS MEDICINAL PARA DN. RESULTADOS

	<i>Luces</i>	<i>Sombras</i>
Revisiones y metanálisis	– OR para PGIC en un metaanálisis de buena calidad 2.0 (IC 1,37-2,94)	– ECCA de baja calidad – Revisiones sistemáticas de baja calidad – Resultados contradictorios
Sociedades científicas	– Recomendación débil – DN refractario – Recomendación fuerte para productos farmacéuticos sintéticos	– No en monoterapia. Complementario a mínimo otros 2 analgésicos – No THC en alta concentración – Prueba terapéutica de 3 meses para comprobar efecto
Experiencia en otros países	– Disminución de DEM, intensidad de dolor, ansiedad y depresión (Israel) – Mejora alteraciones sueño, catastrofismo, calidad de vida (Israel) – Disminución de fármacos para tratar DN (Dinamarca)	– Aumento de efectos secundarios (Tailandia) – Aumento de uso de analgésicos de cualquier tipo, incluyendo opioides (Dinamarca)

Tabla con los principales resultados de los hallazgos según las diferentes secciones. OR: Odds Ratio. PGIC: Patient Global Impresión of Change. IC: intervalo de confianza. ECCA: ensayos clínicos controlados aleatorizados. DN: dolor neuropático. THC: tetrahidrocannabinol. DEM: dosis equivalente de morfina.

mendado” a “opción de tratamiento de tercera línea”) para los medicamentos a base de cannabis y el cannabis medicinal en el tratamiento del DN crónico.

3. Existen lagunas de investigación importantes. Se requiere más investigación para dilucidar los beneficios y los daños del uso terapéutico del cannabis y los cannabinoides para el tratamiento del DN.
4. Los médicos que deciden usar medicamentos a base de cannabis o cannabis medicinal deben tener en cuenta la limitada evidencia sólida del efecto y las preocupaciones por los daños de estos.

AGRADECIMIENTOS

Este texto es un resumen de la ponencia realizada en la Jornada del Grupo de Interés en Cannabinoides para el dolor. Particularmente es de agradecer la labor del Dr. Jesús de Santiago en la coordinación, organización y ejecución de dicho evento, además de la creación de este número especial.

CONFLICTO DE INTERESES Y FINANCIACIÓN

Este trabajo se ha realizado sin financiación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torres LM, Trinidad JM, Calderón E. Potencial terapéutico de los cannabinoides. *Rev Soc Esp Dolor*. 2013;20(3):132-6. DOI: 10.4321/S1134-80462013000300005.
2. Serrano A, Navarro A, Paramés E, Ochoa D, Gálvez R, Pérez C. Hábitos de prescripción para el abordaje del dolor neuropático en España: resultados de la encuesta del grupo de trabajo de dolor neuropático de la Sociedad Española del Dolor. *Rev Soc Esp Dolor*. 2021;28(3):137. DOI: 10.20986/resed.2021.3911/2021.
3. Moore RA, Fisher E, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, Haroutounian S, et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management: an overview of systematic reviews. *Pain*. 2021;162(Suppl 1):S67-S79. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001941.
4. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial of Cannabis Cigarettes in Neuropathic Pain. *J Pain*. 2008;9(6):506-21. DOI: 10.1016/j.jpain.2007.12.010.
5. Weizman L, Dayan L, Brill S, Nahman-Averbuch H, Hender T, Jacob G, et al. Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity. *Neurology*. 2018;91(14):e1285-e1294. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006293.
6. Schimrigk S, Marziniak M, Neubauer C, Kugler EM, Werner G, Abramov-Sommariva D. Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients. *Eur Neurol*. 2017;78(5-6):320-9. DOI: 10.1159/000481089.
7. Meng H, Johnston B, Englesakis M, Moulin DE, Bhatta A. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1638-52. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002110.
8. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 2018;159(10):1932-54. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001293.
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain [Internet]. European Medicines Agency [24 de enero de 2007]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-medicinal-products-intended-treatment-neuropathic-pain_en.pdf
10. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Analgesic Indications: Developing Drug and Biological Products [Internet]. Food and Drug Administration [15 de enero de 2014]. Disponible en: <https://www.fda.gov/oc/ocresources/files/02/02-05-14-Analgesic.pdf>
11. Gewandter JS, McDermott MP, Mbowe O, Edwards RR, Katz NP, Turk DC, et al. Navigating trials of personalized pain treatments: we're going to need a bigger boat. *Pain*. 2019;160(6):1235-9. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001504.
12. Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. *Pain*. 2021;162(Suppl 1):S45-S66. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001929.
13. Eisenberg E, Morlion B, Brill S, Häuser W. Medicinal cannabis for chronic pain: The bermuda triangle of low-quality studies, countless meta-analyses and conflicting recommendations. *Eur J Pain*. 2022;26(6):1183-5. DOI: 10.1002/ejp.1946.
14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008.
15. Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krceviski-Skvarc N, Kress HG, Morlion B, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain*. 2018;22(9):1547-64. DOI: 10.1002/ejp.1297.
16. Allan GM, Ramji J, Perry D, Ton J, Beahm NP, Crisp N, et al. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician Med Fam Can*. 2018;64(2):111-20.
17. Casey S, Vaughan C. Plant-Based Cannabinoids for the Treatment of Chronic Neuropathic Pain. *Medicines*. 2018;5(3):67. DOI: 10.3390/medicines5030067.
18. Nutt DJ, Phillips LD, Barnes MP, Brander B, Curran HV, Fayaz A, et al. A Multicriteria Decision Analysis Comparing Pharmacotherapy for Chronic Neuropathic Pain, Including Cannabinoids and Cannabis-Based Medical Products. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2022;7(4):482-500. DOI: 10.1089/can.2020.0129.
19. Zinboonyahoon N, Srisuma S, Limsawat W, Rice ASC, Suthisang C. Medicinal cannabis in Thailand: 1-year experience after legalization. *Pain*. 2021;162(Suppl 1):S105-S109. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001936.
20. Aviram J, Pud D, Gershoni T, Schiff-Keren B, Ogintz M, Vulfsons S, et al. Medical cannabis treatment for chronic pain: Outcomes and prediction of response. *Eur J Pain*. 2021;25(2):359-74. DOI: 10.1002/ejp.1675.

21. Hjorthøj C, La Cour P, Nordentoft M, Posselt CM. Cannabis-based medicines and medical cannabis for patients with neuropathic pain and other pain disorders: Nationwide register-based pharmacoepidemiologic comparison with propensity score matched controls. *Eur J Pain*. 2022;26(2):480-91. DOI: 10.1002/ejp.1874.
22. Petzke F, Tölle T, Fitzcharles MA, Häuser W. Cannabis-Based Medicines and Medical Cannabis for Chronic Neuropathic Pain. *CNS Drugs*. 2022;36(1):31-44. DOI: 10.1007/s40263-021-00879-w.
23. Serrano Afonso A, Carnaval T, Videla Cés S. Combination Therapy for Neuropathic Pain: A Review of Recent Evidence. *J Clin Med*. 2021;10(16):3533. DOI: 10.3390/jcm10163533.
24. IASP Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia. International Association for the Study of Pain Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia position statement. *Pain*. 2021;162(Suppl 1):S1-S2.



¿Es útil el cannabis medicinal para el tratamiento de la fibromialgia?

Is medical cannabis useful for the treatment of fibromyalgia?

M. Á. Astráin Aguado, E. García Recio, J. de Santiago Moraga y M. Sánchez Nicolás

Grupo de Trabajo de la Sociedad Española del Dolor de Fibromialgia. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española del Dolor de Cannabinoides. Complejo Hospitalario de Cartagena, España

RESUMEN

La fibromialgia es una enfermedad crónica de etiología desconocida hasta la fecha, que asocia una sintomatología muy variada, condicionando severamente la calidad de vida de las personas que la padecen. Clínicamente se caracteriza por presentar dolor musculoesquelético generalizado, cansancio desmesurado para la actividad física realizada, mala higiene del sueño o alteraciones emocionales. Se trata de una patología prevalente, pudiendo llegar a afectar hasta un 2-3 % de la población, en su mayoría mujeres de edad media. El diagnóstico es clínico y habitualmente tardío. Según la literatura, existe una demora de aproximadamente dos años desde el diagnóstico hasta el inicio de un tratamiento adecuado. Durante este tiempo, el consumo de recursos derivados por pruebas innecesarias o pérdida de jornadas laborales la convierte en un problema de salud de primera índole.

Condicionado por esa etiología desconocida, el tratamiento disponible para la fibromialgia no es curativo. Existen diversos tratamientos que han demostrado un efecto beneficioso en la evolución de la enfermedad como una educación del paciente, psicoterapia, ejercicio físico y tratamiento farmacológico. A pesar de su variedad, ninguno de estos tratamientos consigue de manera efectiva una mejoría permanente y duradera, lo que va a dar lugar a una búsqueda constante por parte de estos pacientes de tratamientos alternativos que les aporten nuevos resultados.

En la actualidad, el cannabis medicinal es uno de esos posibles nuevos tratamientos que goza de una ilusión o esperanza como alternativa del tratamien-

ABSTRACT

Fibromyalgia is a chronic disease of unknown etiology that severely conditions the quality of life of people who suffer from it. It is characterized by general musculoskeletal pain, excessive fatigue for the physical activity performed, poor sleep hygiene or emotional disturbances. It is a very prevalent pathology and can affect up to 2-3 % of the population, mostly middle-aged women. Diagnosis is clinical, based on physical examination and usually it is usually carried out late. According to the literature, there is a delay of approximately two years from diagnosis to the initiation of appropriate treatment. During this time, the consumption of resources derived by unnecessary testing or loss of working hours derive from the fibromyalgia makes it a major health problem.

Conditioned by that unknown etiology, the available treatment for fibromyalgia is not curative. There are several treatments that have shown a beneficial effect on the evolution of the disease, such as patient education or psychotherapy, physical exercise and pharmacological treatment. Despite their variety, none of these treatments achieves a permanent and lasting improvement. This will lead to a constant search by these patients for alternative treatments that bring them new results.

Currently, medical cannabis is one of those possible new treatments that has a certain illusion or hope as an alternative to these patients. We will proceed to analyze the current situation of fibromyalgia disease, as well as a systematic review of the evidence existing to date between fibromyalgia and cannabinoids.

to analgésico en estos pacientes. Se va a proceder a analizar la situación actual de la enfermedad de la fibromialgia, así como una revisión sistemática sobre la evidencia existente hasta la fecha, entre la fibromialgia y los cannabinoides.

Palabras clave: Fibromialgia, diagnóstico, tratamiento, cannabinoides.

Key words: Fibromyalgia, diagnosis, treatment, cannabinoids.

¿QUÉ ES LA FIBROMIALGIA?

Se trata de una enfermedad caracterizada por un dolor crónico generalizado del aparato locomotor asociado a otros síntomas como mala higiene del sueño, cansancio desmesurado para la actividad física realizada y alteraciones cognitivas o emocionales (depresión, ansiedad...). Todo ello la convierte en una de las enfermedades que condicionan una peor calidad de vida percibida por las pacientes [1].

El concepto en cuanto a su fisiopatología ha cambiado en los últimos años gracias a los hallazgos realizados que han aportado luz sobre su etiopatogenia, a priori idiopática [2]. El dolor propiamente dicho funciona como un sistema de alarma que advierte al cuerpo de una situación potencialmente dañina, este dolor fisiológico es conocido como dolor nociceptivo. En algunas ocasiones el dolor pierde esta función como señal de alarma, ya sea porque persiste tras la retirada del estímulo o porque es iniciado ante un estímulo inocuo; es entonces cuando hablamos de patología. Si es causado por un daño real al sistema nervioso periférico se define como dolor neuropático y si esta situación dolorosa se debe a una alteración en la sensibilidad del sistema de control central del dolor lo llamamos dolor nociplástico. Este tipo de dolor comprende un conjunto de enfermedades que llamamos síndromes de sensibilización central donde se encuentra la fibromialgia [3].

Se sabe que debe de existir un sustrato genético y emocional que predisponga al desarrollo de una desregulación en ciertos receptores neuronales (dopaminérgicos, opioides, noradrenérgicos, cannabinoides, etc.). Este desequilibrio en el sistema nervioso central da como resultado ciertas alteraciones nociplásticas como disminución de señales inhibitorias cerebrales (propias de los receptores ya mencionados) y aumento de señales excitatorias (dependientes de sustancia P y otros neurotransmisores como glutamato), lo que desencadenará la activación de áreas dolorosas cerebrales a nivel central. Del mismo modo, a nivel periférico se produce una hipersensibilización nerviosa con disminución del umbral de dolor nociceptivo a causa posiblemente de una neuroinflamación prolongada que provoca neuropatía de fibra pequeña.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD EN NUESTRA SOCIEDAD

La fibromialgia es una enfermedad muy prevalente en nuestra sociedad, afectando a un 2-3 % de la población,

sobre todo mujeres de mediana edad [4]. Es la principal causa de lo que se conoce como dolor crónico generalizado, llegando a suponer hasta un 12 % del total de las consultas reumatológicas y representa la tercera afección dolorosa musculoesquelética más común en términos de prevalencia, después del dolor lumbar y la osteoartritis. Se considera que estos datos sufren una infraestimación, ya que los constantes cambios en los criterios diagnósticos y los tratamientos requieren de cierto tiempo para ser asumidos y aplicados correctamente por el ámbito médico [5]. El resultado de esta enfermedad tan prevalente e infradiagnosticada es un gasto sanitario tanto de manera directa por la realización de pruebas complementarias innecesarias, visitas a consultas, etc., como de manera indirecta por la pérdida de jornadas laborales que la convierten en un problema de salud de primer orden [6].

DIAGNOSTICAR LA FIBROMIALGIA: ¿ES POSITIVO PARA EL PACIENTE?

En ocasiones se ha propuesto que realizar el diagnóstico de esta enfermedad crónica no llega a ser rentable para los pacientes que la sufren puesto que hablamos de una enfermedad que no es curable y además su tratamiento no es fácil. Por otro lado, ser diagnosticado de fibromialgia puede suponer una etiqueta social que condicione un sentimiento de culpabilidad, tanto con uno mismo como con el entorno más cercano. En cuanto a este tema la evidencia es clara, recomienda su diagnóstico con una calidad fuerte a favor [7], ya que esto va a suponer no solo un alivio para las pacientes que buscan una explicación a su problema, sino también el inicio de tratamiento que mejore la calidad de vida. Al realizarse el diagnóstico también se va a conseguir evitar tratamientos inadecuados y la posible iatrogenia causada por la realización de pruebas complementarias innecesarias, ya que una característica principal de esta enfermedad es que las pruebas complementarias reumatológicas son normales.

Los criterios diagnósticos han ido cambiando en los últimos 30 años. En el año 1990 la Sociedad Americana de Reumatología promulgaba los primeros criterios [8] que se basaban únicamente en los puntos dolorosos; la misma asociación promulgó actualizaciones de criterios 2010/2011/2016 [9-11], donde ya reconoce la enfermedad como una enfermedad multisintomas, restando importancia a la clínica dolorosa. Finalmente,

los criterios más recientes propuestos han sido publicados en 2018 por un grupo de trabajo de la Sociedad Americana de Dolor [12], donde se subsanaba cierta confusión que generaban los otros criterios y se simplificaba mucho el proceso diagnóstico. El objetivo es hacer un diagnóstico más fácil para la práctica clínica y poder homogeneizar investigaciones sobre la enfermedad. Se vuelve a dar importancia a la definición de puntos dolorosos (escala MSP, requiriendo al menos 6 de 9 puntos) y se simplifican los síntomas acompañantes necesarios que pasan a ser dos: fatiga y/o mala higiene del sueño (ambos deben presentarse con una severidad mínima de moderada o severa). Los expertos que han intervenido en la propuesta de los criterios actuales hacen énfasis en que el diagnóstico de fibromialgia es compatible con cualquier otra enfermedad [7]. El hecho de que una paciente sufra esta enfermedad no significa que cualquier síntoma nuevo que experimente sea causa de la misma, sino que dentro de su diagnóstico se establece la posibilidad de ser concomitante con otras enfermedades. Este concepto debe estar presente en cualquier facultativo, y más aún en aquellos que trabajen con este tipo de pacientes.

CÓMO SE TRATA LA FIBROMIALGIA

El tratamiento para la enfermedad es muy variado, donde se recomienda un inicio temprano del tratamiento no farmacológico de manera individualizada. Cada vez resulta más importante la educación inicial de los pacientes haciéndoles partícipes y, a la vez, responsables activos de su tratamiento, consiguiendo mejoría clínica mediante estrategias de autogestión de la enfermedad [13]. Dentro de estas medidas iniciales conservadoras, el ejercicio físico aeróbico 20 minutos al día durante al menos 3 veces a la semana es la única indicación con recomendación fuerte a su favor [14], así como instaurar medidas higiénico-dietéticas que favorezcan una alimentación saludable y un control del índice de masa corporal [15]. Abordar el aspecto psicológico es imprescindible, donde la terapia cognitivo-conductual ha demostrado ser una herramienta fundamental que llega a disminuir el dolor [16] y tiene como principal característica que una vez aprendidas estas estrategias perduran en el tiempo junto con su efecto beneficioso. Es importante mencionar que en el futuro se deben establecer estrategias de equipos multidisciplinares que consigan un mayor acceso de las pacientes a servicios de salud mental.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico es un elemento importante dentro de la estrategia terapéutica. No existe un tratamiento farmacológico *gold standard* y rara vez se llega a emplear dosis máximas de un mismo fármaco, si no que se prefiere combinaciones de los mismos a menores dosis e inicios progresivos en su ingesta. Se consigue así disminuir los efectos secundarios que tienen todos estos fármacos empleados.

Los fármacos son muy variados y de nuevo se recalca la importancia de individualizar y adaptar el mejor tratamiento en cada paciente, ya que se dispone de

una gran variedad de estudios y fármacos que han demostrado cierto beneficio en la fibromialgia dependiendo de los síntomas predominantes. Una revisión sistemática sobre los antidepresivos determinó que la amitriptilina ha demostrado beneficio como tratamiento de la enfermedad reduciendo el dolor y la fatiga [17], mientras que la duloxetina o el milnaciprám han demostrado una reducción mayor que el placebo del dolor en fibromialgia [18]. Los anticonvulsivos han sido ampliamente estudiados y, aunque los resultados sobre la gabapentina son inciertos [19], la pregabalina sí es un fármaco aceptado por la FDA como tratamiento de la fibromialgia [20]. Los pacientes con fibromialgia tienen el sistema endógeno opioide alterado, por lo que los opioides son fármacos generalmente desaconsejados por perfil riesgo beneficio desfavorable [21]. Mención especial en este apartado hay que hacer con el tramadol, que ha sido el único fármaco de la familia opioide que ha demostrado cierto beneficio quizás por su acción dual, utilizado solo o combinado con paracetamol. Los analgésicos de primer escalón no son efectivos para el tratamiento del dolor nociplástico tipo fibromiálgico, aunque sí pueden ser empleados para otro tipo de dolor concomitante nociceptivo en estos pacientes [22]. Otros fármacos, como la quetiapina, benzodiazepinas o relajantes musculares, han sido estudiados y han demostrado nuevamente cierto beneficio con baja potencia y estudios en general de baja calidad.

LOS CANNABINOIDES EN LA FIBROMIALGIA

Fibromialgia y sistema endocannabinoide

Como ya se ha mencionado, los pacientes con fibromialgia no disponen de tratamiento curativo y, casi siempre, a pesar de un tratamiento completo, continúan presentando síntomas. Esto desencadena una búsqueda constante de alternativas de tratamiento por parte de los pacientes con el fin de encontrar mejoría en su enfermedad.

Los cannabinoides han sido una de esas alternativas que ha gozado en los últimos años de una mayor relevancia, en torno a ellos se ha creado una especie de ilusión o esperanza como alternativa que mejora la clínica de diversas enfermedades y más concretamente en el tratamiento de patología dolorosa.

El sistema endocannabinoide es un complejo sistema compuesto por receptores y neurotransmisores que controla diversos procesos como el apetito, nocicepción, neuroprotección, inflamación, metabolismo de grasas, regulación del estado de ánimo, etc. Los pacientes con FM tienen diversas alteraciones en estos procesos, por lo que se piensa que estas personas sufren una desregulación de esta vía [23]. Parece lógico pensar que si los cannabinoides influyen en estos procesos pueden, por lo tanto, influir en la evolución de la fibromialgia.

Evidencia actual de los cannabinoides en la fibromialgia

El objetivo terapéutico de la fibromialgia va dirigido a mejorar la sintomatología de los pacientes y, por consi-

guiente, la calidad de vida. Por eso, las intervenciones realizadas en relación con los cannabinoides basan sus resultados en la demostración de una disminución de síntomas. Esto hace que los estudios existentes tengan metodologías heterogéneas poco comparables entre sí, y como resultado evidencia de baja potencia estadística y baja validez externa.

En los últimos 4 años, los estudios realizados entre la relación de la fibromialgia y los cannabinoides ha experimentado un gran aumento. Esto es debido al furor desatado hacia estas sustancias como posibles alternativas del tratamiento existente de la enfermedad. En el año 2018, una revisión sistemática entre el dolor crónico y los cannabinoides destacaba en un amplio subapartado que la evidencia existente hasta el momento era limitada, con la existencia únicamente de 7 estudios hasta la fecha [24]. Dos años más tarde, en 2020, una revisión sistemática realizada específicamente entre cannabinoides y fibromialgia determinó que, a pesar de las lagunas existentes, la ingestión oral de cannabinoides puede ayudar al manejo de dolor crónico fibromiálgico, así como la vía inhalatoria puede ser empleada como alivio de dolor fibromiálgico de inicio rápido [25]. Se establece que los fármacos cannabinoides son fármacos seguros y bien tolerados después de comprobar diferentes dosificaciones en estudios. Un concepto importante que se resalta es que el placebo puede ser mala referencia para comparar como grupo control a la hora de estudiar el efecto de los cannabinoides en pacientes con fibromialgia. Finalmente, en el año 2021 se publica desde Brasil el primer, y único hasta la fecha, ensayo clínico aleatorizado sobre el efecto de aceite rico en THC en relación al CBD en 17 mujeres con fibromialgia [26]. Se les realizó un seguimiento de 8 semanas, donde se constató que el grupo de intervención demostró una reducción de síntomas y mejoría en la calidad de vida conforme al grupo control con placebo. La metodología del estudio ha sido cuestionada, ya que partía de un alto contenido en THC, elemento psicoactivo, a la vez que lo comparaba con la ya comentada mala referencia que es el placebo. Diversas publicaciones se hacen como declaraciones de posición de diversas sociedades científicas en favor del cannabinoide medicinal, pero la limitación existente por falta de legislación condiciona la realización de más estudios.

¿Qué nos dice la evidencia disponible?

Con la literatura existente podemos concluir que a día de hoy que no existen estudios fiables que justifiquen la indicación de cannabinoide medicinal como tratamiento para el síndrome fibromiálgico, aunque obviamente hay que ser conscientes de que los cannabinoides son una opción con gran potencial como un futuro tratamiento de la enfermedad. Esto será posible una vez se aborden aspectos como la dosificación y relación entre sus componentes idónea, permitiendo una acertada posología. Del mismo modo, a pesar de los últimos avances, debemos indagar más en la fisiopatología de la fibromialgia para terminar de comprender más aún el posible efecto que ciertos medicamentos, entre ellos los cannabinoides, tengan sobre los pacientes.

También en un futuro, si aumentasen las enfermedades para las que el cannabis medicinal esté indicado, se

conseguirá aumentar la experiencia clínica y así poder estudiar de manera más fiable los potenciales beneficios que tiene este fármaco. Porque, aunque para el síndrome fibromiálgico a día de hoy no exista evidencia que respalde su uso, el cannabinoide medicinal ha demostrado un uso médico beneficioso en ciertas enfermedades [27]. En cuanto a la patología dolorosa, ha demostrado que mejora la calidad de vida de los pacientes y que su uso disminuye la dosis de opiáceos requerida, aunque en este aspecto hay que destacar que no ha demostrado una disminución del dolor de manera directa a largo plazo.

El uso de cannabis no está exento de riesgos, y además un uso crónico de los mismos necesario en enfermedades como la fibromialgia puede suponer una mayor incidencia de complicaciones a largo plazo [28]. Conocemos que el cannabis medicinal empleado para el dolor crónico puede provocar una mayor incidencia de psicosis y esquizofrenia, así como otras alteraciones de menor relevancia como deterioro de la memoria y trastornos cognitivos. Esto no debe suponer un miedo a su uso, sino que justifica que este fármaco requiera prescripción médica y seguimiento clínico. Educar a los pacientes sobre el cannabinoide medicinal es primordial para no cometer errores como los que se produjeron en Canadá tras su legalización en pacientes con fibromialgia [29], donde el producto no era respetado como un fármaco que requiere de una posología y ningún paciente que consumía cannabis a diario era capaz de identificar el contenido del fármaco.

CONCLUSIÓN

La fibromialgia es una enfermedad crónica donde un tratamiento multidisciplinar individualizado es básico para conseguir una mejoría clínica. Se deben realizar más estudios que demuestren los factores implicados en el desarrollo de la enfermedad para así conseguir un tratamiento más eficaz y dirigido. Se ha visto que el sistema endocannabinoide juega un papel fundamental en evolución clínica de la fibromialgia, por lo que recientemente ha sido propuesto como diana terapéutica en el tratamiento de la enfermedad. Recientemente la OMS ha reconocido las propiedades terapéuticas de los cannabinoides por lo que pueden ser un tratamiento con gran potencial en estos pacientes. Desgraciadamente, a día de hoy no existe evidencia científica que justifique el uso de cannabinoide para el síndrome fibromiálgico, pero las autoridades deben promover una legislación que descriminalice el cannabis medicinal y así permitir estudios sobre el tema que aumente los conocimientos de los beneficios y sus riesgos del empleo crónico de este medicamento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perrot S. Fibromyalgia: a misconnection in a multiconnected world? *Eur J Pain*. 2019;23(5):866-73. DOI: 10.1002/ejp.1367.
2. Harris RE, Clauw DJ. How do we know that the pain in fibromyalgia is "real"? *Curr Pain Headache Rep*. 2006;10(6):403-7. DOI: 10.1007/s11916-006-0069-0.

3. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice ASC, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016;157(7):1382-6. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000507.
4. Gracely RH, Grant MA, Giesecke T. Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(4):593-609. DOI: 10.1016/S1521-6942(03)00036-6.
5. Häuser W, Sarzi-Puttini P, Fitzcharles MA. Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 116(1):90-7.
6. Lachaine J, Beauchemin C, Landry PA. Clinical and economic characteristics of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain*. 2010;26(4):284-90. DOI: 10.1097/AJPOb013e3181cf599f.
7. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Recomendaciones revisadas de la EULAR para el manejo de la fibromialgia. *Semergen*. 2017;43(6):472-3. DOI: 10.1016/j.semerg.2016.07.016.
8. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160-72. DOI: 10.1002/art.1780330203.
9. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2011;38(6):1113-22. DOI: 10.3899/jrheum.100594.
10. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600-10. DOI: 10.1002/acr.20140.
11. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319-29. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012.
12. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain*. 2019;20(6):611-28. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.10.008.
13. García-Ríos MC, Navarro-Ledesma S, Tapia-Haro RM, Toledano-Moreno S, Casas-Barragán A, Correa-Rodríguez M, et al. Effectiveness of health education in patients with fibromyalgia: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2019;55(2):301-13. DOI: 10.23736/S1973-9087.19.05524-2.
14. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209724.
15. Pagliai G, Giangrandi I, Dinu M, Sofi F, Colombini B. Nutritional Interventions in the Management of Fibromyalgia Syndrome. *Nutrients*. 2020;12(9):2525. DOI: 10.3390/nu12092525.
16. Bernardy K, Klose P, Welsch P, Häuser W. Efficacy, acceptability and safety of Internet-delivered psychological therapies for fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain*. 2019;23(1):3-14. DOI: 10.1002/ejp.1284.
17. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Uçeyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*. 2012;26(4):297-307. DOI: 10.2165/11598970-000000000-00000.
18. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(9):1347-68. DOI: 10.1517/14656566.2015.1047343.
19. Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD012188.
20. Alciati A, Atzeni F, Masala IF, Cirillo M, Sciortino D, Perna G, Sarzi-Puttini P. Controlled-release pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(8):617-23. DOI: 10.1080/14737175.2018.1508344.
21. Painter JT, Crofford LJ. Chronic opioid use in fibromyalgia syndrome: a clinical review. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(2):72-7. DOI: 10.1097/RHU.0b013e3182863447.
22. Clauw DJ, Hassett AL. The role of centralised pain in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 107(5):79-84.
23. Levine A, Liktov-Busa E, Lipinski AA, Couture S, Balasubramanian S, Aicher SA, et al. Sex differences in the expression of the endocannabinoid system within V1M cortex and PAG of Sprague Dawley rats. *Biol Sex Differ*. 2021;12(1):60. DOI: 10.1186/s13293-021-00402-2.
24. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 2018;159(10):1932-54. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001293.
25. Kurylandchik I, Tiralongo E, Schloss J. Safety and Efficacy of Medicinal Cannabis in the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. *J Altern Complement Med*. 2021;27(3):198-213. DOI: 10.1089/acm.2020.0331.
26. Chaves C, Bittencourt PCT, Pelegrini A. Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Med*. 2020;21(10):2212-8. DOI: 10.1093/pm/pnaa303.
27. 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(24):2456-73. DOI: 10.1001/jama.2015.6358.
28. Hill KP. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. *JAMA*. 2015;313(24):2474-83. DOI: 10.1001/jama.2015.6199.
29. Fitzcharles MA, Rampakakis E, Sampalis JS, Shir Y, Cohen M, Starr M, et al. Use of medical cannabis by patients with fibromyalgia in Canada after cannabis legalisation: a cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39 Suppl 130(3):115-9. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/qcyet7.



Cannabis medicinal en el tratamiento del dolor crónico visceral

Medical cannabis treatment in patients with visceral chronic pain

R. Abalo Delgado¹ y J. de Santiago Moraga²

¹Área de Farmacología y Nutrición y Bromatología. Departamento de Ciencias Básicas de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos (URJC). Alcorcón. Grupo de Investigación de Alto Rendimiento en Fisiopatología y Farmacología del Sistema Digestivo (NeuGut-URJC). Alcorcón. Unidad Asociada I+D+i del Instituto de Química Médica (IQM). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. Grupo de Trabajo de Ciencias Básicas en Dolor y Analgesia de la Sociedad Española del Dolor (SED) Madrid. Grupo de Trabajo de Cannabinoides de la Sociedad Española del Dolor. Madrid, España. ²Departamento de Anestesiología y Unidad del Dolor. Hospital Quironsalud Tenerife. Grupo de Trabajo de Cannabinoides de la Sociedad Española del Dolor. Madrid, España

RESUMEN

El dolor visceral crónico es muy frecuente e incapacitante. El dolor visceral secundario crónico debe distinguirse de los estados de dolor visceral primario crónico, que se consideran enfermedades por derecho propio. El dolor visceral crónico primario es una categoría del dolor de tipo nociplástico, que se caracteriza por una nocicepción alterada sin evidencia clara de daño tisular real o potencial.

El manejo del dolor visceral crónico primario es un desafío, ya sea por falta de eficacia farmacológica o por intolerancia de los efectos secundarios. En este contexto, el tratamiento con cannabinoides puede ser una alternativa útil en estos pacientes.

En esta revisión, tras explicar brevemente los mecanismos fisiopatológicos implicados en el dolor visceral crónico y su relación con el sistema endocannabinoide, revisaremos la evidencia actual sobre la utilización de cannabinoides en el tratamiento del dolor crónico visceral.

Palabras clave: Cannabis medicinal, dolor crónico, dolor visceral, evidencia.

ABSTRACT

Chronic visceral pain is very common and disabling. Chronic secondary visceral pain must be distinguished from chronic primary visceral pain states that are considered diseases in their own right. Primary chronic visceral pain is a category of nociplastic-like pain, characterized by impaired nociception without clear evidence of actual or potential tissue damage. Management of primary chronic visceral pain is challenging, either due to lack of pharmacological efficacy or intolerance to side effects. In this context, treatment with cannabinoids can be a useful alternative in these patients.

In this review, after briefly explaining the pathophysiological mechanisms involved in chronic visceral pain and its relationship with the endocannabinoid system, we will show the current evidence on the use of cannabinoids in the treatment of chronic visceral pain.

Key words: Medical cannabis, chronic pain, visceral pain, evidence.

INTRODUCCIÓN

El dolor crónico visceral es muy prevalente. Este se puede dividir, según su etiología, en orgánico o funcional. El dolor visceral crónico primario, o funcional, es el dolor sin evidencia de anomalía anatómica, inflamatoria, metabólica o neoplásica. El dolor visceral crónico primario es una categoría de dolor de tipo nociplástico [1]. El dolor nociplástico se debe a una nocicepción alterada, sin evidencia clara de daño tisular real o potencial [2].

El manejo de estas afecciones de dolor crónico primario es un desafío, y los medicamentos actuales brindan en su mayoría solo un alivio modesto [3]. El tratamiento con gabapentinoides, antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina debe titularse para evitar efectos adversos intolerables, y debe individualizarse debido a las importantes diferencias interindividuales [3]. Es en este contexto en el que los medicamentos a base de cannabis pueden tener su sitio para el tratamiento del dolor visceral crónico refractario [2].

En esta revisión describiremos primero sucintamente las características básicas del dolor visceral y el papel

del cannabis medicinal en este contexto. En segundo lugar, revisaremos la evidencia sobre la utilización del cannabis medicinal en el tratamiento del dolor crónico visceral.

CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR VISCERAL

El dolor visceral se define como el tipo de dolor que se origina en los órganos internos, dentro de las cavidades abdominal y pélvica, además de la cabeza y la región del cuello [4,5]. El dolor visceral es una causa frecuente de consulta y atención médica, sea por un proceso agudo, como angina de pecho, úlcera de estómago, apendicitis o cólicos biliares o nefríticos, o asociado a trastornos crónicos, sean estos de tipo funcional (sin evidencia clara de base orgánica que pueda explicar el trastorno), inflamatorio o, incluso, canceroso. Además, puede generarse también, directa o indirectamente, por tratamientos médicos, como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia [4].

Como se resume en la Tabla I, el dolor visceral presenta una serie de características anatómicas y funcionales

TABLA I
CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS Y FUNCIONALES DEL DOLOR VISCERAL [4]

<i>Características anatómicas*</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de terminales nerviosas especializadas - Campos receptivos con alto solapamiento - Sistema aferente extrínseco dual (las aferentes sensoriales ascienden junto con las proyecciones neuronales parasimpáticas y simpáticas del SNA) - Dicotomización de fibras, de manera que una única neurona aferente puede inervar dos vísceras - Los somas de las neuronas aferentes de los GRD que inervan las vísceras son más grandes que los de las que inervan estructuras somáticas - Las neuronas aferentes viscerales de los GRD presentan una mayor expresión de CGRP y de canales TRPV1, Na 1.8 y ASIC3 que las somáticas - Las aferencias de primer orden llevan información a varios segmentos espinales - La localización de las terminales aferentes de primer orden en la médula espinal es relativamente discreta (asta dorsal superficial, lámina V y central) - Las aferencias de segundo orden ascienden por la columna dorsal - Organización no somatotópica de las aferentes en la columna dorsal espinal y el tálamo centrolateral (en contraste con las vías espinotalámicas laterales) - Pobre representación en la corteza sensorial S1 - Extensa divergencia en el SNC
<i>Características funcionales</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Número relativamente pequeño de estímulos que ocasionan respuestas de dolor visceral: distensión, inflamación, isquemia - Hiperalgnesia e hipersensibilidad cruzada (viscerovisceral) - Respuestas visceromotoras y dolor referido a estructuras somáticas dentro del mismo segmento metamérico - Respuestas más intensas a los estímulos nociceptivos que las respuestas de dolor somático, tanto emocionales (afectivas: ansiedad, depresión) como del SNA (palidez, sudoración profusa, náuseas, alteraciones GI, cambios en la temperatura corporal, en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca y respiratoria)

*Ver Figuras 1 y 2 para completar información.

ASIC3: canal iónico sensible a ácido, tipo 3. CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina. GI: gastrointestinal. GRD: ganglios de las raíces dorsales. Na: canales de sodio. SNA: sistema nervioso autónomo. SNC: sistema nervioso central. TRPV1, receptor vanilloide de tipo 1.

diferenciales que conviene recordar para establecer un manejo adecuado [4]. Esencialmente, el dolor visceral es difícil de localizar de manera precisa, se acompaña frecuentemente de dolor referido a estructuras somáticas, produce respuestas motoras inespecíficas (regionales o de todo el organismo), así como respuestas autonómicas y afectivas intensas, por lo que se puede acompañar de ansiedad y depresión, o verse reforzado (o incluso provocado) por la presencia de estas condiciones psicológicas adversas. De hecho, aunque algunos tipos de dolor funcional podrían ser la “secuela” de una infección o inflamación previa en la víscera (habrían sido “orgánicos” en origen); otros parecen derivar de factores como el estrés [6], que parece producir una modulación epigenética de la nocicepción visceral [7].

En lo que se refiere al sistema nervioso autónomo (SNA) (Figura 1) conviene recordar que el sistema nervioso simpático (SNS) moviliza al organismo para responder a situaciones de “lucha o huida” y se activa, por ejemplo, cuando se produce estrés ortostático, cambios de temperatura, hipoglucemia, hemorragias, ejercicio físico o determinadas emociones. En cambio, el sistema nervioso parasimpático (SNPS) es el que está activado en condiciones de reposo, favoreciendo la digestión, la diuresis y la defecación. Una tercera división del SNA es el sistema nervioso entérico (SNE), que reside en la pared del tracto gastrointestinal y controla la digestión. Las funciones del SNA están bajo la influencia de diversos centros encefálicos (Tabla II) [8]. En líneas generales, se puede decir que la activación

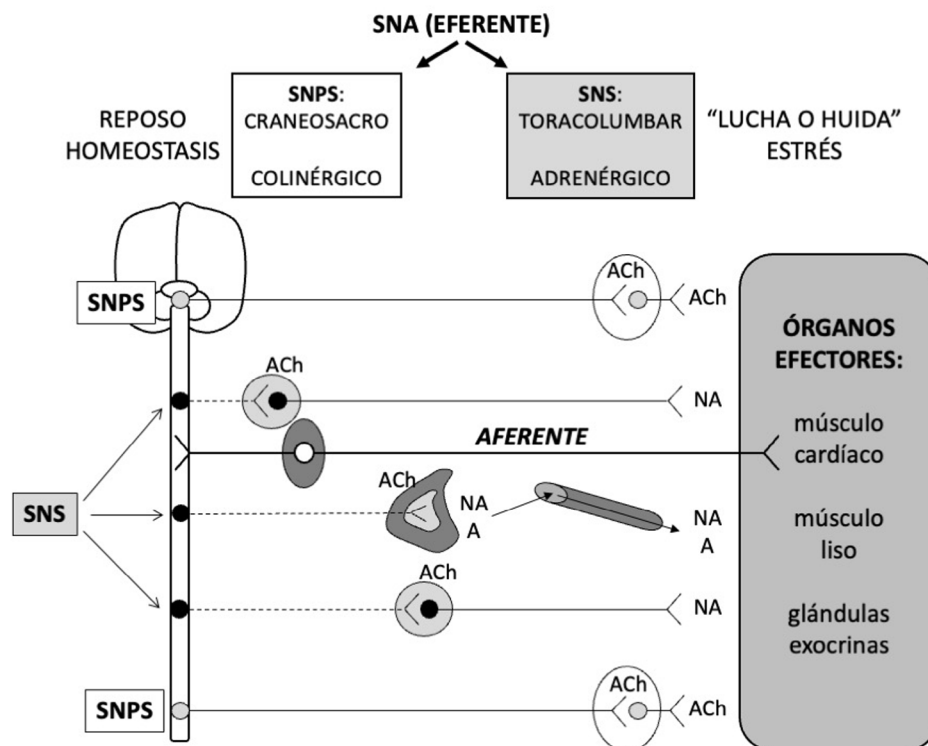


Fig. 1. Representación anatómica del sistema nervioso autónomo (SNA). Las vías eferentes del SNA están formadas por dos neuronas, una que parte del sistema nervioso central (SNC) y hace sinapsis en un ganglio intermedio, y otra que parte de dicho ganglio y llega hasta el órgano efector. Se diferencian en: su origen anatómico en el SNC, localización del ganglio intermedio en el que hace sinapsis la neurona preganglionar (y, por tanto, longitud de ambas neuronas), y el neurotransmisor que liberan en la sinapsis con el órgano efector. El sistema nervioso parasimpático (SNPS) es también conocido como craneosacro (la neurona preganglionar, muy larga, parte de los núcleos III, VII, IX y X del encéfalo y segmentos S2-S4 de la médula espinal), o colinérgico (libera acetilcolina, ACh) y sus ganglios se sitúan muy cerca del órgano efector, incluso en su pared. El sistema nervioso simpático (SNS) se conoce también como toracolumbar (la neurona preganglionar, mucho más corta que la del SNPS, parte de los segmentos T1-L2 de la médula espinal) o adrenérgico (libera noradrenalina, NA, salvo en las glándulas sudoríparas, en que libera ACh); los ganglios del SNS están relativamente cerca de la médula espinal (ganglios prevertebrales y/o paravertebrales o cadena simpática); la médula adrenal (glándula endocrina que funciona como un ganglio modificado del SNS), que, además de NA, también libera adrenalina (A) a la sangre, también forma parte del SNS. Las vías aferentes del SNA recogen la información desde el órgano efector y la envían al SNC, acompañando a las vías eferentes; están formadas por una sola neurona, y su soma está situado en un ganglio relativamente cercano a la estructura del SNC correspondiente (Figura 2). El SNPS está encargado de mantener la homeostasis de las vísceras y su actividad predomina en situaciones de reposo. El SNS, en cambio, se activa en situaciones de “lucha o huida” (estrés, en sentido amplio del término).

TABLA II
CONTROL CENTRAL DE LAS FUNCIONES DEL SNA (8)

Localización	Núcleo o área del SNC	Control sobre el SNA
Cerebro anterior	Ínsula	Recibe e integra sensaciones desde las vísceras, incluyendo las de dolor, y temperatura; envía la información a la corteza cingular anterior
	Corteza cingular anterior	Procesamiento emocional y cognitivo de las señales recibidas desde la ínsula
	Corteza cingular media	Está implicada en la localización del esfuerzo para controlar el comportamiento
	Amígdala	Proporciona un valor afectivo o emocional a la información sensorial recibida desde las cortezas insular y cingular anterior y media
	Hipotálamo	Inicia patrones de actividad del SNA: respuestas endocrinas y de excitación frente a los estresores internos o externos
Cerebro medio	Sustancia gris periacueductal	Coordina y regula las respuestas autonómicas, somatomotoras y de dolor frente al estrés
Puente de Varolio dorsolateral	Núcleo parabraquial	Controla los reflejos cardiovasculares, respiratorios y gastrointestinales

SNA: sistema nervioso autónomo. SNC: sistema nervioso central.

simpática induce, facilita o potencia el dolor crónico, mientras que el SNPS parece tener efectos inhibidores del dolor y antiinflamatorios [8,9]. La relación, bidireccional, del SNE con el sistema nervioso central (SNC) es lo que se conoce como eje intestino-cerebro, y los trastornos funcionales digestivos, en los que el dolor visceral es un síntoma cardinal, se consideran trastornos de este eje [10].

El dolor visceral ocasionado en una víscera concreta puede sensibilizar otras estructuras viscerales y también las somáticas, del mismo segmento metamérico. En grandes líneas, se puede producir una hipersensibilización visceral por sensibilización de las aferentes sensoriales primarias que inervan las vísceras, por hiperexcitabilidad de las neuronas ascendentes espinales (sensibilización central), que reciben la información sensorial de las aferentes viscerales y la transmiten a centros superiores, o por la desregulación de las vías descendentes que modulan la transmisión nociceptiva espinal [4,8].

Todas estas características se pueden observar también en animales de experimentación, en los que se realiza la evaluación preclínica de nuevas estrategias de tratamiento [4,11,12]. Los estudios preclínicos han empleado diferentes métodos para evaluar nuevas estrategias para paliar el dolor visceral (Tabla III). El primero es un método que produce un dolor visceral agudo inespecífico, y se emplea para una identificación rápida de nuevos fármacos con capacidad analgésica. Se trata del test del ácido acético o test de las contorsiones (en inglés, *writhing test*), en el que la inyección intraperitoneal de ácido acético diluido (aunque también se pueden usar otros agentes) ocasiona una irritación aguda de la cavidad peritoneal que, debido a la consiguiente liberación de prostaglandinas y de citoquinas proinflamatorias, se traduce en un comportamiento alterado (hiperextensión del abdomen y de las patas

traseras) del animal (generalmente ratón), fácilmente cuantificable.

Los demás métodos tratan de simular tipos de dolor visceral específicos, generalmente, mediante la estimulación directa de la víscera de interés, como los diferentes órganos gastrointestinales, genitourinarios, el páncreas o el corazón. Los estímulos que se emplean en este caso son muy variados (isquemia, estimulación química irritativa o inflamatoria, distensión mecánica de órganos huecos, infección o parasitosis, estrés...) y se pueden aplicar de manera única o combinada (Tabla III). Mención aparte merecen los modelos de endometriosis [12], en los que se implanta tejido uterino en la cavidad abdominal/pélvica o en otras localizaciones (músculo gastrocnemio, por ejemplo), y de calculosis, en el que se instila cemento dental en el uréter y se deja que fragüe en él para ocasionar piedras artificiales y mimetizar dolores cólicos que, a veces, se combinan en el mismo animal con endometriosis experimental [26]. En todos estos modelos de dolor "específico", se pueden valorar muchos tipos de respuestas distintas [4,11,12]: cambios en el comportamiento del animal (espontáneo o en respuesta a estímulos específicos), reactividad muscular, cambios en la función cardiovascular, en la temperatura o en la frecuencia respiratoria, modificaciones en la actividad electrofisiológica de las neuronas periféricas o centrales implicadas en la transmisión del dolor, activación de regiones cerebrales específicas mediante técnicas inmunohistoquímicas (c-fos) o imagen biomédica (micro-PET), etc. Por supuesto, además de estos estudios funcionales, en los que se pueden aplicar fármacos para determinar los mecanismos implicados en las distintas respuestas de dolor, se pueden obtener muestras de plasma/suero y tisulares para su análisis mediante técnicas de anatomía patológica, inmunohistoquímica, bioquímica y biomolecular, que ayuden a dilucidar dichos mecanismos.

TABLA III
PRINCIPALES MODELOS PRECLÍNICOS DE DOLOR VISCERAL [4,11]

<i>Nombre del test o modelo (ejemplos)</i>	<i>Órgano implicado</i>	<i>Estímulo empleado</i>	<i>Parámetro que se registra (in vivo)</i>	<i>Observaciones</i>
Test de las contorsiones (<i>writhing test</i>) [13-16]	Cavidad peritoneal*	Ácido acético diluido (0,6 %), ip	Número de contorsiones (hiperextensiones de abdomen y patas traseras), durante 20 min tras el estímulo	Uso para identificación rápida ("screening") de fármacos analgésicos. Generalmente, en ratón Pueden emplearse otros agentes irritantes (p-fenilquinona)
Pancreatitis [17,18]	Páncreas	Ceruleína TNBS Exposición crónica a dieta hipergrasa + alcohol	Dolor somático referido (por ejemplo, test de los filamentos de Von Frey aplicado sobre el abdomen rasurado)	La ceruleína se administra por vía ip en el cuadrante inferior derecho del abdomen (por ejemplo, 10 dosis de 0,05 mg/kg, 1/hora) para producir pancreatitis aguda El TNBS se emplea para producir pancreatitis crónica, tras su inyección intraductal La pancreatitis crónica se puede producir también en animales expuestos crónicamente a una dieta hipergrasa y alcohol
Distensión mecánica [19-21]	Órganos huecos: – GI: estómago, intestino delgado, colorrecto – GU: vejiga urinaria, útero, vagina	Aumentos de presión/volumen de la cavidad mediante un balón que se infla con aire o con agua mediante un esfigmomanómetro, un baróstato, etc.	Cambios en el comportamiento: contracciones abdominales Cambios en la reactividad muscular: electromiografía Cambios en los parámetros del SNA: función cardiovascular, temperatura, frecuencia respiratoria... Actividad neuronal: electrofisiología, imagen biomédica...	El protocolo de estimulación puede ser tónico (sostenido durante un intervalo prolongado hasta el siguiente estímulo) o fásico (breve, con descansos prolongados entre estímulos) Se pueden usar estímulos no nocivos o nocivos, de modo que, ante una hipersensibilización, se observarán alodinia o hiperalgesia, respectivamente Se puede repetir el protocolo de estimulación en diferentes momentos para detectar sensibilización mecánica o realizarlo en un órgano previamente sensibilizado mediante irritación química, inflamación, infección o estrés
Irritación química, inflamación [20,22]		Ácido acético más o menos diluido, aceite de ricino (<i>croton oil</i>), aceite de mostaza, DNBS, TNBS, DSS		Estos estímulos habitualmente se emplean para sensibilizar el órgano antes de evaluar su respuesta a la estimulación mecánica La instilación intracolónica de ácido acético al 0,4 % y al 4 % se usan para simular SII o EII, respectivamente DNBS y TNBS se emplean en instilación intracolónica (mediante una sonda rectal o directamente en el colon proximal, tras cirugía) para simular enfermedad de Crohn El DSS administrado en el agua de bebida se emplea para simular colitis ulcerosa

(Continúa en la página siguiente)

TABLA III (CONT.)
PRINCIPALES MODELOS PRECLÍNICOS DE DOLOR VISCERAL [4,11]

Nombre del test o modelo (ejemplos)	Órgano implicado	Estímulo empleado	Parámetro que se registra (in vivo)	Observaciones
Infección [23]	GI	Bacterias (<i>E. coli...</i>), virus, parásitos (<i>Trichinella spiralis</i> , <i>Giardia...</i>)		El agente infeccioso se inocula en el órgano de interés para el estudio (en el tracto GI, habitualmente mediante una sonda intragástrica o intracolónica) Estos estímulos se emplean habitualmente para sensibilizar el órgano antes de evaluar su respuesta a la estimulación mecánica
Estrés [24,25]	GI	Estresores de muy diversos tipos, tanto físicos como "psicológicos": aislamiento, cambio de ciclo de luz, estímulos eléctricos dolorosos en las patas, poco serrín en la jaula o dejarlo empapado o impregnado con el olor de un predador, natación forzada, exposición a un entorno inescapable cubierto de agua, frío y restricción de movimiento, retirada de comida o de bebida, situar la jaula con determinada inclinación...		Se pueden aplicar paradigmas de estrés agudo o repetido, en cuyo caso puede ser homotípico (se repite un solo estresor) o heterotípico (se aplican diferentes estresores en orden impredecible, uno al día o a la semana) Se pueden aplicar en individuos adultos o durante la etapa neonatal (a las crías) o prenatal (a las madres gestantes) El nivel de estrés se valora mediante cambios en el comportamiento (congelación, tigmotaxia...), en las defecaciones (aumenta el número de bolos fecales y su grado de hidratación, hasta generar diarrea) o en los niveles de corticosterona en plasma o heces Un estresor frecuentemente aplicado durante la lactancia (estrés neonatal) para mimetizar en la descendencia adulta los signos de SII, es la separación materna, que puede ser de 2 h/día a lo largo de varios días o de 24 h un solo día

*El dolor generado en el test de las contorsiones es relativamente inespecífico y agudo, y, aunque muchos autores lo consideran dolor visceral, se suele emplear en la búsqueda de nuevos analgésicos, independientemente de su uso final (dolor somático o visceral).

DNBS: ácido dinitrobenzeno sulfónico. DSS: sulfato de dextrano sódico. EI: enfermedad inflamatoria intestinal. GI: gastrointestinal. GU: Genitourinario. Ip: intraperitoneal. SII: síndrome de intestino irritable. SNA: sistema nervioso autónomo. TNBS: ácido trinitrobenzeno sulfónico.

Idealmente, en estos modelos, las nuevas estrategias de tratamiento deberían ser eficaces para aliviar y/o prevenir las respuestas de dolor, y seguras (sin efectos adversos), del mismo modo que se espera lo sean, si progresan hacia estudios clínicos, en el humano. Además, sea cual sea la viscera en la que se origina el dolor, es importante tener en cuenta que cualquier estrategia de tratamiento del dolor visceral debería ser capaz de preservar la función de la viscera (o, idealmente, normalizarla, en caso de que el proceso patológico causante del dolor la hubiera afectado). Esto no es siempre posible, debido a los efectos colaterales que cualquier estrategia terapéutica puede ocasionar. De

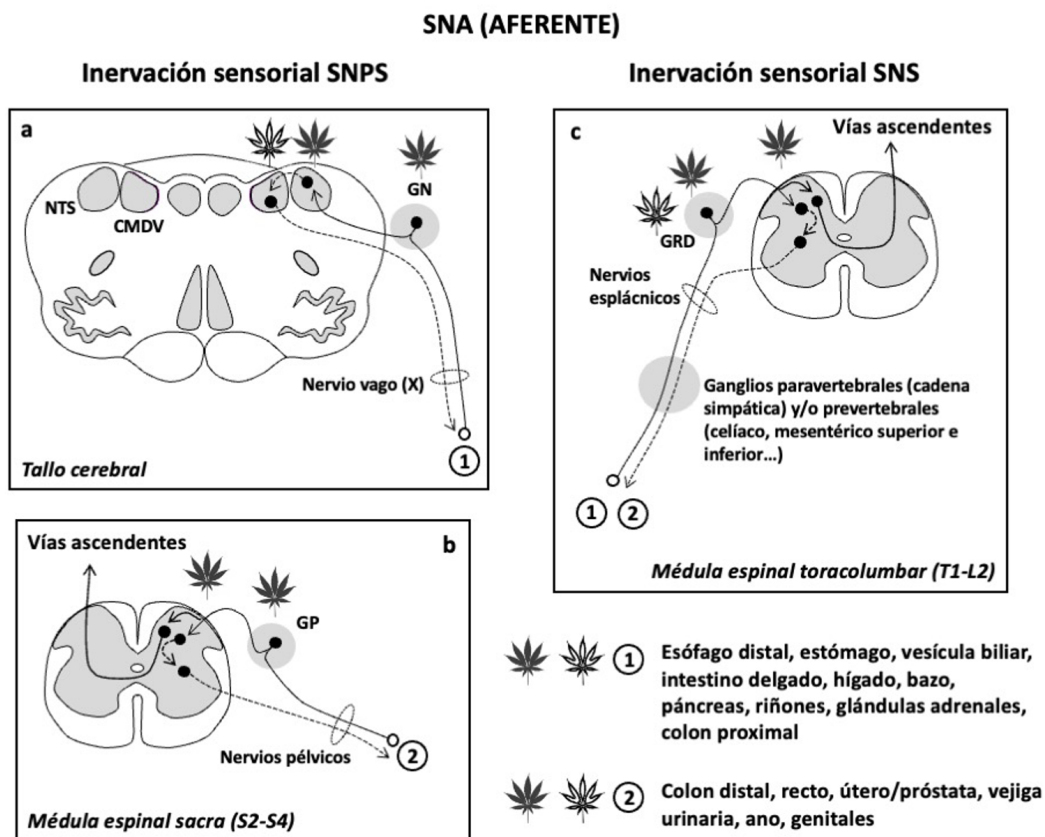
hecho, el uso de fármacos analgésicos típicos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o los opioides, deriva frecuentemente en la aparición de alteraciones en la función y/o la integridad de algunas vísceras, como los órganos del tracto gastrointestinal, lo cual limita su utilidad clínica y justifica y alienta la búsqueda de alternativas, entre ellas, los cannabinoides y el cannabis medicinal. En todo caso, dado el importante impacto del dolor visceral en la calidad de vida de los pacientes, incluso si sirven "únicamente" para aumentar la eficacia y seguridad de estos fármacos tradicionales, por su uso en combinación, la investigación en estas nuevas alternativas ya merece la pena.

CANNABINOIDES Y DOLOR VISCERAL

Una premisa previa importante para entender los estudios funcionales preclínicos y clínicos es el marco anatómico. La distribución de los componentes (receptores, ligandos, enzimas de síntesis y metabólicas...) del sistema cannabinoide endógeno (SCE) en los órganos viscerales y en las vías implicadas en la transmisión del dolor visceral fue descrita ya tempranamente mediante ensayos de unión a receptor, autorradiografía, inmu-

nocitoquímica e hibridación *in situ* [4,27]. Además de los componentes del SCE "canónico", el endocannabinoide o SCE "expandido" incluye otros receptores y ligandos relacionados, cuya expresión también se ha descrito en distintas vísceras (como el tracto gastrointestinal [28]).

En general, la activación de los receptores CB1 y CB2 (representados en la Figura 2 a lo largo de las vías de dolor visceral [4,29]) produce efectos antinociceptivos en distintos modelos preclínicos de dolor



CMDV: complejo motor dorsal del vago. NTS: núcleo del tracto solitario.

Fig. 2. Representación de las vías de dolor visceral y situación de los receptores cannabinoide CB1 y CB2 en las distintas estructuras nerviosas y viscerales implicadas. Las vías del dolor visceral forman parte de las aferencias sensoriales del sistema nervioso autónomo (SNA). Como corresponde a su paralelo eferente, las aferentes del sistema nervioso parasimpático (SNPS) se subdividen anatómicamente en dos partes, en función de las vísceras que inervan (señaladas en la imagen como 1 y 2), y llevan la información al sistema nervioso central (SNC) a través de: a) los nervios craneales (en la imagen está representado el nervio vago, X; las aferentes sensoriales vageles tienen su soma en el ganglio nodoso [GN] y llevan la información a núcleos del tallo cerebral); b) los nervios pélvicos (las aferentes sensoriales pélvicas tienen su soma en los ganglios pélvicos, GP, y llevan la información al asta dorsal de la médula espinal sacra). En condiciones normales, las aferentes del SNPS llevan información fisiológica, y solo contribuyen a la sensación dolorosa ante estímulos muy intensos o cuando las vísceras están hipersensibilizadas. En c se representan las vías aferentes del SNS, que llevan la información sensorial, a través de los nervios espláncnicos, hasta el asta dorsal de la médula espinal toracolumbar. Las aferentes del SNS tienen su soma en los ganglios de las raíces dorsales (GRD) de la médula espinal y pueden transmitir información dolorosa visceral de cualquier intensidad. La información sensorial que llega a cualquier segmento de la médula espinal (toracolumbar o sacro) se transmite hasta el encéfalo a través de las vías ascendentes del dolor. Las hojas de cannabis representan los receptores CB1 (negra) y CB2 (blanca), en el tracto gastrointestinal; aunque en condiciones basales, los niveles de expresión de los receptores CB2 pueden ser bajos o muy bajos en el tracto gastrointestinal, pueden aumentar mucho en condiciones de inflamación o de estrés y facilitar un efecto antinociceptivo de este receptor, por ejemplo, en los GRD.

visceral (ver ejemplos en la Tabla III). Por otra parte, el receptor TRPV1 está implicado en la sensibilización mecánica e inflamatoria de vísceras huecas, como el colon [19,22,23]. Sin embargo, la participación de otros componentes del endocannabidioma en el desarrollo y/o transmisión del dolor visceral no está tan claramente establecida.

Factores como el sexo [30], la edad [31,32], o la carga genética (polimorfismos genéticos [33,34]) pueden tener una influencia importante en la distribución y la actividad de los componentes del endocannabinoide en los individuos, pero esta no se ha estudiado en profundidad, ni en animales ni en humanos, especialmente en lo que se refiere al dolor visceral. Además, el endocannabinoide es muy dinámico, y la expresión de sus componentes en los distintos órganos se modifica en respuesta a distintas circunstancias. La inflamación es una de las causas que más alteran esta expresión [27,29,35], pero también lo hace el estrés [24,36] o las variaciones en la microbiota intestinal [37]. Por ejemplo, la expresión del receptor CB2 y la liberación de endocannabinoides aumentan mucho en el intestino inflamado, y se ha propuesto que este receptor es clave en los mecanismos de “freno” y reparación del proceso inflamatorio, así como el alivio de sus síntomas, incluyendo el dolor visceral, dado que también se expresa en las vías del dolor [29] (Figura 2). En definitiva, los cambios fisiopatológicos en la expresión de los componentes del endocannabinoide deben tenerse en cuenta a la hora de desarrollar cualquier nueva estrategia de tratamiento, de acuerdo con los principios de la medicina personalizada.

EVIDENCIA CLÍNICA

Material y métodos

Hemos realizado una búsqueda desde enero de 2017 a agosto de 2022 en Pubmed, Ovid y Google Scholar, utilizando las palabras clave “chronic pain”, “visceral pain”, “chronic pelvic pain”, “irritable bowel syndrome”, “endometriosis”, “inflammatory bowel disease”, junto con las palabras clave “cannabis”, “medical cannabis” y “cannabis-based medicines”.

Resultados

En general ha habido un extenso estudio preclínico de los efectos de los cannabinoides sobre el dolor crónico visceral (se mencionan algunos ejemplos en la Tabla III), pero el estudio clínico sigue siendo limitado. Hay muchos informes de estudios observacionales, informes anecdóticos e incluso revisiones sistemáticas, pero muy pocos ensayos clínicos aleatorizados.

El dolor visceral crónico se clasifica según su etiopatogenia en dolor crónico visceral primario o funcional y en secundario u orgánico (Tabla IV) [38]. El dolor crónico visceral secundario se clasifica según el mecanismo etiopatogénico en: 1) inflamación persistente; 2) mecanismo vascular; y 3) factores mecánicos; y se subdivide según la región anatómica afectada en 4 áreas: cabeza o región del cuello, región torácica, región abdominal y región pélvica [5]. Entre las causas más frecuentes

TABLA IV
CLASIFICACIÓN DEL DOLOR VISCERAL CRÓNICO PRIMARIO O FUNCIONAL [38]

Síndrome del colon irritable
Síndrome de dolor pélvico crónico primario
Síndrome de dolor torácico crónico primario
Síndrome de dolor epigástrico crónico primario
Síndrome de dolor abdominal crónico primario
Síndrome de dolor vesical crónico primario
Dolor intestinal crónico
Dolor pélvico crónico en mujeres y hombres

de dolor visceral crónico secundario que suelen recibir tratamiento con cannabinoides se encuentran, entre otras, la endometriosis, la cistitis intersticial, la enfermedad inflamatoria intestinal y la patología oncológica abdominal. El dolor visceral crónico secundario de origen oncológico será tratado en esta monografía en el artículo titulado “Cannabis medicinal y dolor oncológico”.

Dolor visceral crónico primario

Síndrome del colon irritable

El síndrome del colon irritable (SCI) es un trastorno gastrointestinal funcional que se caracteriza por dolor, distensión abdominal y anomalías en el hábito intestinal. Su prevalencia mundial es de alrededor del 10 %, siendo uno de los trastornos gastrointestinales más comunes. Su fisiopatología es diversa y variable, e incluye alteraciones en las interacciones intestino-SNC (es un trastorno del eje intestino-cerebro [10]), como se ha mencionado más arriba), alteración de la motilidad y de la secreción, hipersensibilidad visceral, aumento de la permeabilidad intestinal, activación inmunitaria y cambios en la microbiota intestinal. Estos síntomas, sus comorbilidades (alrededor del 80 % de los pacientes desarrollan patología psiquiátrica), sumado a que los tratamientos disponibles a menudo son insatisfactorios, producen un gran deterioro en la calidad de vida de estos pacientes [39].

La investigación preclínica, junto con estudios observacionales, sugiere que el sistema endocannabinoide podría ofrecer dianas de tratamiento. En un estudio se utilizó el cannabidiol (CBD) para evaluar el efecto sobre el dolor abdominal y el bienestar en un ensayo clínico aleatorizado en 32 mujeres con SCI [40]. No se encontraron diferencias estadísticas entre el CBD y el placebo a nivel de grupo, aunque las respuestas individuales fueron muy variables. En vista de la gran variación en los síntomas del SCI y también de la variación de las respuestas individuales, los autores sugieren cambios en la metodología (diseño más personalizado).

En otro estudio se evaluó el impacto del consumo de cannabis en la duración de la estancia hospitalaria y la utilización de recursos en pacientes con SCI. Para ello, se utilizó una base de datos de pacientes hospitalizados a nivel nacional (Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatient Sample database),

de 2010 a 2014 para todos los pacientes, con un diagnóstico de alta de SCI [41]. Los consumidores de cannabis ($n = 246$) frente a los no consumidores ($n = 9147$) tenían menos probabilidades de someterse a lo siguiente: endoscopia digestiva alta (17,9 % frente a 26,1 %; adjusted odds ratio [aOR]: 0,51 [0,36-0,73]; $p < 0,001$) y endoscopia digestiva baja (21,1 % vs. 28,7 %; aOR: 0,54 [0,39-0,75]; $p < 0,001$). La estancia hospitalaria fue más corta para los consumidores de cannabis (2,8 días frente a 3,6 días; $p = 0,004$) y los costes hospitalarios totales fueron menores (20 388 USD frente a 23 624 USD). Se concluyó que la utilización de cannabis medicinal pudo disminuir la utilización de la atención médica hospitalaria en pacientes con SCI.

Por lo tanto, los datos existentes hasta la fecha son mínimos para poder realizar cualquier recomendación en relación con la utilización de medicamentos a base de cannabis para el tratamiento del dolor asociado con el SCI.

Dolor pélvico crónico primario en mujeres y hombres

El dolor pélvico crónico primario es muy prevalente, afectando hasta al 15 % de las mujeres. El útero presenta gran cantidad de receptores de cannabinoides, sin embargo, no existen ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de cannabinoides para el tratamiento del dolor pélvico crónico en mujeres. En un estudio observacional en 113 mujeres con dolor pélvico, perineal, dispareunia y endometriosis, 26 pacientes (23 %) utilizaron cannabis medicinal al menos una vez a la semana [42]. La mayoría de las usuarias informaron una mejoría de los síntomas, incluido dolor, espasmos musculares, ansiedad, depresión, trastornos del sueño, libido e irritabilidad, aunque el 84 % presentó efectos secundarios.

Se ha planteado la hipótesis de que los cannabinoides reducen la excitabilidad de los aferentes del tracto urinario, así como de las neuronas nociceptoras [3]. En un ensayo clínico reciente en hombres adultos con prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico, que examinaba el efecto de un inhibidor de la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) con actividad periférica, después de la aleatorización de 239 pacientes, el medicamento no mostró eficacia sobre el dolor, pero se hipotetizó que, al mejorar los resultados de la micción, la inhibición de FAAH podría atenuar los síntomas del tracto urinario inferior en este grupo de pacientes [43].

Por lo tanto, actualmente, falta evidencia a nivel clínico sobre el efecto de los cannabinoides en el dolor pélvico crónico primario en hombres y mujeres.

Dolor vesical primario crónico, epigástrico, torácico y abdominal

No se encontraron estudios para estos síndromes de dolor visceral.

Dolor visceral crónico secundario u orgánico

Cistitis intersticial/Síndrome de vejiga dolorosa

Existen estudios a nivel experimental básico que demuestran las propiedades antiinflamatorias y protec-

toras de los cannabinoides en el tejido urológico, así como la capacidad de estos de atenuar la hiperalgesia y revertir la hiperreflexia de la vejiga inflamada [44,45].

Los resultados de estos estudios sugieren que tanto los receptores CB1 como los CB2 son potenciales dianas terapéuticas. Sin embargo, todos estos resultados prometedores se encuentran aún en fase preclínica.

Endometriosis

En una revisión sistemática de 59 estudios sobre el tema se acabaron incluyendo para revisión completa un total de 16. La prevalencia del consumo de cannabis osciló entre el 13 % y el 27 %. La mayoría de las mujeres ingirieron o inhalaban cannabis y consumieron cannabis varias veces por semana, con un consumo semanal total de THC y CBD de hasta 70 mg y 2000 mg, respectivamente. Los seis estudios de cohortes prospectivos y un ensayo clínico aleatorizado de medicamentos combinados con palmitoiletanolamida (PEA) (una amida de ácido graso que potencia los cannabinoides endógenos a través de diversos mecanismos, incluyendo la activación de los receptores intranucleares PPAR- α , los receptores acoplados a proteínas G de tipo cannabinoide GPR55 y los canales TRPV1 [46]) informaron una disminución significativa del dolor, siendo la disminución promedio del dolor después de 3 meses de tratamiento de $3,35 \pm 1,39$ [47]. Por otra parte, en un metanálisis realizado para demostrar la eficacia clínica de la combinación de palmitoiletanolamida-trans-polidatina (PEA) micronizada para reducir el dolor pélvico crónico endometriósico, se concluyó que la administración de PEA (400 mg/40 mg) dos veces al día durante tres meses proporcionaba una mejoría clínicamente relevante del dolor pélvico crónico y la dismenorrea, al tiempo que mejoraba la dispareunia [48].

Finalmente, en una revisión sobre el efecto de los cannabinoides (especialmente el CBD) en la endometriosis, se analizaron 264 artículos, incluyendo al final un total de 41. Los autores argumentaron que la mayor parte de la evidencia disponible proviene de estudios de laboratorio y que, en realidad, existen pocos ensayos clínicos que analicen el efecto del cannabis o sus productos derivados en mujeres con endometriosis, siendo la mayoría estudios observacionales o en forma de encuestas. Concluyeron que, en la actualidad, los productos a base de cannabis en la endometriosis, solo se pueden recetar cuando se han agotado todas las demás opciones de tratamiento [49].

Enfermedad inflamatoria intestinal

El uso de cannabis o derivados del cannabis es común entre los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) para el alivio sintomático, a menudo específicamente para el alivio del dolor abdominal [50]. Se ha demostrado que la utilización prolongada de cannabis en la EII producía una mejoría en los síntomas relacionados con la EII, una disminución del uso de medicamentos alternativos y un aumento de peso [51]. Se utilizaron para ello dosis altas (CBD 200 mg/d). En un ensayo clínico controlado aleatorizado realizado en pacientes con colitis ulcerosa leve a moderada se

utilizó aceite de CBD (50-250 mg dos veces al día), obteniendo una disminución del dolor abdominal [52].

En resumen, en la actualidad, los datos clínicos relacionados con el uso de cannabinoides en la EII son aún limitados. Sin embargo, los estudios actualmente disponibles demuestran mejoría en la percepción del dolor abdominal, pero no en la inflamación intestinal o en el curso de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

El cannabis y sus derivados tienen un gran potencial terapéutico en el contexto del tratamiento del dolor visceral crónico. Un número cada vez mayor de pacientes tiene acceso al cannabis y a los medicamentos basados en cannabinoides, y es muy común que las personas aquejadas de dolor visceral crónico pregunten sobre la utilidad de estos tratamientos para controlar su enfermedad.

Existe una amplia variedad y cantidad de estudios en animales que han demostrado, no solo el impacto positivo que los cannabinoides pueden tener en este contexto, sino también la multitud de vías por las que los cannabinoides pueden actuar para inducir sus efectos analgésicos. Sin embargo, aún existen pocos ensayos clínicos en humanos, por lo que, en la actualidad, no existe evidencia para poder recomendar el tratamiento del dolor visceral crónico con cannabinoides.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

La investigación de la Dra. Abalo está financiada por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, España (PID2019-111510RB-I00), Universidad Rey Juan Carlos-Banco de Santander (Proyectos de Investigación COVID-19, convocatoria 2020) y la Asociación Española de Gastroenterología (Beca del Grupo de Trabajo de Neurogastroenterología y Motilidad AEG 2021).

BIBLIOGRAFÍA

- Olesen AE, Farmer AD, Olesen SS, Aziz Q, Drewes AM. Management of chronic visceral pain. *Pain Manag.* 2016;6(5):469-86.
- Fitzcharles MA, Petzke F, Tölle TR, Häuser W. Cannabis-Based Medicines and Medical Cannabis in the Treatment of Nociceptive Pain. *Drugs.* 2021;81(18):2103-16.
- Taylor C, Birch B. Cannabinoids in Urology. Which Benign Conditions Might They Be Appropriate to Treat: A Systematic Review. *Urology.* 2021;148:8-25.
- Abalo R, Martín-Fontelles MI. Cannabis, cannabinoids and visceral pain. En: Preedy VR (editor). *The comprehensive handbook of Cannabis related pathology.* UK: Elsevier; 2017. p. 439-49.
- Aziz Q, Giamberardino MA, Barke A, Korwisi B, Baranowski AP, Wesselmann U, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary visceral pain. *Pain.* 2019;160(1):69-76.
- Labanski A, Langhorst J, Engler H, Eisenbruch S. Stress and the brain-gut axis in functional and chronic-inflammatory gastrointestinal diseases: A transdisciplinary challenge. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;111:104501.
- Zhou Q, Verne GN. Epigenetic modulation of visceral nociception. *Neurogastroenterol Motil.* 2022:e14443.
- Arslan D, Ünal Çevik I. Interactions between the painful disorders and the autonomic nervous system. *Agri.* 2022;34(3):155-65.
- Gottfried-Blackmore A, Habtezion A, Nguyen L. Noninvasive vagal nerve stimulation for gastroenterology pain disorders. *Pain Manag.* 2021;11(1):89-96.
- Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16)00223-7.
- López-Gómez L, Bagúés A, Uranga JA, Abalo R. Preclinical models of irritable bowel syndrome. En: Fichna J (Coord.). *A Comprehensive Overview of Irritable Bowel Syndrome: Clinical and Basic Science Aspects.* Ed. Elsevier; 2020. p. 233-76.
- Greaves E, Rosser M, Saunders PTK. Endometriosis-Associated Pain - Do Preclinical Rodent Models Provide a Good Platform for Translation? *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2020;232:25-55.
- Sofia RD, Vassar HB, Knobloch LC. Comparative analgesic activity of various naturally occurring cannabinoids in mice and rats. *Psychopharmacologia.* 1975;40(4):285-95.
- Booker L, Naidu PS, Razdan RK, Mahadevan A, Lichtman AH. Evaluation of prevalent phytocannabinoids in the acetic acid model of visceral nociception. *Drug Alcohol Depend.* 2009;105(1-2):42-7.
- Fowler CJ, Naidu PS, Lichtman A, Onnis V. The case for the development of novel analgesic agents targeting both fatty acid amide hydrolase and either cyclooxygenase or TRPV1. *Br J Pharmacol.* 2009;156(3):412-9.
- Harris HM, Rousseau MA, Wanas AS, Radwan MM, Caldwell S, Sufka KJ, et al. Role of Cannabinoids and Terpenes in Cannabis-Mediated Analgesia in Rats. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2019;4(3):177-82.
- Michalski CW, Laukert T, Sauliunaite D, Pacher P, Bergmann F, Agarwal N, et al. Cannabinoids ameliorate pain and reduce disease pathology in cerulein-induced acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2007;132(5):1968-78.
- Zhang L, Kline RH 4th, McNearney TA, Johnson MP, Westlund KN. Cannabinoid receptor 2 agonist attenuates pain related behavior in rats with chronic alcohol/high fat diet induced pancreatitis. *Mol Pain.* 2014;10:66.
- Ravnefjord A, Brusberg M, Kang D, Bauer U, Larsson H, Lindström E, et al. Involvement of the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) in the development of acute visceral hyperalgesia during colorectal distension in rats. *Eur J Pharmacol.* 2009;611(1-3):85-91.
- Sanson M, Bueno L, Fioramonti J. Involvement of cannabinoid receptors in inflammatory hypersensitivity to colonic distension in rats. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18(10):949-56.
- Yu Y, Tsang QK, Jaramillo-Polanco J, Lomax AE, Vanner SJ, Reed DE. Cannabinoid 1 and mu-Opioid Receptor Agonists Synergistically Inhibit Abdominal Pain and Lack Side Effects in Mice. *J Neurosci.* 2022;42(33):6313-24.
- Coelho A, Wolf-Johnston AS, Shinde S, Cruz CD, Cruz F, Avellino A, et al. Urinary bladder inflammation induces changes in urothelial nerve growth factor and TRPV1 channels. *Br J Pharmacol.* 2015;172(7):1691-9.

23. Bercik P, Wang L, Verdú EF, Mao YK, Blennerhassett P, Khan WI, et al. Visceral hyperalgesia and intestinal dysmotility in a mouse model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology*. 2004;127(1):179-87.
24. Hong S, Fan J, Kemmerer ES, Evans S, Li Y, Wiley JW. Reciprocal changes in vanilloid (TRPV1) and endocannabinoid (CB1) receptors contribute to visceral hyperalgesia in the water avoidance stressed rat. *Gut*. 2009;58(2):202-10.
25. Pierce AN, Di Silvestro ER, Eller OC, Wang R, Ryals JM, Christianson JA. Urinary bladder hypersensitivity and dysfunction in female mice following early life and adult stress. *Brain Res*. 2016;1639:58-73.
26. Iuvone T, Affaitati G, De Filippis D, Lopopolo M, Grassia G, Lapenna D, et al. Ultramicrosized palmitoylethanolamide reduces viscerovisceral hyperalgesia in a rat model of endometriosis plus ureteral calculosis: role of mast cells. *Pain*. 2016;157(1):80-91.
27. Hohmann AG. Spinal and peripheral mechanisms of cannabinoid antinociception: behavioral, neurophysiological and neuroanatomical perspectives. *Chem Phys Lipids*. 2002;121(1-2):173-90.
28. Lian J, Casari I, Falasca M. Modulatory role of the endocannabinoidome in the pathophysiology of the gastrointestinal tract. *Pharmacol Res*. 2022;175:106025.
29. Wright KL, Duncan M, Sharkey KA. Cannabinoid CB2 receptors in the gastrointestinal tract: a regulatory system in states of inflammation. *Br J Pharmacol*. 2008;153(2):263-70.
30. Blanton HL, Barnes RC, McHann MC, Bilbrey JA, Wilkerson JL, Guindon J. Sex differences and the endocannabinoid system in pain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2021;202:173107.
31. Kwok CH, Devonshire IM, Imraish A, Greenspon CM, Lockwood S, Fielden C, et al. Age-dependent plasticity in endocannabinoid modulation of pain processing through postnatal development. *Pain*. 2017;158(11):2222-32.
32. Park Y, Watkins BA. Endocannabinoids and aging-Inflammation, neuroplasticity, mood and pain. *Vitam Horm*. 2021;115:129-72.
33. Vasileiou I, Fotopoulou G, Matzourani M, Patsouris E, Theocharis S. Evidence for the involvement of cannabinoid receptors' polymorphisms in the pathophysiology of human diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 2013;17(4):363-77.
34. Weaver KR, Melkus GD, Fletcher J, Henderson WA. Relevance of Sex and Subtype in Patients With IBS: An Exploratory Study of Gene Expression. *Biol Res Nurs*. 2020;22(1):13-23.
35. Rice AS, Farquhar-Smith WP, Nagy I. Endocannabinoids and pain: spinal and peripheral analgesia in inflammation and neuropathy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002;66(2-3):243-56.
36. Sharkey KA, Wiley JW. The Role of the Endocannabinoid System in the Brain-Gut Axis. *Gastroenterology*. 2016;151(2):252-66.
37. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L, et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2007;13(1):35-7.
38. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019;160(1):28-37.
39. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376:2566-78.
40. van Orten-Luiten AB, de Roos NM, Majait S, Witterman BJM, Witkamp RF. Effects of Cannabidiol Chewing Gum on Perceived Pain and Well-Being of Irritable Bowel Syndrome Patients: A Placebo-Controlled Crossover Exploratory Intervention Study with Symptom-Driven Dosing. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2022;7(4):436-44.
41. Desai P, Mbachi C, Vohra I, Salazar M, Mathew M, Randhawa T, et al. Association Between Cannabis Use and Healthcare Utilization in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Cureus*. 2020;12(5):e80008.
42. Carrubba AR, Ebbert JO, Spaulding AC, DeStephano D, DeStephano CC. Use of Cannabis for Self-Management of Chronic Pelvic Pain. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021;30(9):1344-51.
43. Wagenlehner FME, van Till JWO, Houbiers JGA, Martina RV, Cerneus DP, Melis JHJM, et al. Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitor Treatment in Men With Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: An Adaptive Double-blind, Randomized Controlled Trial. *Randomized Controlled Trial*. *Urology*. 2017;103:191-7.
44. Burstein SH. Ajulemic acid: potential treatment for chronic inflammation. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(2):e00394.
45. Farquhar-Smith WP, Rice AS. Administration of endocannabinoids prevents a referred hyperalgesia associated with inflammation of the urinary bladder. *Anesthesiology*. 2001;94(3):507-13.
46. Rankin L, Fowler CJ. The Basal Pharmacology of Palmitoylethanolamide. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):7942.
47. Liang AL, Ginger EL, Coleman JS. Medical Cannabis for Gynecologic Pain Conditions: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2022;139(2):287-96.
48. Indraccolo U, Indraccolo SR, Mignini F. Micronized palmitoylethanolamide/trans-polydatin treatment of endometriosis-related pain: a meta-analysis. *Ann Ist Super Sanita*. 2017;53(2):125-34.
49. Mistry M, Simpson P, Morris E, Fritz AK, Karavadra B, Lennox C, et al. Cannabidiol for the Management of Endometriosis and Chronic Pelvic Pain. *J Minim Invasive Gynecol*. 2022;29(2):169-76.
50. Lal S, Prasad N, Ryan M, Tangri S, Silverberg MS, Gordon A, et al. Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(10):891-6.
51. Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Sklerovsky Benjaminov F, Lish I, Konikoff FM, Ringel Y. Medical cannabis for inflammatory bowel disease: real-life experience of mode of consumption and assessment of side-effects. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(11):1376-81.
52. Irving PM, Iqbal T, Nwokolo C, Subramanian S, Bloom S, Prasad N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, pilot study of cannabidiol-rich botanical extract in the symptomatic treatment of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):714-24.



Aspectos prácticos de la elección del producto y la titulación con cannabis medicinal para el dolor crónico

Practical aspects of product selection and titration with medical cannabis for chronic pain management

J. Pérez Martínez

Edwards Chair in Clinical Pain, McGill University. Director: Alan Edwards Pain Management Unit, McGill University Health Centre. Montreal, Quebec, Canadá

RESUMEN

Años de experiencia y multitud de estudios observacionales proponen la eficacia del cannabis medicinal (CM) para aliviar el dolor. La experiencia clínica no se ha podido correlacionar con la evidencia científica. De los países donde el CM se ha legalizado provienen guías basadas en consensos que proporcionan al clínico interesado un conocimiento mínimo esencial para responder a las necesidades de sus pacientes. Esta revisión proporciona aspectos básicos de la selección de pacientes y productos del CM para el especialista en dolor.

Palabras clave: Cannabinoides, cannabis medicinal, THC, CBD, dolor crónico.

ABSTRACT

Years of experience and multiple cohort studies suggest the efficacy of medical cannabis (MC) to relieve chronic pain. The clinical experience has not been linked with scientific evidence. In countries where CM has been legalized, guidelines based on consensus have been developed that provide the clinician with the minimum essential knowledge to respond to the needs of his or her patients. This review provides basic aspects of patient and product selection of MC for the pain specialist.

Key words: Cannabinoids, medical cannabis, THC, CBD, chronic pain.

INTRODUCCIÓN

A efectos de nomenclatura, la utilización de los términos cannabinoide y cannabis medicinal (CM) puede llevar a confusión al lector, puesto que son conceptos íntimamente relacionados y, en ocasiones, intercambiables. A efectos prácticos, los cannabinoides son aquellos compuestos químicos que ejercen una acción fisiológica sobre los diferentes elementos del sistema

orgánico endocannabinoide, sean los receptores, sus proteínas de transporte o sus vías metabólicas. A efectos prácticos se llama endocannabinoide al compuesto orgánico interno que interactúa con nuestro sistema endógeno endocannabinoide. Por exocannabinoide se conoce al compuesto químico externo obtenido directamente de fuentes naturales o a través de manipulación química que, tras su administración, interactúa con el mencionado sistema endógeno endocannabinoide.

El concepto de cannabis medicinal es complejo de definir y, en principio, se reduce a los productos de uso terapéutico obtenidos directamente de la planta *Cannabis sativa* y administrados juntos como producto de origen herbal.

A pesar de haberse usado durante muchos siglos en la antigüedad, principalmente en culturas orientales, el CM se incluyó en las opciones terapéuticas de la medicina occidental hacia el siglo XVIII. En aquella época, y junto con el opio y la cocaína, el cannabis era uno de los productos habitualmente utilizados para el alivio de numerosos síntomas comunes, muchos de ellos benignos. Paralelo a su uso terapéutico se desarrolló el recreativo y los problemas de adicciones, cosa que generó alarma social y consecuentemente provocó su clasificación como sustancia de abuso y posterior prohibición. Tal como ocurrió con el opio, los fármacos opioides y los receptores opioides endógenos, los avances científicos en biología y química orgánica permitieron sacar a estos fármacos de la ilegalidad y ponerlos a disposición del clínico. Algo parecido ocurrió más tarde con los cannabinoides y sus ligandos internos, que forman parte de sus respectivos sistemas endógenos.

Al igual que con los opioides, la medicina cannabinoide se acerca más al tratamiento sintomático que al objetivo curativo. La medicina del dolor es, de forma natural, uno de los campos donde ha crecido de forma más significativa el conocimiento clínico del CM.

SELECCIÓN DEL PACIENTE

Indicaciones del CM como analgésico

La Academia Nacional de Ciencias de EE. UU. resumió en 2017 la evidencia disponible del uso de CM para

la salud [1]. Como se puede ver en la Tabla I, el dolor crónico en adultos es una de las indicaciones con mejor evidencia. Contrariamente a esta aseveración, existen numerosos estudios de revisión y metanálisis realizados de forma específica sobre cada una de las indicaciones mencionadas que refutan esas recomendaciones. Es un hecho innegable que la práctica clínica del CM como analgésico que se practica en la actualidad está guiada por la experiencia y la necesidad del paciente y no por la evidencia obtenida de los estudios aleatorizados, doble ciego y controlados contra placebo. Hay varias razones por las cuales los estudios no se han hecho o no han proporcionado los resultados deseados. En la Tabla II se resumen las posibles explicaciones de esta controversia.

Lugar de los cannabinoides en las guías clínicas de dolor crónico

El dolor neuropático es la indicación clínica con mejor evidencia [2]. Las dos guías clínicas donde se pueden encontrar a los cannabinoides provienen de Canadá. La guía del tratamiento farmacológico del dolor neuropático de la canadiense del dolor [3] asigna el tercer escalón tras los gabapentinoides/antidepresivos y el tramadol/opioides. La sociedad canadiense de médicos de familia [4] aconseja los cannabinoides para el dolor neuropático tras haber probado 3 agentes (y para el dolor en paliativos tras 2 agentes). En Canadá, hay disponible en las farmacias dos fármacos cannabinoides: la nabilona, que es un fármaco análogo sintético diez veces más potente que el tetrahidrocanabinol (THC) [5], y el nabiximol, que contiene dosis pequeñas de THC y canabidiol (CBD), a similar concentración, proveniente

TABLA I
EVIDENCIA CIENTÍFICA DEL CM SEGÚN LA ACADEMIA NORTEAMERICANA DE CIENCIAS (1)

<i>Evidencia sustancial o conclusiva del cannabis o los cannabinoides</i>
<ul style="list-style-type: none"> - El tratamiento del dolor crónico en adultos - Antiemético para las náuseas y vómitos por quimioterapia - Espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple
<i>Evidencia moderada del cannabis o los cannabinoides</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Mejora problemas transitorios del sueño en pacientes con síndrome apnea del sueño, fibromialgia, dolor crónico y esclerosis múltiple
<i>Evidencia limitada del cannabis o los cannabinoides</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de apetito y prevención de pérdida de peso asociado a VIH/SIDA - Mejora de los signos clínicos en la esclerosis múltiple - Mejora de síntomas del síndrome de Tourette - Mejora de ansiedad en pacientes con síndrome de ansiedad social (cannabidiol) - Mejora de síntomas del síndrome de estrés posttraumático (nabilona)
<i>Evidencia limitada de asociación estadística entre cannabis</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Resultados positivos (mortalidad, invalidez) tras daño cerebral traumático o hemorragia intracraneal
<i>Evidencia limitada que el cannabis o los cannabinoides son inefectivos</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Mejoría de síntomas en la demencia - Mejoría de la presión intraocular en el glaucoma - Reducción de depresión en casos con dolor crónico o esclerosis múltiple

TABLA II
FACTORES RELACIONADOS CON LA FALTA DE EVIDENCIA

<i>El producto</i>	Planta con muchos productos de efecto biológico. Los estudios por separado no proporcionan los mismos resultados que los de la planta en su conjunto. Falta de conocimiento sobre interacciones intracannabinoides (sinergismos, antagonismos, efecto séquito)
<i>Los productores</i>	a) Composición inconsistente de productos comercializados b) Falta de incentivo para estudiar productos difícilmente patentables
<i>La regulación legal</i>	Sin legalización es difícil hacer estudios científicos rigurosos con la población que finalmente ha de utilizar el producto
<i>El síntoma y su tratamiento</i>	a) La evaluación del dolor es altamente subjetiva y la cuantificación y comparación entre grupos de estudio es, a menudo, inconcluyente b) No hay tratamientos estándar 100 % efectivos contra los que comparar el efecto del CM

de la planta de cannabis [6]. En las guías clínicas mencionadas, se recomienda iniciar siempre con fármacos cannabinoides antes de probar el CM.

A pesar de que la indicación de dolor crónico en adultos es una de las más robustas, hay numerosos metanálisis proponiendo conclusiones contradictorias (a favor [7] y en contra [8]). Por el contrario, para el dolor neuropático los datos sugieren beneficios que superan las potenciales complicaciones [9]. A la vista de lo anterior, es razonable iniciar la experiencia con CM con pacientes que presenten dolor crónico neuropático resistente a los abordajes iniciales con antidepresivos y antiepilépticos. A pesar de los resultados que sugieren que la utilización de cannabinoides puede ayudar a la reducción del consumo de opioides en pacientes con dolor neuropático, de momento no hay evidencia disponible para sugerir que los cannabinoides pueden sustituir a los opioides en este tipo de dolor.

Contraindicaciones del CM como analgésico

Las únicas contraindicaciones formales para el uso de cannabinoides o de CM son los antecedentes de reacción alérgica a productos cannabinoides y el uso en pacientes gestantes o en periodo de lactancia. Tanto la nabilona como el dronabinol son derivados artificiales, por lo que puede haber alergia cruzada; sin embargo, el nabiximol contiene los dos alcaloides de la planta, el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), por lo tanto la alergia a este puede ser mejor indicativo [10].

Ya que los alcaloides cannabinoides son lipofílicos, es razonable contraindicar el CM en pacientes gestantes y durante la lactancia, sin embargo, es un hecho que no hay estudios serios realizados a este respecto. Los hallazgos obtenidos de mujeres embarazadas usuarias de cannabis recreativo demuestran efectos sobre el neonato [11]. Por otro lado, es de sobra conocido que el uso de ciertos analgésicos potentes (opioides o antidepresivos tricíclicos, por ejemplo) en pacientes gestantes o lactantes se relaciona con efectos deletéreos sobre el feto [12]. En ausencia de estudios rigurosos de cohorte con CM, el facultativo ha de ejercer cautela.

El THC es el alcaloide de la planta que asocia mayor riesgo por su efecto psicomimético psicotrópico. Su uso se desaconseja en pacientes con historia personal o familiar importante de enfermedad bipolar o esquizofrenia [13]. Por la misma razón, también se recomienda precaución en pacientes menores de 25 años al afectar a su desarrollo cognitivo y rendimiento académico [14]. En pacientes con antecedentes de, o en riesgo de, toxicomanía, el THC a alta concentración y a dosis altas podría resultar en una droga de abuso, por lo que se recomienda establecer las mismas precauciones que se tomarían en un paciente similar al que se le prescriban opioides.

Por sus efectos cardiovasculares (taquicardia e hipotensión), los productos muy ricos en THC administrados a dosis elevadas se desaconsejan a pacientes con cardiopatía inestable. A nivel respiratorio, ni el CBD ni THC tienen contraindicaciones *per se*; sin embargo, es de sentido común evitar la administración fumada en cualquier paciente, pero sobre todo en aquellos con enfermedad pulmonar crónica para evitar la inhalación de productos potencialmente irritantes.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

El facultativo ha de responderse varias preguntas ante la posible indicación de CM para tratar el dolor crónico.

Diferencias entre THC y CBD

La planta del cannabis contiene más de 60 cannabinoides, de los cuales el THC y el CBD son los mejor estudiados. Sin embargo, esta contiene otros productos naturales que también pueden generar efectos positivos o negativos sobre el organismo como los terpenos y los flavonoides. Estos componentes conforman el llamado efecto séquito (*entourage* en inglés).

Tanto el THC como el CBD tienen efectos psicotrópicos al afectar al sistema nervioso central, sin embargo, el THC es psicomimético y puede alterar las funciones cognitivas, sobre todo a dosis altas.

Tanto la experiencia clínica como diversos estudios clínicos confirman que una parte de los efectos terapéuticos del CM se atribuyen al CBD (Tabla III) [15]. Desafortunadamente, el CM rico en CBD suele ser un producto caro y difícil de manufacturar, todo lo contrario que el THC.

Por otro lado, la mayoría de los efectos secundarios se asocian al THC, por lo tanto, es razonable empezar siempre con un producto que contenga solamente CBD.

La elección del producto dependerá también del síntoma a tratar. Así, por ejemplo, las náuseas responden al THC, mientras que la ansiedad responde mejor al CBD. En el campo del dolor, no está claro si el CBD es mejor o peor analgésico que el THC. En ausencia de evidencia o de guías clínicas basadas en estudios rigurosos, se aconseja ejercer de forma precavida si se usan productos con dosis elevadas de THC [16].

Papel de otros componentes de la planta: el efecto séquito

El hecho de que dos productos de igual concentración en THC y CBD produzcan efectos terapéuticos y/o secundarios diferentes demuestra que hay otros componentes orgánicos en la planta que ejercen también efecto sobre el organismo. En la actualidad, la nomenclatura más aceptada para denominar a los diferentes tipos de CM se basa casi exclusivamente su contenido en THC y en CBD. La presencia de los muchos otros cannabinoides y otros productos como terpenoides y flavonoides (efecto séquito) [17] explica la aparente contradicción mencionada anteriormente. Hasta antes de la legalización y del interés de las grandes corporaciones en la producción industrial de cannabis, las plantas de cannabis se diferenciaban más o menos homogéneamente en dos fenotipos conocidos como sativa e indica. Estas plantas, aun con una ratio similar THC/CBD, pueden presentar efectos muy diferentes y de forma muy simplificada se entendía que las variedades "sativa" son euforizantes, mientras que las "indica" son más sedantes. Esta diferencia posiblemente se deba a su composición en terpenos. Las plantas de tipo "sativa" tienen terpenos euforizantes, como el limoneno y/o pineno, mientras que las del tipo "indica" son más sedativas, posiblemente por el mirceno. Las diferencias entre "sativa" e "indica" son irrelevantes, ya que los cultivadores ahora trabajan con híbridos para conseguir más y mejores productos. En la actualidad, los clínicos interesados en la composición en terpenos del CM que prescriban dependen de los análisis a los que estén sujetas las compañías productoras o los cultivadores a pequeña escala. En la actualidad se disponen de ciertas conjeturas sobre el papel clínico de los terpenos [17], en particular el beta-cariofileno [18], sobre el dolor e inflamación.

En ausencia de estudios científicos rigurosos, los clínicos estamos lejos de poder entender bien el papel terapéutico de los terpenos y más lejos todavía de poderlos utilizar de forma selectiva. Otra dificultad añadida a este respecto es el hecho que la industria de fármaco-botánica todavía no ha integrado las herramientas apropiadas para poder proporcionar al usuario una descripción precisa y creíble de los cannabinoides

TABLA III
EFECTOS DIFERENCIALES DEL THC Y CBD

<i>Efectos terapéuticos</i>	<i>THC</i>	<i>CBD</i>
Efecto sobre CB1	++	±
Efecto sobre CB2	+	±
Efecto sobre receptores TRV1	-	-
Antiinflamatorio	+	+
Inhibición de COX-1, COX-2	-	-
Inmunorregulador	+	+
<i>Efectos sobre SNC</i>		
Anticonvulsivo	+	++
Relajante muscular	++	+
Antinociceptivo	++	+
Psicotrópico	++	-
Ansiolítico	±	++
Antipsicótico	-	++
Antioxidante neuroprotector	+	++
Antiemético	++	+
Sedante	+	-
Agitación (en Alzheimer)	+	-
Reducción tics (síndrome de Tourette)	+	?
Reducción síndrome abstinencia a opioides	+	?
Antimigrañoso	+	+
Trastorno bipolar	+	?
Distonía	?	+
Síntomas en Parkinson	+	?
Enfermedad neuronal (esclerosis lateral amiotrófica)	+	+
<i>Efectos cardiovasculares</i>		
Bradicardia	-	+
Taquicardia	+	-
Hipertensión	+	-
Hipotensión	-	+
<i>Efectos gastrointestinales</i>		
Aumento de apetito	+	-
Disminución tránsito intestinal	++	+
<i>Anticanceroso</i>		
Apoptosis en glioma	+	+
Inhibe migración celular en glioma	?	+
<i>Efectos oftalmológicos</i>		
Reduce presión intraocular	++	+
Visión nocturna	+	-

Tabla tomada de referencia bibliográfica 15.

y terpenoides que su producto vendido contiene; en la actualidad, basta con certificar el contenido en THC y CBD en la etiqueta del producto.

Forma de administración

Tradicionalmente el cannabis se ha consumido fumado. Esto tiene sentido, ya que el calor es necesario para activar los cannabinoides en forma ácida carboxilada y convertirlos a su forma activa. La vía de administración fumada tiene los siguientes problemas:

1. La combustión a altas temperaturas (600-900 °C) genera monóxido de carbono y otros productos potencialmente irritantes de las vías respiratorias.
2. A esas elevadas temperaturas la tasa de decarboxilación de los alcaloides (paso fundamental para activar el producto) es menos efectiva que la vaporización con lo que se malgasta el producto.
3. El proceso de preparación de un cigarrillo de CM es complicado para ciertos pacientes (ancianos por ejemplo) o en ciertas patologías (artritis de los dedos).
4. No hay ningún fármaco que, en la actualidad, se administre por vía fumada y, ya que el tabaquismo es una patología contra la que hay que luchar, es razonable que a los facultativos la vía fumada nos parezca poco recomendable.

En la actualidad las dos formas de administración de CM más recomendadas son la inhalada a través de la

vaporización y la oral con la ingestión de extractos con aceites de CM. Hay pacientes que se preparan sus propios productos tópicos con CM e incluso hay compañías de CM que vender parches transdérmicos e incluso cremas de CM. Esta revisión no contempla, de momento, esta vía de administración hasta que se disponga de mejores datos clínicos. Las diferencias farmacocinéticas, así como las ventajas y desventajas de las formas de administración inhalada u oral, se explican de forma gráfica en la Figura 1. Como recordatorio importante para tomar una decisión, la vía inhalada es de inicio rápido y duración limitada a 1-2 horas, mientras que la vía oral es de inicio lento y larga duración de efecto (como el de un fármaco de liberación prolongada). La naturaleza del síntoma a tratar sugiere la forma de administración que recomendaremos: crisis sintomáticas requieren administración inhalada (náuseas, crisis de ansiedad en estrés postraumático) mientras que síntomas persistentes y de larga duración mejor se tratan con la vía oral (dolor crónico).

Dosis inicial y titulación

Como norma general, hay que iniciar el tratamiento a dosis bajas y con una posología de una vez al día, generalmente antes de dormir con el fin de minimizar las consecuencias de los posibles efectos secundarios como sedación o mareo que los pacientes pueden experimentar, sobre todo la población anciana. Con la formulación inhalada es prácticamente imposible de cal-

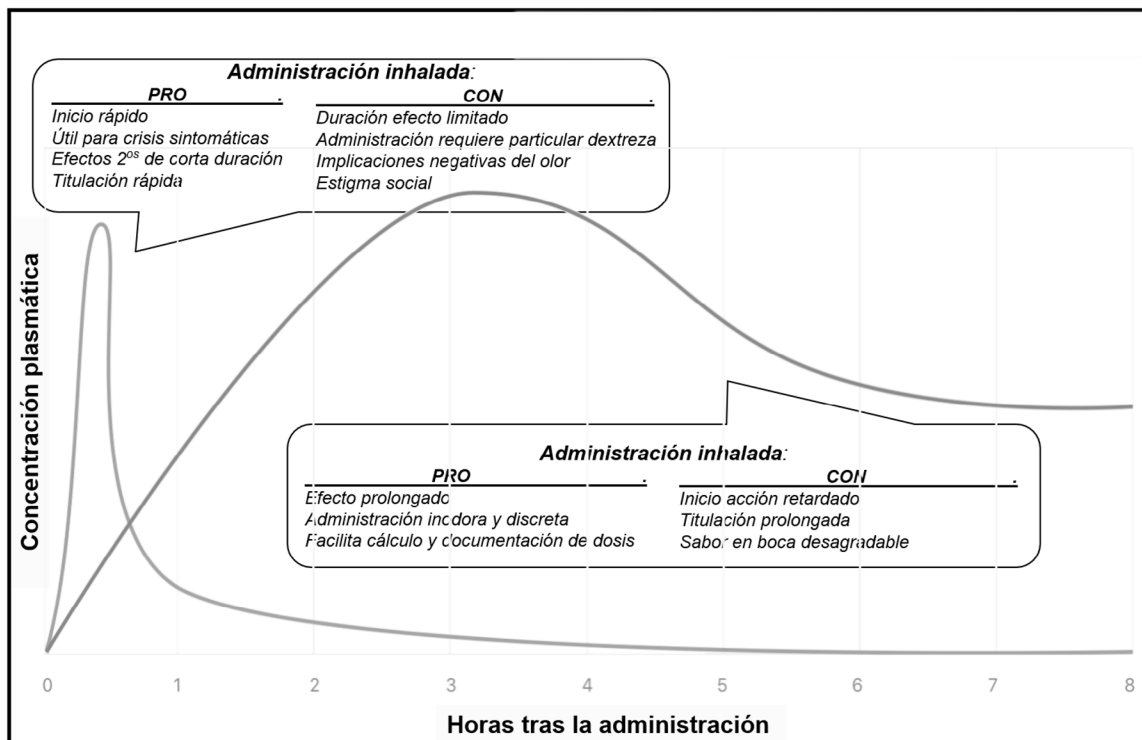


Fig. 1. Comparativa de las vías inhalada y oral en CM.

cular las dosis administradas, ya que el nivel plasmático depende de:

1. La concentración de THC del producto.
2. La temperatura a la que se inhala.
3. La profundidad de la inhalación y el número de repeticiones que el paciente haga.

Al recomendar el CM inhalado, es mejor iniciar con una única vaporización y esperar 15-30 minutos a los efectos hasta repetir con otra. La documentación médica de esta vía ha de incluir la potencia del producto inhalado, el número de inhalaciones por día y el consumo diario de CM en gramos de planta seca.

La administración oral con aceite de CM se acerca mucho más a la forma de administrar fármacos que tenemos los clínicos. El CM en aceite se dosifica en gotas o en fracciones de mililitros. Conociendo el porcentaje en THC/CBD del producto, se puede calcular fácilmente la dosis de THC/CBD administrada. Se considera que la absorción oral de aceite de CM es entre 13 y 19 % [19].

Las recomendaciones clínicas de las que se disponen se basan en consensos y no en datos de estudios clínicos. Tal como mencionado anteriormente, se recomienda iniciar el tratamiento con un producto basado únicamente en CBD para evitar los posibles efectos secundarios. Como recomendación general se sugiere iniciar el tratamiento con una dosis de CBD de 2 a 3 mg una vez al día [19]. El lector debe recordar que una vaporización de nabiximol contiene 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD.

La titulación puede ser más o menos rápida según la tolerancia y el estado de salud del paciente. El documento de consenso canadiense recomienda aumentar la dosis cada 2 o 3 días según tolerancia. En casos en que se utilice productos de CM con contenido en THC,

la titulación se debe hacer más lentamente (3-5 días) y en caso de llegar a una dosis que provoque efectos secundarios leves, se aconseja al paciente persistir sin cambiar la dosis hasta que estos efectos sean más tolerables y así se pueda reanudar la titulación.

Al llegar a una dosis de 10 mg de CBD o de THC una vez al día es razonable iniciar una segunda dosis siguiendo las mismas instrucciones que durante la titulación (Figura 2).

Dosis máximas y cambio de producto

Dosis superiores a 50 o 60 mg al día de CBD son probablemente inefectivas, aunque hay datos contradictorios provenientes de facultativos con amplia experiencia clínica. En el tratamiento de la epilepsia infantil fármaco-resistente de los síndromes de Dravet o West, las dosis de CBD que se administran son mucho más elevadas (hasta 25-50 mg/kg mg) [20]. En estudios recientes realizados con CBD a dosis máximas de 30 mg al día, los resultados para tratar el dolor de origen reumático fueron decepcionantes [21].

Según el consenso canadiense, al llegar a 40 mg al día de CBD, en ausencia de efectos positivos, se recomienda iniciar tratamiento con THC con un patrón similar de titulación al descrito anteriormente [22]. Dosis mayores de 50 mg de THC al día son raramente toleradas por pacientes crónicos; estas dosis se observan más frecuentemente en usuarios de cannabis no médico.

En pacientes que utilizan planta seca para vaporizar o fumar, la dosis se mide por los gramos de planta consumida diariamente. Según los datos proporcionado por la agencia de salud canadiense, la dosis media de

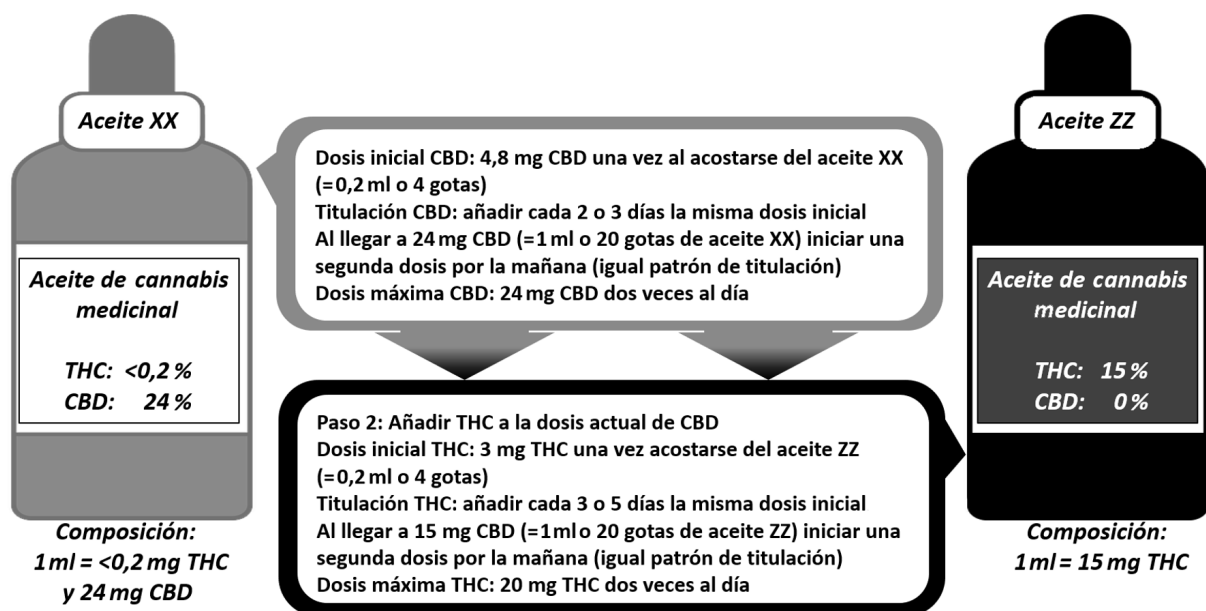


Fig. 2. Ejemplo de titulación con CM por vía oral para tratamiento del dolor crónico (caso estándar).

planta seca para uso medicinal en pacientes canadienses fue de 2,4 gramos al día [23]. En ausencia de mejores datos al respecto, los facultativos con experiencia ponen el límite en 5 gramos al día como dosis máxima.

Elección del proveedor

Dependiendo de la regulación de cada país, las alternativas pueden variar desde:

- Acceso a CM cultivado por el propio paciente o por una tercera persona designada por pacientes
- CM cultivado y suministrado por una productora y distribuidora estatal.
- CM cultivado y suministrado por una empresa cultivadora con permiso de las autoridades sanitarias.

En cualquier caso, el prescriptor debe conocer detalles del producto como:

- Calidad y seguridad siguiendo recomendaciones de las autoridades sanitarias.
- Forma de venta (planta seca, aceite concentrado, comestibles, crema, etc.).
- Concentración de THC y CBD en porcentaje del producto final.
- Presencia y porcentaje (cuando posible) de otros productos como otros alcaloides y terpenos.

PRECAUCIONES

Efectos secundarios a corto plazo

Los efectos secundarios del THC y del CBD se resumen en la Figura 3. Hay que destacar que las eviden-

cias se han generado a partir de estudios con consumidores recreativos y a dosis altas de THC. La experiencia con CM es, por el momento, positiva y, en general, los efectos secundarios observados son leves, tolerables y generalmente atribuibles al THC [24].

Un estudio observacional de un año de duración en pacientes con dolor crónico que usaban CM vaporizado demostró, comparado con un grupo control, una mayor prevalencia de efectos secundarios en el grupo activo. Los más frecuentes fueron cefalea, nasofaringitis, náusea, somnolencia y mareos, sin embargo estos efectos secundarios aparecieron de forma temprana y se consideraron de poca gravedad [25].

Interacciones farmacológicas

Tanto el THC como el CBD se metabolizan en el hígado a través de los enzimas del complejo CYP450. Esto tiene las siguientes implicaciones:

- Los pacientes con polimorfismos genéticos de este sistema pueden experimentar efectos secundarios o falta de respuesta al tratamiento.
- Los fármacos que también utilizan este sistema CYP450 potencialmente pueden generar interacciones farmacológicas con el THC y/o CBD.

Con las dosis de CM que se están usando en la actualidad no se han observado complicaciones graves, sin embargo, se sugiere precaución en pacientes que reciban ciertos antibióticos, antifúngicos y antidepresivos, y cautela máxima en pacientes que toman clozapina, warfarina, teofilina, clozapina u olanzapina [26].

El segundo tipo de interacción se refiere a la suma de efectos secundarios del THC, principalmente en pacientes tratados con fármacos que también provocan

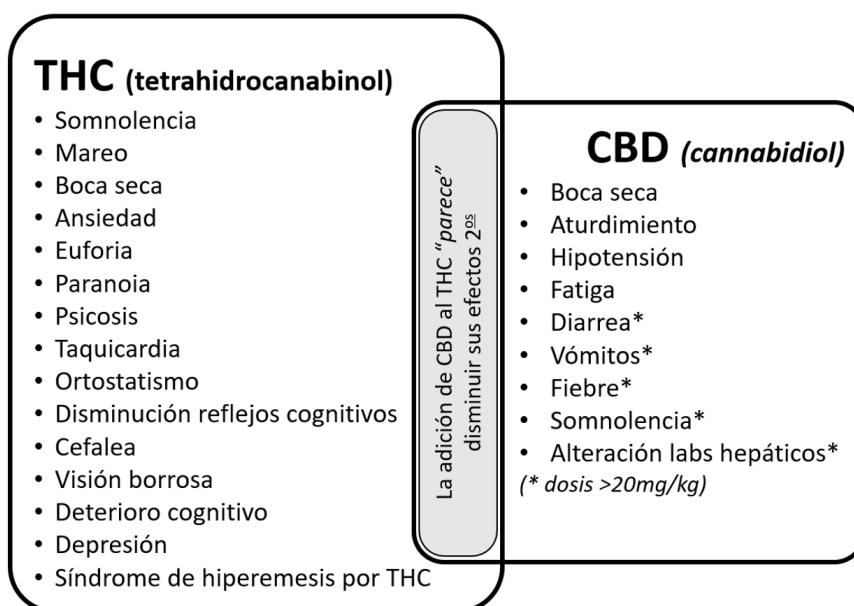


Fig. 3. Efectos secundarios.

efectos secundarios similares, sobre el sistema nervioso como antiepilépticos, antidepresivos u opioides. En estos casos se recomienda disminuir la dosis del fármaco o del THC para evitar consecuencias.

La coadministración de opioides y CM es de particular interés en nuestra especialidad. Una de las primeras consecuencias positivas del efecto terapéutico del CM es la disminución (e incluso interrupción) del uso de fármacos analgésicos opioides y no opioides [27]. En pacientes con dolor crónico, la monitorización de fármacos analgésicos es fundamental y ha de ser llevada a cabo de forma dinámica con el paciente y los síntomas.

De entre los efectos terapéuticos del CBD se considera que ejerce efecto antiinflamatorio; eso explica sus potenciales efectos beneficiosos en enfermedades reumáticas y autoinmunes. Sin embargo, en aquellos pacientes que reciben inmunoterapia como tratamiento oncológico (pulmón, riñón, melanoma, etc.), la coadministración de CBD se ha relacionado con una menor tasa de respuesta y de supervivencia. De momento estos resultados solo se han demostrado en pacientes con enfermedades metastásicas pero, en caso de duda, si nuestro paciente recibe inmunoterapia, es aconsejable no utilizar CBD [28].

Efectos secundarios a largo plazo

La mayoría de los estudios demostrando efectos deletéreos del cannabis a largo plazo se han hecho con consumidores y no con pacientes, por lo tanto no hay suficiente evidencia como para poder informar de forma adecuada a los pacientes que reciban CM.

La adicción al CM es, sin duda, uno de los principales recelos de los clínicos. Comparado con otros productos legales, como el alcohol o nicotina, el cannabis tiene menor potencial adictivo [29]. Los especialistas en dolor, junto con los psiquiatras, estamos formados específicamente en identificar a pacientes con potencial de usar los fármacos de prescripción controlada forma aberrante o abusiva. En esta población de riesgo, caso de administrar CM, se recomienda ejercer las mismas precauciones que las contempladas en el uso de la medicina opioide para asegurar una práctica clínica segura para el paciente y la sociedad.

Como único factor aplicable al CM, hay que poner atención a aquellos pacientes que tengan un consumo mayor de 5 gramos al día de planta seca. De forma marginal, hay factores que sugieren precaución como preferencia por la vía de administración fumada a pesar de recomendar repetidamente lo contrario y preferencia por productos de muy alto contenido en THC (por encima del 20 %).

Estrategias terapéuticas de interrupción

Los consumidores de THC a alta concentración y dosis elevadas pueden desarrollar síndrome de abstinencia al interrumpir bruscamente el tratamiento. El síndrome de abstinencia raramente se observa en pacientes tratados con CM, puesto que normalmente reciben productos ricos en CBD y cuando reciben THC es a dosis bajas. Con la legalización del cannabis, el médico se puede encontrar en situaciones en

las que el paciente ha de dejar de tomar/consumir el producto tales como la hospitalización urgente, viaje al extranjero, falta de stock de producto, etc. En esos casos, alternativas como los nabiximoles o la gabapentina pueden ser de utilidad para paliar la ansiedad que caracteriza la ausencia de THC [30].

CONSIDERACIONES FINALES

La legalización del cannabis medicinal en países como EE. UU. y Canadá han abierto la puerta a utilizar de nuevo un viejo fármaco. El sistema endocannabinoide está íntimamente relacionado con muchas funciones orgánicas, especialmente las del sistema nervioso, por lo tanto, cabe esperar que los cannabinoides jueguen un papel importante en el control de síntomas y enfermedades donde este sistema esté implicado. El hecho que el CM no es un solo fármaco, sino un conjunto de productos, llama a un cambio de mentalidad en el clínico. No se espera que practiquemos la naturopatía, pero sí que abramos la mente a aprender a tratar el dolor de nuestros pacientes con productos vegetales que no se enseñan en la facultad de medicina. Aplicar los principios básicos de la farmacología y medicina clásica en el campo de los cannabinoides es un reto, pero no es imposible. Guías como esta o similares recientemente publicadas [31] deberían permitir al clínico interesado poder ejercer precaución mientras se responde a una clara necesidad clínica y social.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

El autor ha recibido honorarios como ponente y/o asesor de las siguientes compañías productoras de cannabis medicinal: Spectrum Therapeutics; Syque (Canadá), NeuraxPharm (España) así como también ayuda financiera para asistir a jornadas de divulgación científica de: Cannimed (Canada) y Observatorio Español del Cannabis Medicinal (España).

BIBLIOGRAFÍA

1. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington (DC): National Academies Press (US); 2017.
2. Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krcevski-Skvarc N, Kress HG, Morlion B, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain*. 2018;22(9):1547-64. DOI: 10.1002/ejp.1297.
3. 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(6):328-35. DOI: 10.1155/2014/754693.
4. Allan GM, Ramji J, Perry D, Ton J, Beahm NP, Crisp N, et al. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician*. 2018;64(2):111-20.

5. Tsang CC, Giudice MG. Nabilone for the Management of Pain. *Pharmacotherapy*. 2016;36(3):273-86. DOI: 10.1002/phar.1709.
6. Perez J, Ribera MV. Managing neuropathic pain with Sativex: a review of its pros and cons. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(7):1189-95. DOI: 10.1517/14656566.9.7.1189.
7. Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2021;374:n1034. DOI: 10.1136/bmj.n1034.
8. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 2018;159(10):1932-54. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001293.
9. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD012182. DOI: 10.1002/14651858.CD012182.pub2.
10. Jackson B, Cleto E, Jeimy S. An emerging allergen: Cannabis sativa allergy in a climate of recent legalization. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:53. DOI: 10.1186/s13223-020-00447-9.
11. Badowski S, Smith G. Cannabis use during pregnancy and postpartum. *Can Fam Physician*. 2020;66(2):98-103.
12. Coluzzi F, Valensise H, Sacco M, Allegri M. Chronic pain management in pregnancy and lactation. *Minerva Anestesiol*. 2014;80(2):211-24.
13. Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J, Ventriglio A, Vitrani G, Aguilar L, et al. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry*. 2018;64(7):690-704. DOI: 10.1177/0020764018801690.
14. Hurd YL, Manzoni OJ, Pletnikov MV, Lee FS, Bhattacharyya S, Melis M. Cannabis and the Developing Brain: Insights into its Long-Lasting Effects. *J Neurosci*. 2019; 39(42):8250-8. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1165-19.2019.
15. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses*. 2006;66(2):234-46. DOI: 10.1016/j.mehy.2005.08.026.
16. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*. 2018;49:12-19. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.01.004.
17. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1344-64. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x.
18. Paula-Freire LI, Andersen ML, Gama VS, Molska GR, Carlini EL. The oral administration of trans-caryophyllene attenuates acute and chronic pain in mice. *Phytomedicine*. 2014;21(3):356-62. DOI: 10.1016/j.phymed.2013.08.006.
19. Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. *Front Pharmacol*. 2018;9:1365. DOI: 10.3389/fphar.2018.01365.
20. Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, Gil-Nagel A, Lagae L, Landmark CJ, et al. The Cannabinoids International Experts Panel; Collaborators. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord*. 2020;22(1):1-14.
21. Vela J, Dreyer L, Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Duch KS, Kristensen S. Cannabidiol treatment in hand osteoarthritis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2022;163(6):1206-14. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002466.
22. Bhaskar A, Bell A, Boivin M, Briques W, Brown M, Clarke H, et al. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *J Cannabis Res*. 2021;3(1):22. DOI: 10.1186/s42238-021-00073-1.
23. Market data under the Access to Cannabis for Medical Purposes Regulations [Internet]. Government of Canada; 2016 [consultado el 3 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/licensed-producers/market-data.html>
24. Cyr C, Arboleda MF, Aggarwal SK, Balneaves LG, Daeninck P, Néron A, et al. Cannabis in palliative care: current challenges and practical recommendations. *Ann Palliat Med*. 2018;7(4):463-77. DOI: 10.21037/apm.2018.06.04.
25. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP; COMPASS study team. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain*. 2015;16(12):1233-42. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.07.014.
26. Antoniou T, Bodkin J, Ho JM. Drug interactions with cannabinoids. *CMAJ*. 2020;192(9):E206. DOI: 10.1503/cmaj.191097.
27. Boehnke KF, Scott JR, Litinas E, Sisley S, Williams DA, Clauw DJ. Pills to Pot: Observational Analyses of Cannabis Substitution Among Medical Cannabis Users With Chronic Pain. *J Pain*. 2019;20(7):830-41. DOI: 10.1016/j.jpain.2019.01.010.
28. Bar-Sela G, Cohen I, Campisi-Pinto S, Lewitus GM, Oz-Ari L, Jehassi A, Peer A, Turgeman I, Vernicova O, Berman P, Wollner M, Moskovitz M, Meiri D. Cannabis Consumption Used by Cancer Patients during Immunotherapy Correlates with Poor Clinical Outcome. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2447. DOI: 10.3390/cancers12092447.
29. Gable RS. Acute toxicity of drugs versus regulatory status. En: Fish JM (editor). *Drugs and Society: U.S. Public Policy*. Lanham, MD: Rowman & Littlefield Editores; 2006. p. 149-62.
30. Bonnet U, Preuss UW. The cannabis withdrawal syndrome: current insights. *Subst Abuse Rehabil*. 2017;27;8:9-37. DOI: 10.2147/SAR.S109576.
31. Busse JW, Vankrunkelsven P, Zeng L, Heen AF, Merglen A, Campbell F, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2021;374:n2040. DOI: 10.1136/bmj.n2040.



Actitud y conocimiento actual del especialista español en tratamiento del dolor respecto al cannabis medicinal

Attitudes and current knowledge of the spanish pain treatment specialist regarding medical cannabis

J. de Santiago Moraga

Departamento de Anestesiología y Unidad de Dolor. Hospital Quironsalud Tenerife. Tenerife, España

RESUMEN

Introducción: En España la prescripción de cannabis medicinal está actualmente en proceso de ser regulada. Hasta la fecha no existen estudios respecto a cuál es la actitud y el conocimiento del especialista español en tratamiento del dolor respecto a la utilización del cannabis medicinal en el tratamiento del dolor.

Métodos: Se llevó a cabo una consulta *online* que estuvo disponible en internet desde julio de 2020 a octubre de 2021. La encuesta constaba de 10 preguntas relacionadas con tres principales áreas de interés: 1) experiencia personal de los especialistas; 2) el papel del cannabis en la medicina del dolor; y 3) la necesidad de formación y legalización del cannabis medicinal.

Resultados: 94 especialistas en tratamiento del dolor respondieron a la encuesta. El 38 % de los que respondieron tenía experiencia en el tratamiento del dolor con cannabis medicinal y lo consideraban eficaz. El 78 % creía que era seguro recetar cannabis medicinal. Las indicaciones comunes son dolor neuropático (72 %), dolor oncológico (56 %), fibromialgia (39 %), artralgias (30 %) y dolor visceral el 29 %. Las principales contraindicaciones son la esquizofrenia (73 %), el embarazo/lactancia (65 %), enfermedad cardiovascular (32 %) y la edad < 18 años (61 %). Solo el 35 % calificó al cannabis como más peligroso que los opiáceos. El 95 % consideró necesaria más formación específica. El 47 % consideró la necesidad de que la prescripción del cannabis medicinal se realizara a través de una unidad específica, mientras que el 34 %, por el contrario, pien-

ABSTRACT

Introduction: In Spain, the prescription of medical cannabis is currently in the process of being regulated. To date, there are no studies regarding the attitude and knowledge of the Spanish pain treatment specialists regarding the use of medical cannabis in the field of pain treatment.

Methods: An online survey was carried out and was available on internet from July 2020 to October 2021. The survey consisted of 10 questions related to three main areas of interest: 1) personal experience of the specialists; 2) the role of cannabis in pain medicine; and 3) need for training and legalization of medicinal cannabis.

Results: 94 pain treatment specialists responded to the survey. 38 % of those who responded had experience in treating pain with medical cannabis and considered it effective. 78 % believed that it was safe to prescribe medical cannabis. Common indications are neuropathic pain (72 %), cancer pain (56 %), fibromyalgia (39 %), arthralgia (30 %) and visceral pain 29 %. The main contraindications are schizophrenia (73 %), pregnancy/lactation (65 %), cardiovascular disease (32 %), and age < 18 years (61 %). Only 35 % rated cannabis as more dangerous than opioids. 95 % considered more specific training necessary. 47 % considered the need of an specific unit for the prescription of medical cannabis, while 34 %, on the contrary, think that the prescription should be carried out by an specialist with specific training.

sa que la prescripción debería realizarla un especialista con formación específica.

Conclusión: A pesar de la falta de experiencia clínica en el tratamiento del dolor con cannabis medicinal en nuestro país, el conocimiento, las actitudes y las creencias de los especialistas en dolor españoles están en línea con el conocimiento médico general actual de países con más experiencia clínica.

Palabras clave: Cannabis medicinal, tratamiento del dolor, encuesta.

Conclusion: Despite the lack of clinical experience in the treatment of pain with medical cannabis in our country, the knowledge, attitudes and beliefs of Spanish pain specialists are in line with current general medical knowledge in countries with more clinical experience.

Key words: Medical cannabis, pain management, survey.

INTRODUCCIÓN

El papel del cannabis y los medicamentos a base de cannabis es actualmente un tema de creciente interés (1). Esto es especialmente cierto en el área del dolor crónico. Este afecta a 1 de cada 7 adultos en el mundo, existiendo una proporción considerable de pacientes que tiene dolor crónico intratable (2). El uso medicinal del cannabis y sus derivados ha generado mucho interés como un potencial nuevo grupo farmacológico que pueda aportar más soluciones para tratar a estos pacientes.

Sin embargo, por el momento, la evidencia científica es limitada respecto al uso de cannabis medicinal (CM) para el tratamiento de los distintos tipos de dolor crónico (3): incluyendo dolor neuropático (4), dolor visceral (5), dolor artrítico (6,7) y dolor de cabeza (8). Es por ello que la International Association for the Study of Pain (IASP), en su comunicado de julio de 2021, no recomienda la utilización de CM para el tratamiento del dolor, y afirma que son necesarios más estudios y de mayor calidad (9). Esta escasez de estudios se debe en parte a los considerables obstáculos normativos que limitan la investigación clínica sobre cannabis en la mayoría de los países.

Situación en España

En España, el tratamiento del dolor con cannabis medicinal aún carece de regulación. A mediados de octubre de 2021 tuvo lugar la primera reunión de la subcomisión aprobada por el Congreso de los Diputados. Esta subcomisión es la encargada de analizar las experiencias europeas en la regulación del cannabis medicinal y de elaborar un informe para su remisión al Gobierno tras 6 meses de deliberación.

Es cada vez más habitual, que el especialista en tratamiento del dolor se encuentre en la consulta con pacientes que se encuentran en tratamiento con cannabis medicinal. Se estima que pueda haber alrededor de 300.000 pacientes en toda España que utilizan cannabis medicinal para fines medicinales, el 100 % de los cuales lo realizan al margen del sistema sanitario y sin seguir un tratamiento de forma normalizada.

Situación general

Al mismo tiempo, casi paradójicamente, un número creciente de los países permiten el uso de cannabis con fines médicos, incluido el tratamiento del dolor. De hecho, solo España, junto a Bélgica, carecen de una regulación sobre CM para el tratamiento del dolor en Europa. Esta situación, en general, impide establecer guías profesionales basadas en la evidencia y pueden, a su vez, conducir a mucha confusión entre los especialistas de tratamiento del dolor en la práctica clínica con CM.

Ante esta situación de confusión, es interesante examinar las actitudes, conocimientos y experiencia personal de los especialistas en dolor en España con respecto al uso medicinal del cannabis. No existen estudios respecto a cuál es la actitud y el conocimiento del especialista en tratamiento del dolor español respecto a la utilización del CM en el tratamiento del dolor.

Este es un tema recurrente en todos los países en los que se utiliza el cannabis para fines medicinales. Así, encuestas parecidas se han realizado entre especialistas y médicos generales de Australia, Canadá e Israel, entre otros (10-14).

MATERIAL Y MÉTODOS

El GISED de cannabinoides de la Sociedad Española del Dolor (SED) llevó a cabo una consulta *online* desde julio de 2020 a octubre de 2021, siendo el último día para la recogida de datos el último día del XVII Congreso Nacional de la Sociedad Española del Dolor (SED), celebrado en Bilbao en octubre de 2021. Durante ese plazo de tiempo, los especialistas en tratamiento del dolor afiliados a la SED fueron invitados a completar una encuesta en la web a través del correo electrónico, WhatsApp o enlace QR.

Debido a la falta de regulación sobre el tema en cuestión, se decidió no recopilar información personal o demográfica sobre los participantes del estudio, siendo la encuesta, por lo tanto, anónima. No se consideró necesaria la revisión y aprobación por un Comité Ético de Investigación Clínica, debido a que las respuestas fueron completamente anónimas y las respuestas no

se recogieron en ninguna base de datos. La encuesta fue desarrollada por la plataforma *online* de creación de encuestas *surveymonkey.com* (California, EE. UU.). Todas las preguntas se formularon con respuestas de múltiples opciones. El tiempo empleado en completar la encuesta era de 2 minutos. La tasa de respuesta fue baja (< 10 %).

La encuesta constaba de 10 preguntas relacionadas con tres principales áreas de interés:

1. Experiencia personal de los especialistas:
 - El número de años de experiencia laboral en tratamiento del dolor.
 - Experiencia lúdica en consumo de cannabis.
 - Experiencia previa en el tratamiento del dolor con cannabis.
 - En el caso de los especialistas con experiencia previa en el tratamiento del dolor con cannabis medicinal:
 - Eficacia y seguridad del tratamiento observadas.
2. Opiniones y creencias sobre el papel del cannabis medicinal en el tratamiento del dolor:
 - Las indicaciones y contraindicaciones más frecuentes.
 - Una comparación entre cannabis medicinal y opiáceos en términos de potencial peligro para la seguridad del paciente.
3. Opinión personal sobre la necesidad de formación en tratamiento del dolor con cannabis medicinal y regulación:
 - La necesidad de formación específica en tratamiento del dolor con cannabis medicinal.
 - Su visión sobre la forma de prescripción del cannabis medicinal.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico suministrado por la web *www.surveymonkey.com* (California, EE. UU.). Para todas las preguntas se calculó el porcentaje de respondedores que seleccionaron una determinada respuesta respecto al total.

RESULTADOS

94 especialistas en tratamiento del dolor respondieron a la encuesta.

1. *Experiencia personal de los especialistas.* Entre los respondedores, el 35 % llevaba trabajando menos de 5 años, el 23 % entre 5 y 10 años, el 41 % más de 10 años. El 55 % no tenía experiencia con el consumo recreativo del cannabis, mientras que el 41 % sí. El 38 % de los que respondieron tenía experiencia en el tratamiento del dolor con cannabis medicinal, mientras que el 59 % carecía de ella. El 38 % consideró que el cannabis medicinal es eficaz en determinadas indicaciones, mientras que el 23 % opinó que su eficacia es limitada (Figura 1A). A pesar de ello, el 78 % creía que era seguro recetar cannabis medicinal para el tratamiento del dolor si se tiene experiencia y formación adecuada, y solo el 10 % opinó que no es seguro recetar cannabis medicinal debido su elevado perfil riesgo/beneficio (Figura 1B).
2. *Opiniones y creencias sobre el papel del cannabis medicinal en el tratamiento del dolor.* Las indicaciones que los respondedores juzgaron más ade-

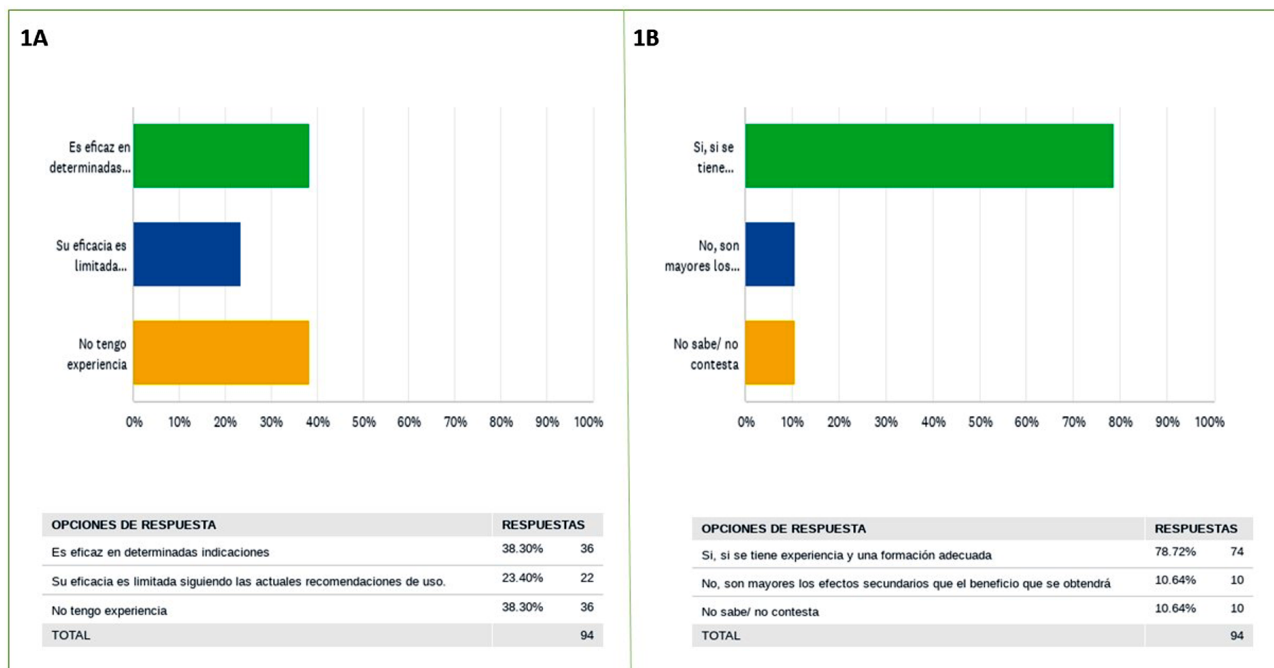


Fig. 1. Experiencia personal de los especialistas en tratamiento del dolor con CM. A: percepción de eficacia entre especialistas con experiencia clínica con CM. B: opinión general sobre seguridad en el tratamiento con CM.

cuadas para iniciar el tratamiento con cannabis medicinal fueron el dolor neuropático, apoyado por más de dos tercios de los que respondieron (72 %), seguido por el dolor oncológico (56 %), fibromialgia el 39 %, artralgias relacionadas con enfermedades reumáticas (30 %) y dolor visceral el 29 %. El menos adecuado fue el dolor lumbar crónico (25 %), y otros tipos de dolor (11 %) (Figura 2A). Las contraindicaciones más relevantes fueron la esquizofrenia, psicosis previa (73 % de los que respondieron), seguidos por embarazo/lactancia (65 %) y edad < 18 años (61 %). La enfermedad cardiovascular fue calificada como una contraindicación por el 32 % de los respondedores, la edad > 85 años por el 21 %, el accidente cerebrovascular previo por el 20 %, insuficiencia renal crónica el 10 % y el 9 % añadió historia previa de drogodependencia, opción que figuraba en la etiqueta de “otro” (Figura 2B). En términos de comparación de riesgo entre los opiáceos y el cannabis medicinal, solo el 35 % calificó el cannabis como más peligroso que los opiáceos, mientras que el 50 % consideró que los opiáceos son más peligrosos que el cannabis y el 14 % no contestó o no sabía (Figura 3).

3. *Opinión personal sobre la necesidad de formación en tratamiento del dolor con cannabis medicinal y opciones de prescripción.* Opinión personal sobre la necesidad de formación específica en el tratamiento con cannabis medicinal y visión sobre la forma o lugar de prescripción. La gran mayoría (95 %) considera necesaria la formación específica en tratamiento del dolor crónico con cannabis medicinal.

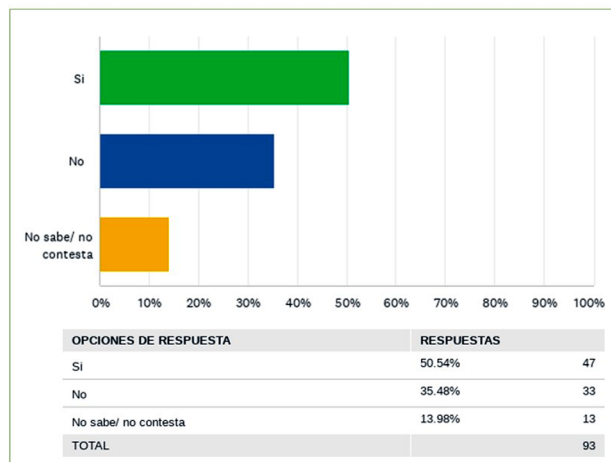


Fig. 3. Opiniones y creencias sobre el papel del CM en el tratamiento del dolor: ¿Considera que el tratamiento con opiáceos es más peligroso para la seguridad del paciente que el del CM?

Los respondedores presentan puntos de vista divididos sobre la necesidad de que la prescripción del cannabis medicinal se realizara a través de una unidad específica (47 %). El 34 %, por el contrario, piensa que la prescripción debería realizarla un especialista con formación específica, mientras que el 13 % opina que se debería hacer igual que con los opiáceos, y solo un especialista opina que cualquier médico registrado debería

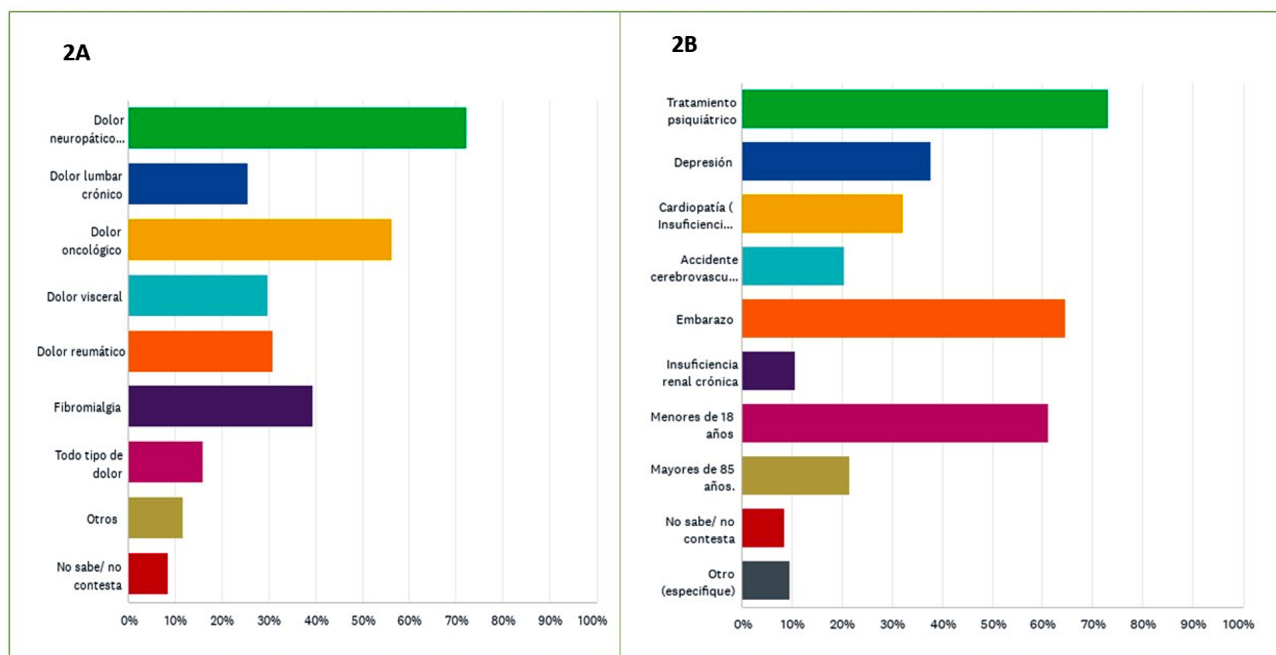


Fig. 2. Opiniones y creencias sobre el papel del CM en el tratamiento del dolor. A: indicaciones más adecuadas. B: contraindicaciones.

poder ser capaz de prescribir directamente cannabis (Figura 4).

DISCUSIÓN

En España el dolor crónico afecta a aproximadamente el 17 % de la población. En el caso del dolor neuropático, es del 8 % de la población. Se estima que un 40-70 % de los pacientes con dolor crónico neuropático no consiguen un control completo del mismo, presentando, por tanto, dolor crónico intratable [2]. Existe una urgente necesidad de nuevos tratamientos, máxime tras la creciente epidemia de opioides. Recientemente, el uso medicinal del cannabis y sus derivados ha generado mucho interés como un potencial nuevo grupo farmacológico que pueda aportar más soluciones para tratar a estos pacientes con dolor crónico intratable. Desafortunadamente, la evidencia científica aún está muy rezagada, y va detrás del uso creciente en muchos países, impulsado por la presión pública [9].

La situación en España es peculiar, debido a que, al no estar regulada su utilización, existen muchas trabas para que el especialista en tratamiento del dolor acumule experiencia clínica en el tratamiento del dolor con cannabis medicinal o medicamentos a base de cannabis. Hasta la fecha, esta es la primera encuesta que examina la opinión y el conocimiento del especialista español en tratamiento del dolor con respecto al uso médico del cannabis.

El primer resultado a resaltar de esta encuesta es que la mayoría de los especialistas en dolor que contestaron (60 %) no contaban con experiencia en el tratamiento de pacientes con cannabis medicinal. Este hecho no es de extrañar en nuestro país, debido a la legislación sobre el tratamiento con cannabis. Muy al contrario, es llamativo que el 38 % de los especialistas en dolor que respondieron tenían experiencia previa. Al filtrar los datos según la experiencia previa, el 72 % respondieron que el cannabis medicinal era eficaz en determinadas indicaciones y el 83 % de los mismos consideraron que era seguro si se contaba con formación adecuada. Este resultado, por sí mismo, es importante, especialmente cuando se considera el hecho de

que los pacientes tratados con cannabis medicinal son, por definición, refractarios a la mayoría de las vías terapéuticas. Como es obvio, entre los respondedores sin experiencia en el tratamiento con cannabis, el 64 % contestó que no sabía si era eficaz, pero un 19 % contestó que su eficacia era limitada. En cambio, el 78 % estaba de acuerdo en que era seguro recetar cannabis medicinal para el tratamiento del dolor.

En el capítulo de indicaciones clínicas, los especialistas respondieron en su mayoría que indicarían el tratamiento con cannabis medicinal en los casos de dolor neuropático, el dolor oncológico y fibromialgia. De hecho, sobre todo las dos primeras son las indicaciones mejor descritas en la literatura. La que más literatura aporta al respecto es el dolor neuropático en el que ya hay varios ensayos clínicos controlados aleatorizados, estableciendo la eficacia analgésica del cannabis inhalado [4,15,16]. También existe literatura para el tratamiento del dolor oncológico con cannabis medicinal [17,18], así como también en menor medida para tratar el dolor asociado con la fibromialgia y el dolor de origen reumático [19].

La mayoría de los especialistas en dolor ven la patología psiquiátrica del tipo psicótica, la lactancia materna/embarazo y la edad menor a 18 años como principales contraindicaciones.

De hecho, todas estas han sido implicadas como posibles contraindicaciones, aunque todavía no hay un consenso claro en cuanto a su alcance y validez, así como a los factores contribuyendo a la vulnerabilidad individual del paciente a la neuropsiquiatría efectos adversos [20,21].

También la depresión y la patología cardiovascular descompensada se señalaron como condiciones médicas que se ven exacerbadas por el uso de cannabis en línea con la literatura existente [22].

Cuando se filtraron los datos por experiencia previa con consumo lúdico de cannabis, es interesante ver que más del 90 % opinó que deberían recibir formación sobre cannabis medicinal para tratamiento del dolor crónico. Este dato parece significar que, a pesar del conocimiento lúdico del cannabis, estos especialistas en dolor sienten que no están bien capacitados para su uso en la práctica médica. Aproximadamente el 50 % de los especialistas que contestaron la encuesta consideraron que los opiáceos eran más peligrosos que el cannabis. Este dato no cambió al filtrar los datos por experiencia previa con el tratamiento de pacientes con cannabis medicinal. A pesar de ello, el 47 % consideró que se debería recetar el cannabis medicinal a través de una unidad específica, o que la prescripción fuera realizada por un especialista con formación específica [34 %].

Entre las limitaciones de la encuesta está el no haber tratado específicamente uno de los efectos secundarios graves del consumo de cannabis, como es la dependencia y el riesgo de abuso. No hay literatura para evaluar específicamente el uso indebido de cannabis entre los pacientes con uso de cannabis terapéutico. Este es un tema de gran importancia. Es una limitación de la encuesta no haber incluido una pregunta dirigida a explorar el conocimiento de los especialistas en este sentido. Otra de las limitaciones es el haber incurrido en un sesgo de selección, ya que los especialistas que más interés tienen en el tema (experiencia laboral o

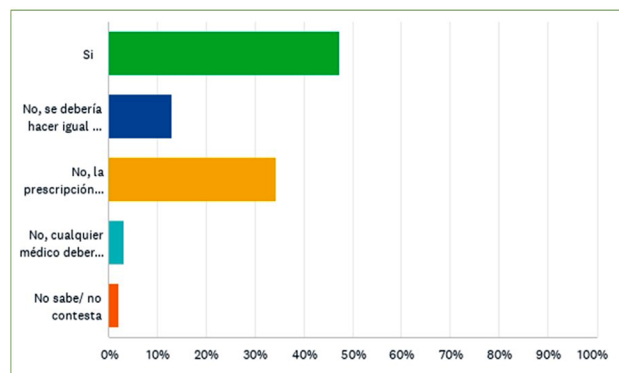


Fig. 4. Opinión sobre la forma de prescripción del cannabis medicinal. ¿Se debería recetar a través de una unidad específica?

lúdica, rechazo manifiesto, etc.) contestarán más que los que muestran desinterés o indiferencia, por lo que inevitablemente la encuesta recogerá en menor medida sus opiniones.

CONCLUSIÓN

En España, hoy en día, no es posible realizar un tratamiento de dolor de forma normalizada con cannabis medicinal debido a la falta de regulación. A pesar de ello, el conocimiento, actitudes y creencias de los especialistas de dolor españoles respecto a indicaciones, contraindicaciones, efectos secundarios y nivel de seguridad están en línea con el conocimiento general actual. En general, se demandó una capacitación específica en relación con el uso del cannabis medicinal para el tratamiento del dolor crónico.

BIBLIOGRAFÍA

- Hill KP. Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems: a clinical review. *JAMA*. 2015;313(24):2474-83.
- Torralba A, Miquel A, Darba J. Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa "Pain Proposal". *Rev Soc Esp Dolor*. 2014;21(1):16-22. DOI: 10.4321/S1134-80462014000100003.
- 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(24):2456-73.
- Andrae MH, Carter GM, Shaparin N, Suslov K, Ellis RJ, Ware MA, et al. Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *J Pain*. 2015;16(12):1221-32.
- Goyal H, Singla U, Gupta U, May E. Role of cannabis in digestive disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(2):135-43.
- Barrie N, Kuruppu V, Manolios E, Ali M, Moghaddam M, Manolios N. Endocannabinoids in arthritis: current views and perspective. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(7):789-97.
- Romero-Sandoval EA, Kolano AL, Alvarado-Vazquez PA. Cannabis and cannabinoids for chronic pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(11):67.
- Kim PS, Fishman MA. Cannabis for pain and headaches: primer. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(4):19.
- Haroutounian S, Arendt-Nielsen L, Belton J, Blyth FM, Degenhart L, Di Forti M, et al. International Association for the Study of Pain Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia: research agenda on the use of cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management. *Pain*. 2021;162(Suppl 1):S117-S124.
- Sharon H, Goldway N, Goor-Aryeh I, Eisenberg E, Brill S. Personal experience and attitudes of pain medicine specialists in Israel regarding the medical use of cannabis for chronic pain. *J Pain Res*. 2018;11:1411-9.
- Abo Ziad R, Grynbaum MB, Peleg R, Treister-Goltzman Y. The Attitudes and Beliefs of Family Physicians Regarding the Use of Medical Cannabis, Knowledge of Side Effects, and Barriers to Use: A Comparison Between Residents and Specialists. *Am J Ther*. 2022;29(4):e400-e409.
- Ziemianski D, Capler R, Tekanoff R, Lacasse A, Luconi F, Ware MA. Cannabis in medicine: a national educational needs assessment among Canadian physicians. *BMC Med Educ*. 2015;15:52.
- Karanges EA, Surraev A, Elias N, Manocha R, McGregor IS. Knowledge and attitudes of Australian general practitioners towards medicinal cannabis: a cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2018;8(7):e022101.
- Crowley D, Collins C, Delargy I, Laird E, Van Hout MC. Irish general practitioner attitudes toward decriminalisation and medical use of cannabis: results from a national survey. *Harm Reduct J*. 2017;14(1):4.
- Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007;68(7):515-21.
- Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of inhaled cannabis on painful diabetic neuropathy. *J Pain*. 2015;16(7):616-27.
- Blake A, Wan BA, Malek L, DeAngelis C, Diaz P, Lao N, et al. A selective review of medical cannabis in cancer pain management. *Ann Palliat Med*. 2017;6(Suppl 2):S215-S222.
- Hauser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, Petzke F. Cannabinoids in pain management and palliative medicine. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(38):627-34.
- Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz*. 2016;30(1):47-61.
- Garry A, Rigourd V, Amirouche A, Fauroux V, Aubry S, Serreau R. Cannabis and breastfeeding. *J Toxicol*. 2009;2009:596149.
- Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P. Prognosis of schizophrenia in persons with and without a history of cannabis use. *Psychol Med*. 2014;44(12):2513-21.
- Franz CA, Frishman WH. Marijuana use and cardiovascular disease. *Cardiol Rev*. 2016;24(4):158-62.



Cuestionario

Questionnaire

- 1. ¿En qué casos estaría indicado utilizar cannabis medicinal para el tratamiento del dolor?:**
 - a) Dolor neuropático crónico.
 - b) Dolor lumbar crónico.
 - c) Dolor oncológico.
 - d) Fibromialgia.
 - e) Todas son correctas.

- 2. ¿En qué pacientes no utilizaría el cannabis medicinal para el tratamiento del dolor?:**
 - a) Tratamiento psiquiátrico.
 - b) Cardiopatía (insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial moderada-severa).
 - c) Embarazo.
 - d) Menores de 18 años.
 - e) En todos se podría utilizar tomando las precauciones necesarias.

- 3. En la encuesta realizada, señale la respuesta correcta:**
 - a) El 90 % considera que el tratamiento con opioides es más peligroso para la seguridad del paciente que el del cannabis medicinal.
 - b) La mayoría contestó que se debería recetar el cannabis medicinal a través de una unidad específica o de un profesional con formación específica.
 - c) La mayoría no utilizaría el cannabis medicinal para el tratamiento del dolor en pacientes con insuficiencia renal.
 - d) La mayoría no utilizaría el cannabis medicinal para el tratamiento del dolor en pacientes con dolor neuropático.

- 4. Señale la respuesta correcta; según la evidencia actual:**
 - a) Las guías NICE recomiendan que los productos derivados del cannabis se utilicen para el tratamiento del dolor.
 - b) Esta recomendación se basa en que los productos derivados del cannabis son coste efectivos.
 - c) Existe aún poca evidencia de la utilización del cannabis medicinal y los productos derivados del cannabis para el tratamiento del dolor.
 - d) La evidencia del cannabis medicinal en el tratamiento del dolor se basa en la poca variabilidad y el bajo nivel de riesgo de sesgo de los estudios randomizados.

- 5. Actualmente el cannabis medicinal y sus derivados tienen evidencia en la utilización para:**
 - a) Tratamiento del dolor neuropático.
 - b) Espasticidad.
 - c) Náuseas y vómitos tras quimioterapia.
 - d) Epilepsia refractaria.
 - e) Todas son correctas.

- 6. En relación con el sistema endocannabinoide:**
 - a) Los principales endocannabinoides son el CB1 y el CB2.
 - b) El THC y el CBD son los principales endocannabinoides del cuerpo humano.
 - c) El CBD actúa principalmente en los receptores CB1 del sistema nervioso central.
 - d) El sistema endocannabinoide es un sistema ubicuo en el organismo, que regula funciones básicas como el apetito o el sueño.
 - e) Todas son correctas.

- 7. Según el “position paper” de la EFIC (European Pain Federation), señale la respuesta correcta:**
- El uso de cannabis medicinal puede ser considerado una terapia de tercera línea en dolor neuropático.
 - Existe una evidencia científica contrastada por estudios de rigurosa calidad para el uso de cannabis medicinal inhalado sin apenas efectos adversos a largo plazo pulmonares, en embarazadas o en jóvenes.
 - Existe evidencia científica de que en dolor no neuropático está indicado el uso de forma sistemática de cannabis medicinal por su efecto analgésico potente sin necesidad del uso concomitante de opioides.
 - Los cannabinoides orales no tienen ninguna evidencia ni estudio que los respalde como antieméticos en el tratamiento de náuseas y vómitos por quimioterapia ni para el tratamiento de la espasticidad de la esclerosis múltiple.
- 8. Tras analizar las publicaciones que relacionan los cannabinoides y la fibromialgia, se puede concluir:**
- Los cannabinoides no son una opción con gran potencial en el tratamiento de la fibromialgia.
 - No existen estudios fiables que justifiquen la indicación de cannabinoides como tratamiento del síndrome fibromiálgico.
 - La fibromialgia ha demostrado beneficiarse de un tratamiento único y dirigido.
 - El sistema endocannabinoide se considera que tiene poca influencia en la sintomatología de la fibromialgia.
- 9. De las siguientes cuatro aseveraciones sobre aspectos bioquímicos del sistema endocannabinoide, por favor indique la que crea que es la verdadera:**
- El efecto del cannabis medicinal se ejerce en su totalidad a través de la activación de los receptores cannabinoides CB1 y CB2.
 - El tetrahidrocannabinol (o THC) actúa sobre receptores distintos a los endocannabinoides (anandamida, 2-araquidonilglicerol).
 - Comparados con otros receptores neuronales (por ejemplo, los dopaminérgicos), los receptores encefálicos de CB1 están en relativa minoría.
 - El receptor CB1 ejerce su acción a través de acoplamiento a proteínas G intracelulares en neuronas pre-sinápticas de características glutaminérgicas y GABAérgicas.
- 10. De las siguientes cuatro aseveraciones sobre aspectos clínicos del cannabis medicinal, por favor indique la que crea que es la verdadera:**
- El cannabinal (CBD) ha demostrado particular eficacia como agente epiléptico en casos de convulsiones infantiles fármaco-resistentes (Síndrome de West, por ejemplo).
 - Los efectos antitumorales del THC como inhibidor del crecimiento tumoral del glioblastoma múltiple han sido ampliamente demostrados gracias a experimentación animal y humana.
 - El efecto analgésico del THC comparado con el placebo ha demostrado irrefutablemente beneficios clínicos en el manejo del dolor en pacientes con osteoartritis degenerativa.
 - La mejora del apetito en pacientes con caquexia de origen oncológica se debe principalmente a la acción terapéutica del CBD.
- 11. De las siguientes cuatro aseveraciones sobre aspectos farmacocinéticos del cannabis medicinal, por favor indique la que crea que es la verdadera:**
- La administración inhalada del cannabis medicinal es la preferida por los clínicos, ya que permite un cálculo de la dosis administrada de forma muy precisa.
 - La administración oral de THC tiene una farmacocinética que asemeja a los preparados analgésicos de liberación extendida, es decir, inicio de acción lento y duración de efecto prolongado.
 - La vía de administración inhalada es la más apropiada para el control de los síntomas persistentes de larga duración como el dolor crónico, ya que permite a los pacientes el hacerse administraciones frecuentes a voluntad.
 - A la vista de las evidencias científicas disponibles, es razonable decir que la administración tópica es particularmente útil en el campo de la medicina del dolor.
- 12. De las siguientes cuatro aseveraciones sobre aspectos clínicos del cannabis medicinal, por favor indique la que crea que es la verdadera:**
- Tanto el THC como el CBD tienen efectos psicotrópicos: el THC tiene efectos euforizantes y el CBD efectos sedativos.
 - La presencia de receptores cannabinoides en el bulbo raquídeo explica el riesgo del cannabis medicinal de provocar depresión respiratoria.
 - El CBD no ejerce sus efectos analgésicos a través de receptores cannabinoides.
 - La presencia de CBD en el producto consumido es imprescindible para que el THC consiga ejercer su efecto terapéutico.

- 13. De las siguientes cuatro aseveraciones sobre aspectos clínicos del cannabis medicinal, por favor indique la que crea que es la verdadera:**
- a) Según los estudios embriológicos disponibles, las pacientes embarazadas que consumen CBD no ponen a sus fetos en riesgo de desarrollar teratogenicidad.
 - b) El tratamiento con cannabis medicinal en pacientes anticoagulados no supone ningún riesgo para el paciente.
 - c) La metabolización hepática del THC y el CBD justifica la particular atención en aquellos pacientes que toman fármacos que requieran monitorización plasmática.
 - d) El THC ha demostrado especial utilidad en pacientes con historia de adicción a opioides, particularmente en los que presentan comorbilidad con esquizofrenia.
- 14. Un hombre de 28 años se presenta a la clínica para su evaluación. Tiene un historial médico anterior de un accidente de construcción relacionado con el trabajo en el que sufrió múltiples fracturas vertebrales y múltiples hernias de disco. Solicita una sustancia controlada de la Lista I por su potencial beneficio *out of label* para el tratamiento del dolor crónico. ¿Cuál es el efecto secundario más común de este agente farmacológico?:**
- a) Depresión respiratoria.
 - b) Hipertensión maligna.
 - c) Mareo y somnolencia.
 - d) Recaída de la esclerosis múltiple.