

Cannabis y dolor ¿Podremos ver el bosque tras los árboles?

Cannabis and pain Will we be able to see the woods behind the trees?

Noemí Sánchez Nàcher

Universitat de les Illes Balears

Recibido: 03/09/2019· Aceptado: 17/09/2019

Palabras Clave

Cannabis medicinal; Manejo del dolor; Dolor crónico; Cannabis Sativa.

Key Words

Medical cannabis; Pain management; Chronic pain; Cannabis Sativa.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la planta de *Cannabis Sativa L.*, sus derivados y componentes están generando mucha atención en diferentes ámbitos, en parte, derivada de su legalización para usos terapéuticos en al menos 30 países (como, por ejemplo, Canadá, Australia, Uruguay, Israel), así como en la mayoría de estados de Estados Unidos (33 estados, por el momento). Este hecho, ha incentivado a que la comunidad científica comience a mostrar mayor interés por las propiedades

del cannabis, viéndose reflejado en el asombroso aumento de estudios relacionados, existiendo casi la misma producción científica en los últimos 10 años que en toda la historia previa. Curiosamente, este incremento de producción científica se ha generado pese a las dificultades existentes para investigar con cannabis, al encontrarse actualmente dentro de la Lista I de la Convención Única de 1961 sobre estupefacientes. Este estatus legal de la planta no permite, o dificulta en demasía, la experimentación, con lo que es muy difícil encontrar ensayos clínicos

— Correspondencia a: _____
Noemí Sáqnchez Nàcher
Email: n.s.nacher@gmail.com



controlados que evalúen su efectividad, aunque sí con algunos de sus cannabinoides, ya que no tienen el mismo estatus legal. De hecho, en nuestro país, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios aprobó el medicamento *Sativex*, el cual contiene una combinación 1:1 de Dronabinol (THC1 sintético) y extracto de CBD2 de la planta de cannabis, con indicación aprobada para el tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple (aunque se receta de forma compasiva para otras indicaciones).

Pese a que los tratamientos cannábicos comienzan a introducirse en la farmacopea, la confusión y el estigma creados alrededor de esta planta están generando mucha controversia mediática, política y legal respecto a sus propiedades terapéuticas y, por ende, la posibilidad de su legalización o regulación (ni que decir tiene la mayor controversia en sus usos recreativos). Sin embargo, aparentemente existe poca o ninguna en los ámbitos científicos, o sociales en el uso medicinal y principalmente en caso concreto del manejo del dolor. Como ejemplos relevantes en el ámbito científico podemos encontrar los informes de la *National Academies of Sciences* y el *Comité de Expertos en Dependencia a Drogas*. En concreto, la *National Academies of Sciences* publica en su informe de 2017 que “existe evidencia sustancial” de que el cannabis es un tratamiento efectivo para el manejo del dolor crónico, entre otras patologías. Por otro lado, tras la 40ª reunión del Comité de Expertos en Dependencia a Drogas, celebrada en junio de 2018, se emitió una serie de recomendaciones para la Organización Mundial de la Salud, en las que concluye que el CBD no debería encontrarse en los tratados internacionales sobre drogas al no ser considerado

como tal. Respecto a la planta, sus extractos, THC e isómeros consideran que existe suficiente evidencia como para realizar una revisión crítica sobre su estatus legal. Cambiando este estatus sería posible la realización de ensayos clínicos controlados sobre la efectividad de la planta, hecho que haría avanzar enormemente nuestro conocimiento sobre sus propiedades. Respecto al ámbito social, según la última encuesta del CIS de noviembre de 2018, el 84% de las personas encuestadas se decantaron a favor de “la venta de marihuana en establecimientos y en determinadas condiciones” para uso médico, con lo que la opinión pública parece estar bastante posicionada a favor del uso terapéutico de la planta.

DOLOR CRÓNICO Y CANNABIS

El dolor se puede definir como una percepción subjetiva resultante de la transducción, transmisión y modulación de la información sensorial filtrada a través de la propia genética e historia de aprendizaje, que además es modulado por el estado psicológico y emocional, así como el contexto sociocultural (Turk y Monarch, 2002). Asimismo, cuando el dolor se cronifica suele ir acompañado de depresión, ansiedad, insomnio y problemas sociales (van Hecke et al., 2013), los cuales agravan la situación de la persona que lo padece. El 17,25% de la población española padece algún tipo de dolor crónico, sin embargo, es interesante observar que las personas con dolor moderado tomen más medicación que aquellas con dolor severo y que el 51,22% de las personas con dolor crónico no tengan prescripciones de medicamentos para tratar el



dolor (*National Health and Wellness Survey [NHWS]*, 2010). De los datos extraídos de esta encuesta se observa que pese a la alta prevalencia de población con dolor, no existe una adherencia a los tratamientos médicos al uso equivalente, y esta circunstancia se agrava en el caso de las personas con dolor severo. Observando una necesidad de búsqueda de nuevas estrategias para el manejo del dolor, ya que los datos muestran que las existentes no están funcionando para todas las personas.

En el estado español no existen datos publicados sobre el número de pacientes con dolor crónico que utilicen cannabis, dada su condición de ilegalidad, pero en otros países como, por ejemplo, Estados Unidos, sí podemos obtener una instantánea. De hecho, según estudios recientes, el dolor crónico es la patología por la que más recurren los estadounidenses al cannabis, representando el 67% del total de los pacientes con licencia (Boehnke et al., 2019; Kosiba et al., 2019). Aunque existen diferencias, dependiendo del estatus legal que tiene el cannabis en cada estado y las aplicaciones médicas que le han concedido, el dolor crónico y, en concreto, el dolor severo (Park y Wu, 2017), siempre se mantiene en primera posición en los requerimientos de licencias de cannabis medicinal. Asimismo, los autores no encuentran diferencias de género en las razones aludidas para utilizar cannabis.

Teniendo en consideración los datos epidemiológicos previamente presentados sobre adhesión a tratamientos en el estado español, aquellas personas con dolor severo a quienes los tratamientos convencionales no les han dado resultado, intentarán paliar su dolor de algún modo, y no es descabellado pensar que, del mismo modo que las per-

sonas estadounidenses, tienen la posibilidad de hacerlo mediante cannabis.

¿Es realmente efectivo el cannabis en el tratamiento y/o manejo del dolor crónico?

El sistema endocannabinoide es un sistema biológico complejo y ubicuo que posee múltiples funciones fisiológicas. Dicho sistema, se expresa prácticamente a lo largo de todo el organismo (por ejemplo, sistema nervioso, sistema digestivo, aparato reproductor, músculos, sistema inmune), teniendo una gran presencia en las vías nociceptivas. Se ha descubierto que el sistema endocannabinoide representa un importante sistema endógeno de control del dolor, el cual funciona paralelamente al sistema opioide, siendo ambos cruciales en la resolución de estados de dolor, así como de los aspectos afectivos y cognitivos del mismo (Woodhams et al., 2017). Este hecho ha propiciado que dicho sistema sea visto como una prometedora diana terapéutica, dada la presente crisis de opioides y la falta de herramientas para el manejo del dolor crónico severo.

La evidencia clínica, es decir, la experiencia subjetiva que informan las personas usuarias, sumado a la historia de la medicina, sugieren que existen numerosas propiedades terapéuticas en la planta, como es el caso del manejo del dolor. Sin embargo, los estudios de revisión y meta-análisis revelan una marcada disparidad en cuanto a la eficacia de los cannabinoides. En un reciente estudio de revisión de Campbell y colaboradoras (2019), se ponen de relieve diferentes limitaciones de los ensayos clínicos llevados a cabo con terapias cannabi-



cas, entre los que se encuentran la selección y tamaño de la muestra, y la limitada duración de los ensayos. Otra limitación observada en las revisiones es el hecho de mezclar y tratar como iguales diferentes terapias cannábicas como son el *cannabis medicinal* y las *medicinas basadas en cannabis* (Lynch et al., 2015). El primer término hace referencia al uso de la planta de cannabis, o extractos de la misma, mientras el segundo hace referencia a cannabinoides sintéticos o extractos depurados de algún cannabinoide específico, siendo por el momento THC y/o CBD los más utilizados. Este hecho de agrupar diferentes tipos de terapias cannábicas es un error, ya que la planta, además de los dos cannabinoides famosos, posee más de 400 compuestos (siendo más de 100 de ellos cannabinoides) los cuales interactúan entre sí modulando su acción fisiológica. Por esta causa, en principio, la planta completa debería tener diferente efecto que la extracción o síntesis de THC o CBD en solitario, debido a su mayor complejidad química. De hecho, se muestran importantes diferencias en la farmacocinética dependiendo de la fuente del cannabinoide, el perfil de cannabinoides e incluso las vías de administración (Campbell et al., 2019), con lo que si se mezclan todas estas variables no es posible obtener un resultado objetivo del efecto del tratamiento sobre el dolor crónico. Otra cuestión a tener en cuenta es la caracterización misma del dolor crónico, ya que pese a tener igual manifestación clínica, la fisiopatología de cada tipo es muy diferente; pero, a menudo, tanto para realizar ensayos como en las revisiones, se agrupan todas las tipologías en un doloroso cajón desastre. También la misma valoración del dolor puede conducir a

resultados sesgados, ya que como se indica al inicio del apartado, el dolor crónico es multidimensional, así que no es realista únicamente medir la variación en la intensidad del dolor sino que se deberían incluir otros aspectos de tipo psicológico como la percepción de calidad de vida o bienestar. En esta línea, en un ensayo clínico no aleatorizado con cannabis medicinal, donde se analizó el efecto de la coadministración de cannabis en decocción junto con el tratamiento convencional, en un amplio abanico de pacientes con dolor crónico no oncológico (véase: fibromialgia, radiculopatía, dolor de cabeza, artritis reumatoide, dolor neurológico, otros síndromes con dolor crónico) se observó que el tratamiento redujo levemente la intensidad del dolor, sin embargo, mejoró significativamente el funcionamiento diario, así como permitió una reducción en los síntomas de ansiedad y depresión (Poli et al., 2018). Este último estudio pone de relieve que la intensidad de dolor puede permanecer casi invariable (como ocurre en otros ensayos clínicos controlados), sin embargo si se analizan otros parámetros relacionados con el dolor, como la calidad de vida y bienestar personal, se observa una mejora significativa. Sin embargo y pese a las limitaciones descritas, existe cierto consenso científico en la utilidad del cannabis para el manejo del dolor crónico, aunque no para todos los tipos (Romero-Sandoval et. al., 2017).

Según los ensayos clínicos y estudios de revisión consultados, los mayores efectos y con mayor evidencia científica en la reducción de la intensidad del dolor se encuentran en el dolor crónico de origen neuropático (Romero-Sandoval et. al., 2017; Müche et al., 2018; Poli et al., 2018; Urits et al., 2019a



y b). En particular, en un reciente análisis de “*datos de la vida real*”, muestra que las medicinas basadas en cannabis no sólo palian el dolor mediante la reducción de la intensidad misma del dolor, sino que parece apuntar hacia una mejora significativa en otros parámetros relacionados como mejora en las actividades de la vida diaria, sueño, estado anímico, bienestar, así como calidad de vida tanto física como psicológica. Estos resultados se mostraron más significativos en las personas con dolor neuropático en comparación a los grupos de dolor mixto o nociceptivo (Ueberall et al., 2019).

En relación al dolor musculoesquelético parecen no existir ensayos clínicos controlados, pese a ser una de las condiciones con mayor prevalencia en dolor crónico (Campbell et al., 2019). Respecto al dolor de tipo oncológico, los ensayos clínicos realizados con medicinas basadas en cannabis, especialmente nabiximoles (*Sativex*), muestran una efectividad cuestionable en la reducción de la intensidad del dolor (Romero-Sandoval, 2017; Häuser et al., 2019), aunque parece mejorar el sueño en estos pacientes (Urits et al., 2019b).

En el caso del dolor de tipo reumático, existen ensayos clínicos que muestran que los nabiximoles son efectivos en la reducción del dolor generado por artritis reumatoide (Urits et al., 2019b), mientras otros dicen lo contrario (Romero-Sandoval, 2017). Los estudios con fibromialgia muestran el mismo patrón de resultados también causado, en parte, por la escasez de ensayos clínicos controlados de alta calidad de evidencia (Fritzcharles et al., 2016). Sin embargo, en un reciente estudio observacional llevado a cabo con cannabis medicinal para el tratamiento de la fibromialgia, se observa una

mejora significativa en los síntomas asociados a esta patología, así como en su calidad de vida (Sagy et al., 2019). En esta línea el profesor Ethan Russo (2001, 2016) presentó una *teoría de deficiencia clínica endocannabinoide* como base fisiológica de esta patología (así como otros síndromes resistentes a tratamiento como migraña y colon irritable), que ha sido citada ampliamente, aunque no ha sido estudiada en profundidad.

Pero siendo el cannabis una “droga”, ¿es seguro el uso de terapias cannábicas?

Opino que debemos intentar eliminar el estigma de “droga” creado durante décadas sobre esta planta el cual se está interponiendo en el completo desarrollo y conocimiento científico. De hecho, en el estudio antes citado de Poli y colaboradores (2018), se indica que hasta 38 pacientes no fueron incluidos en el estudio, ya que no quisieron tomar cannabis dado el estigma que acarrea, y otros 87 no pudieron conseguir su medicación, ya que no disponían de ella en la farmacia (por el estigma de los farmacéuticos). Estos hechos serían impensables en un ensayo clínico con cualquier otra sustancia.

Se plantean dos problemas principalmente respecto a las terapias cannábicas: el primero guarda relación con los efectos secundarios y el segundo con la posibilidad de usos problemáticos o adicción. Los ensayos clínicos realizados con medicinas basadas en cannabis consultados muestran efectos secundarios de tipo leve a moderado como mareo, sequedad de boca, confusión, cambios de humor y trastornos cognitivos, entre otros. Estos efectos suelen estar asociados a mayores concen-



traciones de THC y son más consistentes en personas que nunca han sido expuestas al cannabis en comparación con personas con experiencia previa (ver Campbell et al., 2019). Mientras en alguna revisión se llega a cuestionar si la mejora clínica puede ser superada por los daños potenciales (Mücke et al., 2018), en otros estudios y revisiones se muestran las terapias como seguras y tolerables, incluso en estudios longitudinales, además se alude a que los efectos beneficiosos superan los adversos (ver Poli et al., 2018, Ueberall et al., 2019; Urts, et al., 2019a y b). Pese a los efectos secundarios descritos, los fitocannabinoides nunca han sido relacionados con sobredosis o efectos fatales, tanto en uso terapéutico como recreativo, posiblemente a causa de que no existen receptores cannabinoides en el tronco cerebral (Maroon y Bost, 2018) y de que los preparados utilizados de forma medicinal suelen contener a su vez CBD el cual mitiga los efectos del THC. Respecto al segundo problema planteado, se ha observado, principalmente mediante encuestas, que las personas que utilizan cannabis de forma terapéutica en comparación a aquellas que lo utilizan de forma recreativa, son personas de mayor edad, muestran una mayor historia de uso, menores problemas relacionados con el uso del cannabis, no lo utilizan en mayores cantidades o frecuencia y muestran preferencia por variedades de cannabis ricas en CBD (como el *Cannabis indica*) (Cohen et al., 2016). Además, el patrón de consumo en estas personas se asemeja más a una pauta de medicación (Sznitman, 2017).

Un beneficio secundario aludido al uso de terapias cannábicas como analgésico, es el potencial para reducir la cantidad de

opioides prescritos, principalmente dada la actual epidemia opioide existente, donde 142 personas mueren al día derivado del abuso de este analgésico (Nájera, 2017). Los estudios preclínicos, ecológicos y epidemiológicos sugieren la posibilidad de que las terapias cannábicas puedan reducir la cantidad de opioides o incluso sean un reemplazo (Capmbell et al., 2019). De hecho, se ha llegado a observar una reducción del 47% en la toma de opioides, incluso el cese de la prescripción en el 40% de los pacientes con dolor crónico involucrados en un programa de cannabis medicinal (Vigil et al., 2017).

La información consultada apoya la posibilidad de utilización del cannabis como herramienta para el manejo del dolor, ya sea en mayor o menor medida, bien en su forma herbal como sintética, sin embargo, se necesita de más investigación para trazar los perfiles de eficacia para cada síndrome. Pero no podremos avanzar libremente en el conocimiento sobre esta planta y sus compuestos, si se sigue manteniendo su estatus legal, ya que existen muchas restricciones para la investigación con humanos. Asimismo se deben abolir los prejuicios y estigmas entorno a la planta, y las personas que la utilizan, para de ese modo eliminar barreras y que las personas sean totalmente libres a la hora de elegir su tratamiento.

***ABREVIATURAS:**

1. THC: delta-9 tetrahidrocannabinol, fitocannabinoide reconocido con efectos psicoactivos y efectos medicinales.
2. CBD: cannabidiol, fitocannabinoide reconocido que no posee efectos psicoactivos, pero sí efectos medicinales.



BIBLIOGRAFÍA

- Boehnke, K. F., Gangopadhyay, S., Daniel, J., Clauw, D. J. y Haffaje, R. L. 2019. Qualifying Conditions of Medical Cannabis License Holders in the United States. *Health Aff (Millwood)*. 38(2): 295-302.
- Campbell, G., Stockings, E., Nielsen, S. 2019. Understanding the evidence for medical cannabis and cannabis-based medicines for the treatment of chronic non-cancer pain. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 269:135-144
- Centro de Investigaciones Sociológicas. Barómetro de noviembre 2018. Estudio nº 3231.
- Cohen, N., Heinz, A.J., Ilgen, M., Bonn-Miller M.O. 2016. Pain, Cannabis Species, and Cannabis Use Disorders. *J of Studies on Alcohol and Drugs*.
- Fitzcharles, M.A., Ste-Marie, P.A., Hauser, W., Clauw, D.J., Jamal, S., Karsh, J., et al. 2016. Efficacy, tolerability, and safety of cannabinoid treatments in the rheumatic diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 68(5):681-8.
- Häuser, W., Welsch, P., Klose, P., Radbruch, L., Fitzcharles, M.A. 2019. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain. A systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Schmerz*. doi: 10.1007/s00482-019-0373-3. [Epub ahead of print]
- van Hecke, O., Torrance, N., Smith, B.H., 2013. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *British Journal of Anaesthesia* 111 (1), 13-18.
- Lynch, M.E., Ware, M.A. 2015. Cannabinoids for the treatment of chronic non-cancer pain: an updated systematic review of randomized controlled trials. *J Neuroimmune Pharmacol*. 10(2):293-301.
- Maroon, J., Bost, J. 2018. Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. *Surg Neurol Int*. 9: 91.
- Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. 2018. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD012182.
- Nájera, R. 2017. La epidemia de opiáceos. Un nuevo reto para el SIDA. *Revista Española de Drogodependencias*. 42(4) 5-12.
- National Academies Of Sciences, E., and Medicine, 2017. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: the Current State of Evidence and Recommendations for Research*. The National Academies Press, Washington, DC.
- National Health and Wellness Survey (NHWS) Spain. 2010.
- Park, J.Y., Wu, L.T., 2017. Prevalence, reasons, perceived effects, and correlates of medical marijuana use: a review. *Drug Alcohol Depend*. 177, 1-13.
- Poli, P., Crestani, F., Salvadori, C., Valenti, I., Sannino, C. 2018. Medical Cannabis in Patients with Chronic Pain: Effect on Pain Relief, Pain Disability, and Psychological aspects. A Prospective Non randomized Single Arm Clinical Trial. *Clinical Ter.*, 169 (3):e102-107.



- Romero-Sandoval, E.A., Kolano, A.L., Alvarado-Vázquez, P.A. 2017. Cannabis and Cannabinoids for Chronic Pain. *Curr Rheumatol Rep.* 19:67.
- Russo, E.B. 2001. Hemp for headache: an in-depth historical and scientific review of cannabis in migraine treatment. *J Cannabis Ther.* 1:21-92.
- Russo, E.B. 2016. Clinical Endocannabinoid Deficiency Reconsidered: Current Research Supports the Theory in Migraine, Fibromyalgia, Irritable Bowel, and Other Treatment-Resistant Syndromes. *Cannabis and Cannabinoid Research Volume I.*
- Sagy, I., Schleider, L.B., Abu-Shakra, M., Novack, V. 2019. Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Fibromyalgia. *J. Clin. Med.* 8, 807.
- Sznitman, S.R. 2017. Do recreational cannabis users, unlicensed and licensed medical cannabis users form distinct groups? *Int J Drug Policy.* 42:15-21.
- Turk, D.C., Monarch, E. S., 2002. Biopsychosocial perspective on chronic pain. In: Turk D. C., Gatchel R.J. (Eds), *Psychological approaches to pain management, second edition: A practitioner's handbook.* Guildford publications. Pp. 3-23.
- Ueberall, M.A., Essner, U., Mueller-Schwefe, G. HH. 2019. Effectiveness and tolerability of THC:CBD oromucosal spray as add-on measure in patients with severe chronic pain: analysis of 12-week open-label real-world data provided by the German Pain e-Registry. *Journal of Pain Research.* 12 1577-1604.
- Urits, I., Borchart, M., Hasegawa, M., Kochanski J., Orhurhu, V., Viswanath O. 2019. An Update of Current Cannabis-Based Pharmaceuticals in Pain Medicine. *Pain Therapy* 8:41-51.
- Vigil, J.M., Stith, S.S., Adams, I.M., Reeve, A.P. 2017. Associations between medical cannabis and prescription opioid use in chronic pain patients: a preliminary cohort study. *PLoS ONE* 12(11), 1-13.
- WHO Expert Committee on Drug Dependence, fortieth report. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO Technical Report Series, No. 1013). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Woodhams, S.G., Chapman, V., Finn, D.P., Hohmann, A.G., and Neugebauer V. 2017. The Cannabinoid System and Pain. *Neuropharmacology.* 15; 124: 105-20.