



Tratamiento de la dependencia a cannabis: ¿ha llegado la hora? *Treating cannabis addiction: Has the time come?*

Eduardo López-Briz

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia, España). CASP España.

Recibido: 28/11/2018 · Aceptado: 03/12/2018

Referencia

Lintzeris N, Bhardwaj A, Mills L, Dunlop A, Copeland J, McGregor I, et al. Nabiximols for the treatment of cannabis dependence. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2019;179:1242-53. doi:10.1001/jamainternmed.2019.1993

[Protocolo publicado independientemente: Bhardwaj AK, Allsop DJ, Copeland J, McGregor IS, Dunlop A, Shanahan M, et al. Randomised Controlled Trial (RCT) of cannabinoid replacement therapy (Nabiximols) for the management of treatment-resistant cannabis dependent patients: a study protocol. *BMC Psychiatry* 2018;18:140. doi: 10.1186/s12888-018-1682-2]

RESUMEN

Aparte del alcohol y del tabaco, la sustancia psicoactiva más utilizada en el mundo es el cannabis y, tal y como Lintzeris et al. indican en la Introducción del artículo que se comenta, afecta al mayor número global de personas dependientes de una sustancia ilegal. Se calcula que en Australia un 10,4% de la población adulta usó cannabis en el año anterior y aproximadamente un 10% de ella describía modelos de dependencia en su consumo; para la población australiana, este

número vendría a suponer más de 255.000 personas.

Siguiendo un razonamiento parecido al de los tratamientos de las dependencias a opiáceos o a nicotina mediante su reemplazo con agonistas, Lintzeris et al. plantearon un ensayo clínico mediante el uso de nabiximoles¹ en el tratamiento de la dependencia

1 Nabiximoles es el nombre con el que se conoce una mezcla a partes iguales de tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) comercializada en diversos países con el nombre de Sativex® (Urits et al., 2019).

— Correspondencia a: _____
Eduardo López-Briz
e-mail: lopez_edubri@gva.es



a cannabis. Para ello reclutaron a pacientes de 18 a 65 años, dependientes a cannabis de acuerdo con los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su 10ª edición, que habían fracasado en el intento de abandonar la sustancia en intentos previos, que proporcionaron consentimiento informado y que estaban de acuerdo con los términos del ensayo, incluyendo la prohibición de conducir y el uso de métodos fiables de anticoncepción. Se excluyeron pacientes con otros trastornos de adicción a sustancias (excepto cafeína y nicotina), trastornos psiquiátricos graves (incluyendo epilepsia o psicosis), embarazo o lactancia, imposibilidad de seguimiento, incapacidad de guardar la medicación de forma segura, enfermos judiciales o tratamiento para la adicción a cannabis en los meses anteriores.

El reclutamiento se llevó a cabo vía telefónica, con una muestra calculada de 142 participantes para detectar diferencias en las tasas de abstinencia entre nabiximoles y placebo del 22%. La aleatorización se hizo mediante el procedimiento de bloques balanceados y se ocultó la secuencia de aleatorización a participantes, clínicos e investigadores.

La intervención consistió en la administración vía oromucosa de un spray conteniendo 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD por cada pulsación de 0,1 ml durante 12 semanas. El placebo fue una solución alcohólica saborizada con menta e idéntica a la activa. Para asegurar el cegado, se analizó si los participantes conocían el grupo al que habían sido asignados. Se dispensó la medicación semanalmente y las dosis se ajustaron en las visitas semanales para optimizar la eficacia y la seguridad. Se estableció una dosis máxima diaria de 32 administraciones en 4 dosis divididas (86,4 mg de THC y 80 mg de

CBD). Además de la administración de fármaco, se ofreció a los participantes 6 sesiones de terapia cognitivo-conductual (TCC), eliminando del estudio a los que dejaban de asistir a 2 semanas consecutivas.

El resultado primario establecido fue el número de días de consumo de cannabis ilícito comunicado por el propio participante durante las semanas 1-12, cuantificado como el nº de días de uso de cannabis declarado en los 28 días anteriores a la entrevista con el equipo investigador (cada 4 semanas). Este mismo dato se utilizó para calcular el porcentaje de personas que alcanzaron la abstinencia y el de las que alcanzaron una reducción del 50% o más en el consumo. Se hicieron determinaciones analíticas de THC y metabolitos en orina para validar las comunicaciones de los participantes del grupo placebo, dado que la técnica no es capaz de distinguir entre cannabinoides legales e ilegales.

Los resultados secundarios analizados fueron, además de la seguridad del tratamiento, un amplio número de escalas (*Cannabis Withdrawal Scale*, *Marijuana Craving Questionnaire*, *Cannabis Problems Questionnaire*, *Alcohol Use Disorders Identification Test*, test de Fagerström de dependencia a nicotina, encuesta general de estado de salud y función psicosocial), la utilización aberrante de la medicación del ensayo, la participación en delitos autocomunicada y finalmente la satisfacción global con el tratamiento.

El análisis final se hizo de acuerdo con un modelo por intención de tratar modificado, en el que se consideró únicamente a los pacientes que habían recibido al menos una dosis de medicación.

Tras analizar 409 participantes, finalmente se aleatorizaron 137, 64 en el grupo



nabiximoles y 73 en el grupo placebo. De ellos finalmente sólo pudieron evaluarse a la semana 12 por distintas razones 30 pacientes en cada grupo (46,9%). Ambos grupos estuvieron balanceados en cuanto a las características demográficas y clínicas, destacando una media de uso de 2,3 g de cannabis/día durante 25,7 días en los últimos 28 días. Todos ellos usaban sumidad florida de la planta, que consumían mediante pipas de agua (73,4%) o cigarrillos (23,4%). No hubo diferencias significativas entre los grupos en el uso de dosis de spray entre las semanas 2 y 12 del ensayo ($17,6 \pm 9,5$ en el grupo activo; $18,5 \pm 9,5$ en el grupo placebo), en la retención en el ensayo (44,8% en el grupo placebo; 49,2% en el grupo nabiximoles) ni en el número de sesiones de TCC a las que asistieron los participantes.

En cuanto al resultado primario considerado, el grupo de placebo usó cannabis ilegal una media de $53,1 \pm 33,0$ días durante los 84 días de seguimiento, mientras que el grupo de participantes que usaron nabiximoles lo hicieron durante $35,0 \pm 32,4$ días, lo que supone una diferencia de 18,6 días (intervalo de confianza 95% 3,5-33,7 días).

Los resultados secundarios mostraron resultados diversos. La proporción de pacientes abstinentes que tuvieron 1 o más periodos de abstinencia de 4 semanas durante el ensayo no fueron diferentes entre ambos grupos (OR 1,63; IC95% 0,55-4,90), pero sí lo fue la proporción de participantes que redujeron su consumo de cannabis un 50% o más (28,9% en el grupo placebo y 54,1% en el grupo nabiximoles; OR 0,35; IC95% 0,13-0,90; NNT 4²; IC95% 2-29). Por su parte,

2 El NNT (acrónimo de número necesario a tratar) es el número de pacientes que hay que tratar con una intervención frente a otra para obtener una

las distintas escalas utilizadas mejoraron a lo largo del ensayo en ambos grupos pero no hubo diferencias significativas entre ellos. Un 74,5% de los participantes del grupo placebo recomendarían el tratamiento a un amigo, porcentaje que subía al 82,4% en el grupo de nabiximoles.

Los efectos adversos se repartieron de manera muy similar entre ambos grupos, siendo el más frecuente la cefalea. Un paciente del grupo placebo tuvo que ser hospitalizado por ideación suicida. El uso aberrante de la medicación del ensayo fue similar en ambas ramas del estudio.

Los autores mencionaron como limitaciones del estudio la baja retención a las 12 semanas (comparable sin embargo a la de trabajos previos), y concluyeron que el uso de agonistas en la dependencia al cannabis no parece ser una buena opción en esta situación clínica dada la elevada tasa de abandonos y la baja tasa de retenciones. No obstante, podría constituir una alternativa para los pacientes que no alcanzan una reducción sostenida del consumo a pesar de la TCC.

COMENTARIO

La utilización de cannabis es objeto en la actualidad de un intenso debate social, político y sanitario. La autorización de su uso con fines terapéuticos en numerosos estados, la creciente investigación en este campo y las posibles repercusiones económicas que ambos hechos podrían tener, obligan a considerar con cuidado y de manera crítica la información existente.

unidad de beneficio adicional. En este caso, por cada 4 pacientes que tratemos con nabiximoles un paciente más reducirá su consumo de cannabis un 50% o más que si tratamos con placebo.

Por otro lado, de acuerdo con el último informe europeo sobre drogas (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2018a), se estima que casi 88 millones de adultos europeos (entre 15 y 64 años) han consumido cannabis en algún momento de su vida. De ellos, cerca de 17 millones entre 15 y 34 años consumieron cannabis en el último año, con una relación de hombres y mujeres de dos a uno. Más de 140.000 solicitaron tratamiento, un 59% por primera vez y un 41% por segunda o sucesiva. España se sitúa a la cabeza de los países por la prevalencia de uso en jóvenes, con un porcentaje del 17,1% de consumo en el último año, estando implicado el cannabis en el 33% de las solicitudes de tratamiento por drogas (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2018a).

Se calcula que cerca del 80% de los pacientes dependientes a cannabis recaen en su uso regular tras 1-6 meses de la retirada o de intervenciones de terapia cognitivo-conductual (Lintzeris et al., 2019), lo que hace necesario plantear la búsqueda de alternativas terapéuticas que aumenten los porcentajes de éxito. En este sentido, las experiencias previas con agonistas cannabinoideos no han sido demasiado halagüeñas. Un ensayo con dronabinol, un derivado sintético del THC, no mejoró ni el porcentaje de abstinentes ni el número de días sin uso de cannabis con respecto a placebo (Levin et al., 2011), mientras que otro pequeño estudio (n=40) con nabiximoles proporcionó resultados igualmente desalentadores (Trigo et al., 2018).

Con esta perspectiva, el grupo de Lintzeris (Lintzeris et al., 2019) se atrevió con un nuevo ensayo de nabiximoles que hemos resumido más arriba, aumentando el tamaño de la muestra en busca de mejores resultados. De acuerdo con estudios previos

(que no son citados), se estimó un tamaño de muestra total de 142 participantes para poder poner de manifiesto una diferencia en la tasa de abstinencia entre el placebo y el grupo activo de un 22% con suficiente grado de fiabilidad. Finalmente se aleatorizaron 137 participantes, de los que sólo pudieron analizarse al final de las 12 semanas 60 de ellos, 30 por grupo. Se trata de unas pérdidas del 58,9% en el grupo activo y del 53,1% en el grupo placebo, no demasiado alejadas de las habituales en los ensayos clínicos de dependencia a sustancias pero que cuestionan seriamente la validez de los resultados, ya que es difícil sustraerse a la idea de que éstos, en todo caso, serán válidos únicamente en aquellos pacientes suficientemente motivados como para mantenerse adherentes hasta el final del periodo de seguimiento. A todo ello viene a sumarse que los participantes que no asistían dos semanas consecutivas a las sesiones de TCC eran sacados del estudio, introduciendo además un importante sesgo de “desgaste” (*attrition bias*), puesto que existieron diferencias sistemáticas en las causas por las que los pacientes abandonaron el ensayo (Nunan et al., 2018).

Aunque los autores declararon haber hecho un análisis por intención de tratar modificado (que comprendía los pacientes que al menos recibieron una dosis de medicamento o de placebo), las diferencias con respecto al análisis no modificado (es decir, tomando como denominador el número real de pacientes aleatorizados) no son relevantes.

Otro aspecto interesante a analizar en el ensayo es el enmascaramiento. A pesar de los esfuerzos de los investigadores por hacer el placebo lo más similar posible al medicamento activo, casi la mitad del grupo placebo (49,1%) y el 82,4% del grupo nabiximo-



les predijeron correctamente a qué tipo de intervención estaban siendo sometidos, lo que invalida considerablemente el cegado e introduce un fuerte componente de subjetividad en la evaluación de los resultados. Debe considerarse que un cegado insuficiente o incorrecto es capaz de sesgar el resultado a favor de la intervención experimental en un 17% (Schultz et al., 1995), especialmente en aquellas variables “blandas” en las que el conocimiento de la intervención puede influir en la medida. Este factor es especialmente relevante en las investigaciones con cannabis o sus principios activos, y representa, como se ha publicado, su verdadero “talón de Aquiles” (Casarett, 2018), hasta tal punto que sobreestima los efectos terapéuticos e infraestima los efectos adversos de la terapia. Aunque introducir en el protocolo del estudio medidas del conocimiento del grupo de asignación (activo o placebo) por parte de los participantes, tal y como hicieron Lintzeris et al., es una buena medida, se han propuesto además otras tres formas de minimizar este sesgo (utilizar placebo psicoactivo, reclutar pacientes que no hayan usado previamente cannabis, estudiar preparados de cannabis con CBD) (Casarett, 2018), pero es evidente que la aplicación de estas medidas puede tener un papel cuando se ensaya cannabis en dolor crónico, espasticidad o anorexia pero no en dependencia a la sustancia.

Los más que modestos resultados del estudio de Lintzeris et al., que además están probablemente sobreestimados por los importantes sesgos de diseño, no desanimaron a sus autores para afirmar que ambos grupos mejoraron en relación con su salud general y psicosocial, y se embarcan en una explicación de las causas de este hecho, que se alejan poco del efecto placebo.

En resumen, y a pesar de las entusiastas conclusiones de los autores del ensayo, pensamos que queda un largo camino por recorrer para encontrar tratamientos eficaces en la dependencia a cannabis, y que seguramente éstos estarán relacionados con la utilización de agonistas, pero la hora aún no ha llegado.

BIBLIOGRAFÍA

- Casarett, D. (2018). The Achilles Heel of Medical Cannabis Research: Inadequate Blinding of Placebo-Controlled Trials. *JAMA Intern Med*, 178, (1), 9-10.
- Levin, F.R.; Mariani, J.J.; Brooks, D.J.; Pavlicova, M.; Cheng, W.; Nunes, E.V. (2011). Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*, 116, (1-3), 142-150.
- Lintzeris, N.; Bhardwaj, A.; Mills, L.; Dunlop, A.; Copeland, J.; McGregor, I.; et al. (2019). Nabiximols for the treatment of cannabis dependence. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*, 179, (9), 1242-1253.
- Nunan, D.; Aronson, J.; Bankhead, C. (2018). Catalogue of bias: attrition bias. *BMJ Evid Based Med* 23, (1), 21-22.
- Observatorio Europeo sobre las Drogas y las Toxicomanías (2018a). España. Informe sobre drogas 2018. Disponible en: http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/internacional/pdf/InformeDrogasEspaña2018_CDR2018Espanol.pdf (acceso noviembre de 2019).
- Observatorio Europeo sobre las Drogas y las Toxicomanías (2018b). Informe



europeo sobre drogas. Tendencias y novedades. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816_TDA-TI8001ESN_PDF.pdf (acceso noviembre de 2019).

Schulz, K.F.; Chalmers, I.; Hayes, R.J.; Altman D.G. (1995). Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*, 273, (5), 408-12.

Trigo, JM; Soliman, A; Quilty, LC; Fischer, B; Rehm, J; Selby, P et al. (2018). Nabiximols combined with motivational enhancement/cognitive behavioral therapy for the treatment of cannabis dependence: a pilot randomized clinical trial. *PLoS One*, 13, (1), e0190768.

Urits, I; Borchart, M; Hasegawa, M; Kochanski, J; Orhurhu, V; Viswanath, O (2019). An Update of Current Cannabis-Based Pharmaceuticals in Pain Medicine. *Pain Ther*, 8, (1), 41-51.