

# CANNABIS MEDICINAL Y DOLOR – PERSPECTIVA FARMACOLÓGICA

En esta 3er Nota de Actualización del Grupo de Interés Especial en Investigación en Dolor (GIEID) de la AAED, retomamos la actualización sobre el uso de cannabis medicinal en dolor crónico y consultamos al Dr. Miguel Miceli, Experto en Dolor, Anestesiólogo y Farmacólogo, para brindarnos una perspectiva actualizada sobre la base de la farmacología asociada al uso de cannabis y sus derivados.

La nota ofrece una mirada amplia y sucinta sobre el tema, analizando la historia detrás de la evolución del conocimiento de las propiedades farmacológicas del cannabis, los receptores sobre los que actúa, los usos terapéuticos, los efectos adversos y consideraciones sobre el uso de cannabionides naturales vs. sintéticos, comerciales vs. caseros.

## Dr. Miguel Bautista Miceli

Médico Anestesiólogo. Médico Farmacólogo Universitario.

Médico Experto en Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos.

Coordinador Unidad de Medicina del Dolor Hospital General de Niños “Dr. Pedro de Ellizalde”

Director Postgrado Universitario Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos. Universidad de Buenos Aires

SubDirector Curso Médico Especialista en Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires

---

## Cannabis: ¿Una Opción Terapéutica?

### Breve reseña histórica

La planta de Cannabis o *Cannabis sativa* (denominada comúnmente como cáñamo) es utilizada desde épocas muy antiguas de la Humanidad, tanto en la terapéutica médica como con fines religiosos y recreativos. Los primeros datos sobre el empleo de *Cannabis sativa* en el tratamiento de enfermedades provienen de la medicina china.

En el siglo XIX, el Cannabis empezó a utilizarse en la medicina occidental. En Inglaterra y Estados Unidos se utilizaban extractos crudos de flores, hojas y raíces, o extractos de resinas de Cannabis disuelta en etanol (a este preparado galénico se lo conocía como tintura de Cannabis) para el tratamiento de convulsiones infantiles, tétanos y diversas enfermedades reumáticas.

Durante las primeras décadas del siglo XX, aunque comenzó a disminuir su uso médico, siguieron apareciendo diversos artículos de investigación sobre las terapéuticas del Cannabis. Esta disminución en su uso pudo deberse a que, al no haberse logrado el aislamiento de los principios activos del Cannabis, había que usar preparaciones de la planta cruda o de sus extractos. Una consecuencia de la utilización de este tipo de preparados galénicos era el que no siempre se podían obtener resultados clínicos reproducibles, dada la amplia variabilidad de su

composición química (contenido de  $\Delta^9$  *trans* - THC, CBD), como así también por su fácil deterioro.

Sin embargo, en 1930 fue posible aislar el primer principio activo del Cannabis, el cannabidiol (CBD), aunque su estructura química fue determinada recién en 1963. El  $\Delta^9$  *trans* - tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$  *trans* - THC), principal principio activo del Cannabis, también fue caracterizado en la década de los sesenta (Gaoni y Mechoulam, 1964). Estos avances en la caracterización molecular del Cannabis abrieron las puertas a la investigación básica de las propiedades farmacológicas y terapéuticas del Cannabis y, al mismo tiempo, para el desarrollo de compuestos sin actividad psicomimética.

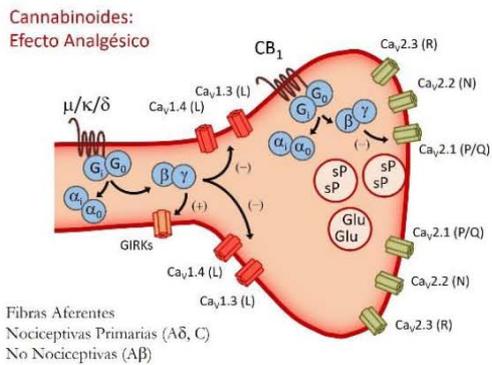
Estos descubrimientos se vieron potenciados hacia principios de los años 1990, al publicarse la presencia de receptores sinápticos específicos para los principios activos del Cannabis en el sistema nervioso central y periférico. A la fecha, los receptores cannabinoides mejor caracterizados son el CB1 y el CB2. Asimismo, se acepta que los principios activos del Cannabis, y en especial el  $\Delta^9$  *trans* - THC, actúan a través de dichos receptores específicos.

### **Receptores cannabinoides**

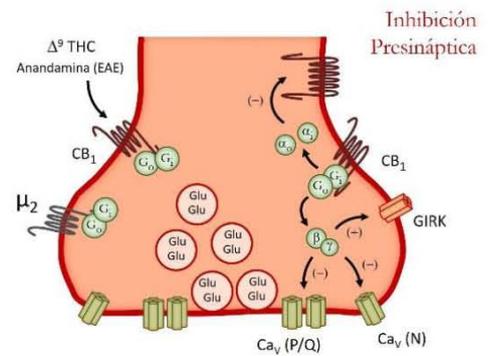
Los receptores CB1 se expresan con abundancia en la corteza cerebral (especialmente del hipocampo), en la corteza cerebelosa y los ganglios basales. Los receptores CB1 también están presentes (pero en menor cantidad) en tejidos periféricos, incluyendo: neuronas aferentes primarias, glándulas endocrinas y salivales, bazo, endotelio vascular, aparato reproductor, urinario, y gastrointestinal (intestino delgado). Finalmente, también es posible detectarlos en células periféricas inmunológicas (leucocitos, macrófagos).

Por su ubicación, los receptores CB1 están estrechamente asociados con las áreas cerebrales que regulan funciones importantes como la cognición (aprendizaje, memoria, pensamiento, juicio, concentración, etc.) y la percepción temporal y las motoras (movimiento, coordinación muscular, postura corporal). Los receptores CB1 modulan la liberación de numerosos neurotransmisores centrales (tanto excitatorios como inhibitorios), como ser: acetilcolina (ACh), noradrenalina (NA), serotonina (5 - HT), glutamato (Glu), dopamina (DA) y ácido y aminobutírico (GABA). Estos receptores también están presentes en las vías nerviosas nociceptivas periféricas (especialmente en la membrana plasmática de las terminales presinápticas liberadoras de glutamato y sustancia P de la médula espinal).

Por su parte, los receptores sinápticos CB2 se ubican principalmente en las células inmunitarias, como leucocitos (linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, células NK, monocitos) y macrófagos, donde modulan la liberación de citoquinas proinflamatorias, responsables de la respuesta inflamatoria.



**Figura 1.** El efecto analgésico de los cannabinoides es mediado por medio de la interacción con los receptores CB1 presinápticos, los cuales disminuyen la liberación de glutamato y sustancia P a partir de las fibras nociceptivas primarias.



**Figura 2.** El efecto analgésico se debe al mecanismo de inhibición presináptica (disminución en la entrada de Ca<sup>2+</sup>).

### **Cannabis sativa y su composición**

La planta de *Cannabis sativa* contiene más de 400 principios activos, de los cuales aproximadamente 60 corresponden a los denominados cannabinoides vegetales o fitocannabinoides. El principal fitocannabinoide corresponde al  $\Delta^9$  *trans* - tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$  *trans* - THC); el cual es responsable de la mayoría de los efectos psicomiméticos (o psicoactivos) y de los efectos terapéuticos (antiemético, analgésico, sedante y orexígeno) atribuidos al cannabis. Su isómero  $\Delta^8$  *trans* - THC poseen también efectos psicomiméticos. Los efectos farmacológicos del  $\Delta^9$  *trans* - THC se debe a la interacción con los receptores CB1 y CB2, pero también con otros receptores sinápticos (PPAR $\gamma$ , 5 - HT3A, GlyR) y canales iónicos (TRP A1, TRP M8, TRP V2)(Tabla 1).

Otro de los principales principios activos corresponde al cannabidiol (CBD), el cual corresponde a un cannabinoide no psicoactivo que presenta un mecanismo de acción diferente al  $\Delta^9$  *trans* - THC; pero comparte algunos de sus efectos terapéuticos. Los efectos farmacológicos del CBD se deben a la interacción con los receptores CB1, CB2, PPAR $\gamma$ , 5 - HT 1A, 5 - HT3A, GlyR; y con los canales TRP A1, TRP V1 y TRP V2 (Tabla 2).

Otros fitocannabinoides encontrados en la planta de *Cannabis sativa* son: cannabinoil (CBN), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC) y cannabivarina (CBV). Finalmente, es importante destacar que la multiplicidad de principios activos o secundarios del Cannabis no es intrascendente. Así, los resultados de estudios farmacológicos preclínicos (en animales de experimentación) sugieren que la administración conjunta de los diferentes cannabinoides potenciarían algunos de los efectos terapéuticos del  $\Delta^9$  *trans* - THC como el antiemético, analgésico y antiinflamatorio.

$\Delta^9$ - Tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ - THC)	
“Multitarget Drug”	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agonista CB1</li> <li>• Agonista CB2</li> <li>• Agonista GPR 55</li> <li>• Agonista GPR 18</li> <li>• Antagonista TRP M8</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agonista TRP V2</li> <li>• Agonista TRP A1</li> <li>• Agonista PPAR<math>\gamma</math></li> <li>• Antagonista 5 – HT3A</li> <li>• Agonista GlyR (<math>\alpha</math>1/<math>\beta</math>)</li> </ul>

<sup>[1]</sup> Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders  
Devinsky O, et al  
Epilepsia. 2014; 55 (6): 791 – 802

<sup>[2]</sup> Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy  
Devinsky O, Friedman D  
N Engl J Med. 2015; 373: 1048 – 1058

Cannabidiol (CBD)	
“Multitarget Drug”	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagonista CB1</li> <li>• Antagonista CB2</li> <li>• Antagonista GPR 55</li> <li>• Antagonista TRP M8</li> <li>• Bloqueante Ca<math>v</math>3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agonista 5 – HT 1A</li> <li>• Agonista 5 – HT 3A</li> <li>• Agonista GlyR (<math>\alpha</math>1/<math>\alpha</math>3)</li> <li>• Agonista TRP A1</li> <li>• Agonista TRP V1/2/3/4</li> <li>• Agonista PPAR<math>\gamma</math></li> </ul>

<sup>[1]</sup> Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders  
Devinsky O, et al  
Epilepsia. 2014; 55 (6): 791 – 802

<sup>[2]</sup> Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy  
Devinsky O, Friedman D  
N Engl J Med. 2015; 373: 1048 – 1058

**Tabla 1.** Farmacodinamia de  $\Delta$ 9 THC.

**Tabla 2.** Farmacodinamia de CBD.

## Cannabis y su uso terapéutico

En los últimos años se ha observado un creciente interés médico (pero especialmente, por parte de pacientes y de sus familiares, como así también de organizaciones no profesionales), en el potencial terapéutico de derivados o productos del cannabis como analgésico (en caso de dolor crónico neuropático), como antiemético (náuseas y vómitos postquimioterapia), como anticonvulsivante/antiepiléptico (en epilepsia refractaria), como orexígeno (en pacientes con HIV/SIDA y cáncer). Actualmente, se ha sumado la investigación preclínica y clínica en enfermedades degenerativas neurológicas (esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer), en epilepsia refractaria, en dolor crónico (especialmente neuropático) y en glaucoma. Este interés conllevó a un amplio y extenso debate sobre su real utilidad terapéutica, frente a la importante promoción de su uso manifestada por distintas asociaciones no profesionales de pacientes para el uso de preparados de dicha planta (por ejemplo: aceites de cannabis). Así, aún quedan irresueltos varios interrogantes: ¿Cuál es la evidencia científica para el uso de los preparados de Cannabis y/o de cannabinoides en la práctica asistencial? ¿Existe evidencia de eficacia y efectividad clínica? ¿Cuáles son los efectos adversos a corto y largo plazo?

La polémica sobre el uso y la prescripción terapéutica de los cannabinoides se alimenta por un importante debate científico y médico cruzado entre los expertos que abogan por esperar los resultados concluyentes de la investigación farmacológica preclínica (básica) y clínica; y los que piensan que, aunque es necesario seguir investigando, las pruebas de eficacia y seguridad de los cannabinoides evaluados en clínica son suficientes para aprobar el uso compasivo y regulado del cannabis en pacientes específicos (por ejemplo: pacientes con epilepsia refractaria o resistente a fármacos convencionales, pacientes oncológicos terminales).

Así, por un lado, varios estudios sobre el sistema endocannabinoide o sistema cannabinoide endógeno (sCBe), formados por neuromoduladores sinápticos (representados por: anandamina o AEA, 2 - araquidonil glicerol ó 2 -

AG, N - araquidonil dopamina o NADA, O - araquidonil etanolamina o virodamina) y sus respectivos receptores sinápticos específicos (receptores CB1 y CB2) han contribuido en gran medida a cimentar el interés farmacológico y terapéutico que existe sobre estos compuestos. Gracias a estos estudios, fue posible determinar que los receptores CB1 median el efecto analgésico del Cannabis (Figura 1 y 2). Por el contrario, tomando como ejemplo lo hecho en dolor, la mayoría de los ensayos clínicos disponibles hasta el momento presentan importantes limitaciones metodológicas produciendo evidencia que en el mejor de los casos es moderada a favor de la eficacia del uso de cannabis o cannabinoides para el tratamiento del dolor. Más aún, si existe seguridad clínica en el uso de este tipo de terapia, según lo disponen las distintas agencias reguladoras sanitarias nacionales e internacionales (ANMAT, FDA, EMA), aún queda por ser demostrado.

### **Efectos del Cannabis que no deben ser ignorados, más allá de su efecto terapéutico**

El interrogante sobre la seguridad clínica en el uso terapéutico del cannabis se basa en parte en el papel destacado que juega el sistema endocannabinoide sobre la modulación en la proliferación, migración, y supervivencia de las células neuronales progenitoras. La influencia del sistema endocannabinoide durante el desarrollo cerebral permite relacionar la inhalación crónica de cannabinoides (consumo de marihuana) durante el embarazo y las alteraciones neurológicas en los niños nacidos de madres adictas. Es muy importante agregar que la infancia y la adolescencia son períodos de un intenso neurodesarrollo y que el proceso de maduración cerebral continúa hasta la adolescencia (12 a 17 años); en esta etapa los cambios se aprecian sobre todo en las estructuras límbicas, como la corteza cerebral del hipocampo, pero es particularmente notable en la corteza cerebral prefrontal que muestra cambios ontogénicos importantes, incluyendo brotes y ramificación dendrítica, distribución de receptores, mielinización y programación de factores neurotróficos. Por lo mencionado anteriormente, es razonable asumir que cualquier alteración sostenida del sistema cannabinoide, como el consumo repetido de marihuana o de otros productos derivados del Cannabis, tendrá consecuencias graves y significativas sobre el desarrollo cerebral (neurogénesis).

Por otra parte, se debe tener presente que los pacientes que se automedican a menudo usan métodos de extracción y/o formas de administración muy diferentes a los usados en los estudios o ensayos farmacológicos preclínicos y clínicos, lo cual seguramente da lugar a diferentes perfiles de cannabinoides (y sus metabolitos) en sangre y, en consecuencia, diferentes efectos terapéuticos. Debido a esta importante brecha entre la investigación clínica y las experiencias reales, el potencial terapéutico de los preparados de cannabis para el tratamiento de diferentes patologías aún debe ser aclarado.

### **Cannabinoides sintéticos versus fitocannabinoides versus otras presentaciones**

En la actualidad, es de gran importancia clínica diferenciar los efectos terapéuticos (o posiblemente terapéuticos) y los efectos adversos a corto/largo plazo (y especialmente los psicomiméticos) de: a) los cannabinoides sintéticos

(provenientes de la investigación farmacéutica y farmacológica que siguen las distintas fases requeridas por las agencias regulatorias sanitarias nacionales e internacionales), b) de los fitocannabinoides (es decir, de los cannabinoides presentes en la planta), de los cuales existen alguna evidencia de efecto terapéutico y, c) el consumo de la planta como tal o de sus productos (aceites de cannabis, marihuana), buscando efectos terapéuticos; con la cual hay información insuficiente (y en muchos casos sesgada) y por lo tanto, mucho por investigar.

La principal dificultad clínica para el uso terapéutico de los preparados de cannabis (por ejemplo: aceites), es la imposibilidad de separar los efectos adversos psicomiméticos (indeseables) de los efectos terapéuticos (beneficiosos). Es decir, la indicación de los preparados de cannabis determina la administración conjunta de principios activos con efectos adversos psicomiméticos ( $\Delta^9$  - *trans* THC,  $\Delta^8$  *trans* - THC), con efectos terapéuticos (CBD), y también con efectos no reconocidos o poco estudiados (flavonoides, terpenos, y otros constituyentes de la planta).

Por otro lado, el uso de preparados de Cannabis en la medicina asistencial también se ve limitado por sus efectos psicoactivos o psicomiméticos, afectivos (euforia), conductuales (somnolencia y sedación), motores/psicomotores (incoordinación motora), sensoriales (alteraciones en la percepción temporal y espacial, alucinaciones) y cognitivos agudos/crónicos (memoria, confusión).

Aunque dichos efectos, pueden tener en algunas situaciones clínicas un carácter deseable (relajación, conciliación del sueño, buen humor) y tienden a desaparecer tras su administración prolongada (fenómeno denominado como tolerancia); es deseable el diseño de cannabinoides que no posean efectos psicomiméticos. Debido a que estos efectos se deben a la interacción con los receptores CB1 centrales, la opción más lógica es evitar la activación de estos receptores.

Durante la última década se han podido sintetizar una serie de agonistas y antagonistas de los receptores cannabinoides. Algunos de ellos se han comercializado para uso terapéutico y otros se han reservado para investigación básica, lo que ha permitido estudiar el papel del sistema endocannabinoide (sCBe) como modulador del sistema nervioso y de la inmunidad, y en la regulación cardiovascular.

Finalmente, en el mercado farmacéutico internacional se dispone de dos cannabinoides y, un extracto o preparado de cannabis comercializados para uso terapéutico. Dentro de los cannabinoides tenemos: a) el dronabinol o  $\Delta^9$  - THC disuelto en aceite de sésamo (Marinol®, Elevat®), o en píldora de consumo oral (Namisol®) y; b) la nabilona (Nabilone®, Cesamet®), un análogo sintético del  $\Delta^9$  *trans* - THC. Ambos están aprobados en diversos países para el tratamiento de las náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia antineoplásica que no responde a los tratamientos habituales o convencionales, y en el caso del dronabinol, para los pacientes con síndrome de anorexia/caquexia asociado al cáncer terminal y asociado al HIV/SIDA. En el caso del Namisol, se ha testado su eficacia en el dolor crónico presente en condiciones como la esclerosis múltiple, el Alzheimer y el dolor crónico en general.

Por su parte, el Sativex®, también llamado Nabiximol, es un extracto

estandarizado de cannabis que se administra por vía sublingual en forma de spray (cada pulverización de 100 µl contiene 2,7 mg de  $\Delta^9$  *trans* - THC y 2,5 mg de CBD más un 50% de otros cannabinoides), y fue aprobado recientemente en Canadá para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con esclerosis múltiple.

## Conclusiones

Sin lugar a dudas, existe evidencia creciente que sugiere el potencial del cannabis medicinal como una opción terapéutica para el médico tratante del paciente con dolor. Sin embargo, cabe preguntarse si la información disponible actualmente es suficiente para lanzarse sin más a su administración masiva. Por ello, la información volcada en este escrito debe servir de disparador para el Médico y el Investigador interesados en el uso del cannabis medicinal, para entender mejor sus propiedades, fomentar el estudio y una mayor comprensión del mismo, y no cometer errores que puedan costarle al paciente que se acerca a la consulta un sufrimiento mayor al que ya tiene. Finalmente, si bien no es el tema del presente escrito, aún queda mucho camino por recorrer en la Argentina, sobre todo en el marco regulatorio que ayude al Médico en el uso correcto y protegido del cannabis medicinal.

## Literatura recomendada

---

1. Kalant H. Medicinal Use of Cannabis. *Pain Res Manage*. 2001; 6 (2): 80 – 91
2. Koppel BS, Brust JC, Fife T, et al. Systematic Review: Efficacy and Safety of Medical Marijuana in selected Neurologic Disorders *Neurology: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Neurology*. 2014; 82 (17): 1556 – 1563
3. Volkow ND, Baler RD. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2219 – 2227
4. Klein TW, Newton C, Larsen K, Lu L, Pperkins I, Nong L, et al. the Cannabinoid System and Immune Modulation. *J leukoc Biol*. 2003; 74: 486 – 496
5. Klein TW, Fridman H, Specter S. Marijuana, Immunity and Infection. *J Neuroimmunol*. 1998; 83: 102 – 115
6. Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nat Rev Drug Discov*. 2008; 7: 438 – 455
7. Lutz B. The endocannabinoid system and extinction learning. *Mol Neurobiol*. 2007; 36: 92 – 101
8. Guzman M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3: 745 – 755
9. Pertwee R.G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids:  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008; 153: 199 – 215.
10. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of Marijuana use. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2219 – 2227
11. Nugent SM, Morasco BJ, O'Neil ME, Freeman M, Low A, Kondo K, Elven C, Zakher B, Motu'apuaka M, Paynter R, Kansagara D. The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2017; 167: 319-331
12. Lötsch J<sup>1,2</sup>, Weyer-Menkhoff I<sup>1</sup>, Tegeder I<sup>1</sup>. Current evidence of cannabinoid-based analgesia obtained in preclinical and human experimental settings. *Eur J Pain*. 2018 Mar; 22(3): 471-484. doi: 10.1002/ejp.1148. Epub 2017 Nov 21.