

La marihuana y sus derivados en el manejo del dolor crónico

Vinicio Granados-Soto y Ana Mara Islas-Espinoza

Laboratorio de Neurobiología del Dolor, Departamento de Farmacobiología, Cinvestav, Sede Sur, Ciudad de México
Contacto: ana.isole92@gmail.com

El dolor es una señal de alerta que advierte la presencia de daño en el cuerpo, lo que es indispensable para la supervivencia (Šwieboda *et al.*, 2013). Generalmente se le considera como una experiencia común y transitoria (agudo). Sin embargo, cuando el dolor persiste después de que el cuerpo se recupera de una lesión o enfermedad, pierde su función protectora y se vuelve patológico (crónico). El dolor crónico es aquel que perdura por más de 3 meses. Es una de las causas más importantes de sufrimiento y discapacidad en todo el mundo. Se estima que alrededor de 1,500 millones de personas lo padecen y la prevalencia aumenta con la edad (Geneen *et al.*, 2017). Esto hace del dolor un problema de salud pública mundial, que repercute directamente en la calidad de vida de las personas y en la economía de un país.

Los tipos de dolor crónico más comunes incluyen artritis (dolor en las articulaciones), dolor de espalda, dolor de cuello, dolor de cabeza (incluidas migrañas), dolor muscular generalizado (fibromialgia) y dolor neuropático (daño a los nervios u otras áreas del sistema nervioso) (Crofford, 2015). Existen varios tratamientos para aliviar el dolor crónico, entre los que se incluyen los antidepresivos (imipramina), anticonvulsivantes (gabapentina) y opioides (morfina), entre otros (Berger *et al.*, 2011). Todos estos fármacos brindan un alivio limitado. Además, los pacientes pueden mostrar tolerancia y/o efectos secundarios no deseados (náusea, sedación y dependencia) (Baron *et al.*, 2010). En algunos casos, este tipo de dolor puede conducir a episodios de depresión y ansiedad (Carrasco *et al.*, 2018).

El uso de la marihuana (*Cannabis sativa*) se remonta a la prehistoria (2300 AC) en China, donde las personas la consumían no solo con fines religiosos o espirituales, sino también por sus efectos medicinales (para evitar el dolor, el vómito y las convulsiones) (Di Marzo *et al.*, 2004; Gonçalves *et al.*, 2020). La planta se introdujo lentamente a la medicina occidental que progresó poco desde su comprensión y uso moderado durante el siglo XIX. Fue hasta principios del siglo XX, cuando su uso basado en sus propiedades medicinales alcanzó el

Resumen. Durante miles de años, la marihuana (*Cannabis sativa*) se ha utilizado con fines medicinales, recreativos y espirituales. Los fitocannabinoides son una familia de compuestos biológicamente activos que se encuentran en la planta de *Cannabis sativa*, que es conocida por producir alteraciones mentales. Entre los usos medicinales que se le atribuyen a esta planta, destaca el tratamiento del dolor crónico. El dolor es un proceso complejo modulado por muchos factores, lo que dificulta el desarrollo de fármacos totalmente eficaces. Debido a esto último y a los efectos secundarios de algunos de los fármacos utilizados actualmente para tratar el dolor crónico, la investigación científica y médica ha enfocado la mirada en una alternativa potencial: la marihuana.

Palabras clave: Dolor Crónico Marihuana (*Cannabis sativa*), Fitocannabinoides.

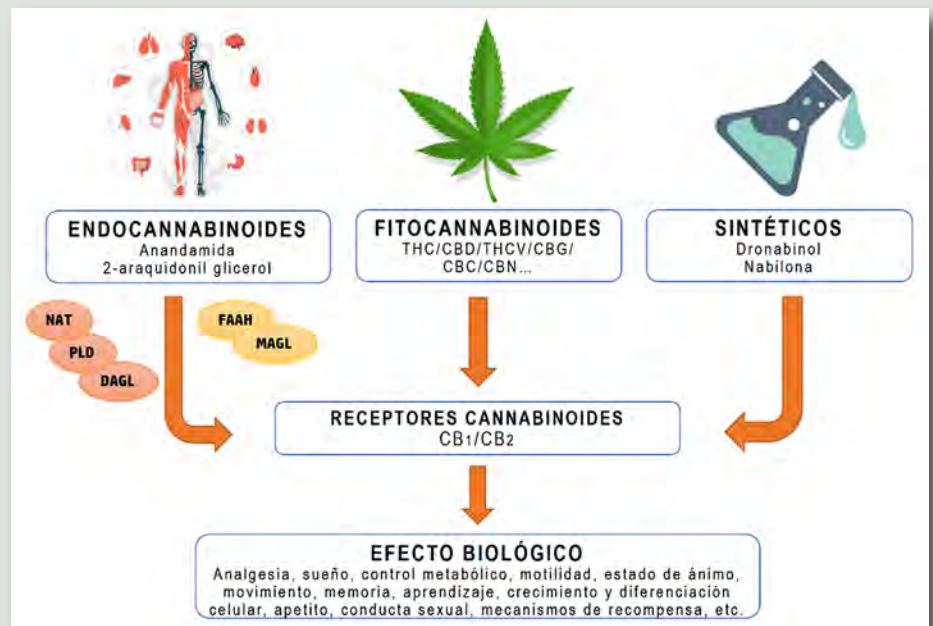


Figura 1. Sistema endocannabinoide e interacción de todos sus elementos para la producción de efectos biológicos en el organismo. NAT: N-aciltransferasa, PLD: fosfolipasa D, DAGL: diacilglicerol lipasa, FAAH: amida hidrolasa de ácido graso, MAGL: monoacilglicerol lipasa, THC: Δ -9-tetrahidrocannabinol, CBD: cannabidiol, THCV: tetrahidrocannabivarina, CBG: cannabigerol, CBC: cannabicromeno, CBN: cannabiol. Imagen creada con Microsoft Office, basada en Pertwee, 2006.

clímax, para después ser marginada (Gonçalves *et al.*, 2020). Si bien, el uso irresponsable de la marihuana puede producir algunos efectos no deseados (alucinaciones, aumento de la frecuencia cardíaca, desorientación y ansiedad), los prejuicios y la desinformación, han dificultado el avance de las investigaciones sobre sus efectos terapéuticos (Cohen *et al.*, 2019). La marihuana contiene más de 560 compuestos químicos conocidos, entre

los que destacan los denominados fitocannabinoides (Breijyeh *et al.*, 2021). Éstos se conocen por sus efectos fisiológicos y, a menudo, psicotrópicos (sustancia capaz de generar adicción mediante la alteración de la función del cerebro). Sus productos principales son el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). Otros fitocannabinoides menores de la planta incluyen al cannabiol, cannabigerol y cannabicromeno (Yang *et al.*, 2020).

La utilidad de la marihuana para tratar el dolor se explica por su interacción con los componentes del sistema endocannabinoide, presente en todos los animales (Silver, 2019). Este sistema está compuesto por los receptores a cannabinoides, los endocannabinoides (cannabinoides producidos en el cuerpo) y las enzimas involucradas en la síntesis y degradación de éstos (Figura 1). La marihuana y sus derivados ejercen sus efectos farmacológicos mediante la activación de dos receptores a cannabinoides, el receptor cannabinoide tipo 1 (CB1) y tipo 2 (CB2). La estimulación del receptor CB1 inhibe el dolor y la actividad locomotora (produce incoordinación que impide manejar vehículos), activa las vías de recompensa (da una sensación placentera al consumidor) y regula el estado de ánimo (produce desorientación y depresión), la memoria (deteriora la memoria) y la cognición (afecta la motivación y la toma de decisiones). La activación del receptor CB2 inhibe la respuesta inflamatoria en células del sistema inmune (Szabó *et al.*, 2014).

Efecto de la marihuana o sus derivados en animales

Los primeros estudios acerca del efecto analgésico de productos derivados de la marihuana se publicaron en los años 70s (Pertwee, 2006). En ellos se demostró que la administración de THC o de un extracto de marihuana reducía el dolor inducido por calor, presión o inflamación en roedores (Vučković *et al.*, 2018). Sin embargo, los primeros estudios en dolor crónico se publicaron hasta la década de los 90s. La administración intraperitoneal de THC redujo el dolor inflamatorio y neuropático en la rata (Pertwee, 2001). En estos estudios se determinó que el THC actúa sobre los receptores CB1 y CB2, que se encuentran en sitios relevantes para la transmisión y la modulación del dolor. Más recientemente se ha estudiado el efecto analgésico del THC y del CBD en modelos de dolor crónico (Britch *et al.*, 2020; Mitchel *et al.*, 2021).

La marihuana también reduce el dolor a través de otros receptores presentes en el organismo, como el GPR55 y GPR18 (Simcocks *et al.*, 2018). A pesar de la creciente evidencia sobre la eficacia de la marihuana en modelos de dolor crónico en animales, existen ciertas inconsistencias con los hallazgos clínicos (Starowicz y Finn, 2017). Sin embargo,

está claro que el sistema endocannabinoide modula el dolor y que los receptores cannabinoides podrían ser objetivos interesantes para futuras opciones terapéuticas, así como el uso de los derivados de la planta.

Efecto de la marihuana o sus derivados en el ser humano

A nivel clínico no hay un consenso respecto a la utilidad de la marihuana o sus derivados para tratar el dolor crónico. Por ejemplo, Mücke *et al.*, 2018 hicieron una revisión exhaustiva de diversos estudios en donde los pacientes usaron marihuana en varias presentaciones (inhaladores, espráis orales, tabletas) para tratar el dolor crónico. Los autores encontraron que los derivados de la marihuana aliviaron el dolor crónico, los problemas para dormir y la ansiedad. Sin embargo, la calidad de los estudios fue calificada como baja o moderada, debido a inconsistencias en los resultados y/o limitaciones en el diseño de los estudios clínicos (pocos pacientes, falta de grupo placebo, estudios abiertos, etc). De hecho, Campbell *et al.*, 2018 no encontraron evidencia de que el consumo de marihuana redujera la gravedad del dolor neuropático. Todo lo anterior debe impulsar a los investigadores a realizar más ensayos clínicos controlados que incluyan al menos una forma farmacéutica de calidad, que haya más sujetos de investigación en el estudio y que el tratamiento sea de duración considerable para poder determinar la eficacia de la marihuana en el dolor crónico.

La conclusión con base en los estudios reportados hasta la fecha es que el uso de la marihuana o sus derivados es parcialmente útil para el alivio del dolor crónico de tipo inflamatorio. Aún hace falta evidencia clínica de calidad para estar seguros de que el uso de esta planta tiene un perfil adecuado para utilizarse como analgésico en la población.

Referencias

Baron R, Binder A, Wasner G. (2010). Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology* 9: 807 – 819.

Berger JV, Knaepen L, Janssen SP. (2011). Cellular and molecular insights into neuropathy-induced pain hypersensitivity for mechanism-based treatment approaches. *Brain research reviews* 67: 282 – 310.

Breijyeh Z, Jubeh B, Bufo SA, Karaman R, Scranio L. (2021). Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. *Toxins* 13: 117.

Campbell G, Hall WD, Peacock A, Lintzeris N, Bruno R, Larance B, Nielsen S, Cohen M, Chan G, Mattick RP. (2018). Effect of cannabis use in people with chronic non-cancer pain prescribed opioids: Findings from a 4-year prospective cohort study. *Lancet Public Health* 3: 341– 350.

Carrasco C, Naziroglu M, Rodríguez AB, Pariente JA. (2018). Neuropathic pain: delving into the oxidative origin and the possible implication of transient receptor potential channels. *Frontiers in Physiology* 9: 95.

Cohen K, Weizman A, Weinstein A. (2019). Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health. *Clinical pharmacology and therapeutics* 105: 1139–1147.

Crofford LJ. (2015). Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 126: 167– 183.

Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. (2004). The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nature Reviews Drug Discovery* 3: 771–784.

Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. (2017). Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane database of systematic reviews* 14, CD011279.

Gonçalves ECD, Baldasso GM, Bicca MA, Paes RS, Capasso R, Dutra RC. (2020) Terpenoids, Cannabimimetic Ligands, beyond the Cannabis Plant. *Molecules* 7: 1567.

Hsieh GC, Pai M, Chandran P. (2011). Central and peripheral sites of action for CB2 receptor mediated analgesic activity in chronic inflammatory and neuropathic pain models in rats. *British Journal of Pharmacology* 162: 428 – 440.

Ji G, Neugebauer V. (2012). CB1 augments mGluR5 function in medial prefrontal cortical neurons to inhibit amygdala hyperactivity in an arthritis pain model. *European Journal of Neuroscience* 1: 233 – 245.

Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. (2018). Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 3: 1 – 93.

Pertwee RG. (2006). Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *British journal of pharmacology* 147 Suppl 1: S163–S171.

Silver RJ. (2019). The endocannabinoid system of animals. *Animals* 9: 686.

Starowicz K, Finn DP. (2017). Cannabinoids and pain: sites and mechanisms of action. *Advances in Pharmacology* 80: 437 – 475.

Šwieboda P, Filip R, Prystupa A. (2013). Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 1: 2 – 7.

Szabó GG, Lenkey N, Holderith N, András T, Nusser Z, Hájos N. (2014). Presynaptic calcium channel inhibition underlies CB1 cannabinoid receptor-mediated suppression of GABA release. *Journal of Neuroscience* 34: 7958 – 7963.

Vuckovic S, Srebro D, Vujovic KS, Vucetic C, Prostran M. (2018). Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Frontiers in pharmacology* 9: 1259.

Yang Y, Vyawahare R, Lewis-Bakker M, Clarke HA, Wong A, Kotra LP. (2020). Bioactive Chemical Composition of Cannabis Extracts and Cannabinoid Receptors. *Molecules* 25: 3466.