

Artículo del mes

Los cannabinoides en el dolor por cáncer

Franjo Grotenhermen

nova-Institut, Chemiepark Knapsack, Industriestraße, D-50354 Hürth, Alemania

Resumen

En el artículo de éste mes presentamos los resultados de un estudio clínico realizado en el Reino Unido y Rumania que evaluó la eficacia de un extracto de cannabis de THC:CBD (Sativex®) y uno de THC en el tratamiento de 177 pacientes con dolor neoplásico no controlado a pesar de la ingesta de opiáceos [Johnson et al. J Pain Symptom Manage, 2010, en imprenta]. En uno de los objetivos principales del ensayo, la escala del 0 al 10 de medición del dolor Numerical Rating Scale (NRS), el Sativex dio lugar a una mejoría del dolor en comparación con el placebo estadísticamente significativa (-1'37 frente a -0'69) mientras que la producida por el extracto de THC no fue significativa (-1'01). Por el contrario, según la escala Brief Pain Inventory-Short Form, hubo una mejoría estadísticamente significativa del dolor con el THC en comparación con el placebo mientras que la observada con el Sativex no fue significativa.

Palabras claves: cannabis, THC, cannabidiol, dolor crónico, cáncer, ensayos clínicos

Este artículo puede ser descargado, impreso y distribuido de forma gratuita con fines no lucrativos, siempre que el trabajo original sea correctamente citado (ver información sobre copyright más abajo). Disponible on-line en www.cannabis-med.org

Dirección del autor: Franjo Grotenhermen, franjo.grotenhermen@nova-institut.de

Información previa

En los últimos 10 años sólo había disponibles escasos datos clínicos sobre los posibles beneficios de los cannabinoides en el dolor crónico [1]. En varios ensayos se evaluó su potencial analgésico en distintas situaciones de dolor agudo, en los que a menudo incluso los aumenta. En resumen, los datos clínicos actuales no permiten llegar a conclusión alguna sobre el papel del cannabis y los cannabinoides en distintos tipos de dolor crónico y sólo sugieren un limitado potencial analgésico, lo que contradice las experiencias personales de los pacientes que con éxito se automedican con cannabis.

Esta situación ha cambiado en los últimos años con la realización una serie de estudios clínicos con diferentes preparados de cannabis (dronabinol, nabilona, extractos de cannabis, cannabis inhalado) que han demostrado los efectos analgésicos en diferentes tipos de dolor crónico [5]. Hay pruebas de que los endocannabinoides producidos en la médula espinal pueden favorecer el dolor al reducir la actividad de las neuronas inhibitorias [2]. Esta actividad promotora del dolor de los endocannabinoides disminuye en la inflamación crónica y en el dolor neurológico, lo que puede explicar la diferencia

de efectos de los cannabinoides en el dolor agudo y el crónico.

Los estudios con pacientes con dolor se hacen generalmente con preparados de cannabis de alta concentración de THC (dronabinol) y muy baja de otros cannabinoides ya que las cepas de cannabis disponibles en el mercado ilegal son, en su mayoría, cultivadas para que contengan dicha proporción [3]. Por tanto, el cannabidiol (CBD) sólo hace unos años que está siendo introducido en los tratamientos por las compañías farmacéuticas y los centros de investigación, aunque puede que algún paciente, sin saberlo, haya experimentado sus efectos, sobre todo al consumir resina de cannabis (hachís) de contenido normalmente más alto de CBD que el cannabis herbal.

Actualmente hay dos extractos bajo investigación o en uso clínico que contienen la totalidad de la planta de cannabis: el Cannador® y el Sativex®. El Cannador (del Institute for Clinical Research, Alemania) contiene dronabinol y otros cannabinoides (en su mayoría CBD) en una proporción de 2:1 y se administra en cápsulas (vía ingerida). El Sativex (de GW Pharmaceuticals, RU) incluye dronabinol y cannabidiol en una proporción 1:1 y se administra en forma de aerosol en la boca (vía mucosa bucal). El perfil farmacocinético del THC

al usar Sativex es similar al del THC usado en cápsulas ingeridas, lo que sugiere que la mayor parte del THC del Sativex es tragado y se absorbe en el tracto gastrointestinal [4].

Resumen del artículo original

Johnson et al. (2010) compararon la eficacia del Sativex y un extracto herbal de cannabis de THC con placebo en el alivio del dolor en pacientes con cáncer avanzado. Durante los dos días previos a comenzar el estudio se evaluó el dolor basal y los enfermos seleccionados apuntaron la intensidad del mismo, que fue de 4 o más sobre 10 en la escala Numerical Rating Scale (NRS) a pesar de llevar consumiendo potentes opiáceos durante, al menos, una semana. Continuaron con dicho consumo de opiáceos a lo largo de la realización del estudio.

En total fueron incluidos 177 pacientes con dolor por cáncer en el estudio de dos semanas de duración, doble ciego, controlado con placebo y grupo paralelo. Los enfermos procedían de 28 centros europeos, principalmente del Reino Unido y Rumania. Fueron asignados aleatoriamente en grupos a los que se les administró Sativex (n = 60), extracto de THC (n = 58) o placebo (n = 59). La dosis óptima fue auto-ajustada durante la primera semana.

Los objetivos co-primarios del estudio eran cuantificar mediante la NRS la variación del dolor comparado con el basal previo y el consumo adicional (de rescate) de medicamentos analgésicos. Los pacientes respondieron a la pregunta de la NRS "indique su nivel de dolor" tres veces al día utilizando las referencias 0 = sin dolor y 10 = dolor muy intenso. Los objetivos secundarios incluyeron, entre otros, la calidad del sueño, el apetito y el dolor según la escala Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF). Esta escala, utilizada para medir el dolor, suma las puntuaciones de cuatro preguntas en una graduación de 0 a 10 (0 = sin dolor hasta 10 = dolor tan intenso como pueda ser imaginado) y referidas a cuando "el dolor fue más intenso en las últimas 24 horas", "el dolor fue mínimo en las últimas 24 horas", "el dolor promedio" y "el dolor en el momento actual".

En la NRS, la mejoría del dolor a partir de la situación basal fue estadísticamente significativa ($p = 0,014$) a favor del Sativex en comparación con el placebo (mejoría de -1'37 frente a -0'69), mientras que el THC mostró una mejoría no significativa (-1'01 frente a -0'69). Del grupo de enfermos que tomó Sativex, el doble mostró una reducción de más del 30% del dolor basal en la NRS en comparación con el placebo (43% versus 21%), mientras que los valores de los grupos THC y placebo fueron similares (23% versus 21%). Comparado con la situación basal previa, no hubo cambio en las dosis de medicación opiácea que estaban consumiendo ni en el número de dosis de medicación de rescate en ninguno de los grupos tratados. Según la BPI-SF, hubo una mejoría significativa ($p = 0,048$) del dolor en el grupo THC en comparación con el grupo

placebo (diferencia con tratamiento: -4'07), mientras que la mejoría mostrada por el grupo Sativex no fue significativa (diferencia con tratamiento: -1'04). La mayoría de eventos adversos relacionados con los diferentes fármacos fueron de gravedad leve o moderada, y llevaron a la retirada del estudio del 17%, 12% y 3% de pacientes de los grupos Sativex, extracto de THC y placebo, respectivamente.

Comentario

El Sativex mostró una reducción significativa del dolor en la NRS mientras el extracto de THC no. Por el contrario, el extracto de THC dio lugar a una reducción significativa del dolor en la BPI-SF y el Sativex no. Mientras que el primer resultado llevó a los autores a concluir que "el extracto de THC:CBD es eficaz para los pacientes en el alivio del dolor por cáncer avanzado", el segundo no se menciona ni en el resumen ni en los resultados del artículo. Sólo es enumerado en una tabla y citado en una frase en la discusión, lo que puede que pase fácilmente desapercibido. Si bien esta actitud puede estar, en parte, justificada por el hecho de que los resultados de la encuesta sobre el dolor NRS era un objetivo primario y que la de la BPI-SF era secundario, me hubiera gustado una presentación de los resultados más independiente de los intereses de los patrocinadores.

Tanto el Sativex como el THC parecen influir en diferentes aspectos del dolor. El CBD muestra prometedores efectos terapéuticos propios, como anti-neoplásico, ansiolítico y anti-inflamatorio, mediante diferentes mecanismos de acción. También se ha informado que reduce "los posibles efectos no deseados del THC por su antagonismo sobre los receptores CB1" [6]. Sin embargo, es poco probable que sólo antagonice en los receptores CB1 algunos efectos del THC y no otros, como por ejemplo la analgesia y la relajación muscular. El papel del CBD en los preparados a base de cannabis en comparación con el del THC sólo y el cannabis rico en THC respecto a efectos terapéuticos y adversos aun no está claro y los resultados son contradictorios. Una concentración alta de CBD puede ser beneficiosa en algunas indicaciones mientras puede que sea distinto en otras.

Conflicto de intereses

El autor trabaja para distintas empresas farmacéuticas, principalmente THC Pharm, Alemania, y Bionorica Ética, Alemania.

Referencias

1. Campbell FA, Tramèr MR, Carroll D, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001;323(7303):13-6.
2. Christie MJ, Mallet C. Endocannabinoids can open the pain gate. *Sci Signal* 2009;2(88):pe57.

3. ElSohly MA, Ross SA, Mehmedic Z, Arafat R, Yi B, Banahan BF 3rd. Potency trends of delta9-THC and other cannabinoids in confiscated marijuana from 1980-1997. *J Forensic Sci* 2000;45(1):24-30.
4. Guy GW, Robson PJ. A Phase I, Open Label, Four-Way Crossover Study to Compare the Pharmacokinetic Profiles of a Single Dose of 20 mg of a Cannabis Based Medicine Extract (CBME) Administered on 3 Different Areas of the Buccal Mucosa and to Investigate the Pharmacokinetics of CBME per Oral in Healthy Male and Female Volunteers (GWPK0112). *J Cannabis Ther* 2003(3/4):079-120.
5. Hazekamp A, Grotenhermen F. Review on Clinical Studies with Cannabis and Cannabinoids 2005-2009. Submitted for publication.
6. 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 in press.