

“Aplicaciones terapéuticas del cannabis en pacientes con dolor crónico”



Docentes responsables
Profs. Adjs. Burix Mechoso
Nelson Bracesco
Asistente del dpto. Veronica Sosa

Bachillers: Grupo 55
Álvarez, Caren
Blanco, Agustina
Candela, Martín
Castro, Matilde
Rodríguez, Rodrigo



ÍNDICE

Resumen.....	3
Marco teórico.....	4
Objetivos.....	10
Justificación.....	10
Metodología.....	12
Resultados.....	13
Conclusiones.....	21
Bibliografía.....	22
Anexos.....	25

1 RESUMEN

Los nuevos avances en la comprensión del sistema endocannabinoide y la interacción de los diferentes compuestos del cannabis con la fisiología del dolor, sumados a la acumulación de reportes sobre sus potenciales beneficios médicos, han impulsado un número cada vez mayor de investigaciones sobre los posibles usos medicinales del cannabis. Con esto surge la necesidad de evaluar los beneficios y los riesgos al recomendar cannabis a pacientes.

Presentamos una revisión con el objetivo de realizar un análisis bibliográfico sobre las aplicaciones terapéuticas del cannabis en pacientes con dolor crónico, haciendo hincapié en la eficacia de la planta en la terapia analgésica y revisando información científica sobre los avances actuales sobre dicha aplicación.

El diseño metodológico utilizado es tipo exploratorio y descriptivo, realizándose un análisis documental sobre dicho tema.

Se han obtenido prometedores resultados en variedad de estudios que indican la probabilidad de que los cannabinoides podrían resultar útiles en el manejo del dolor crónico, sin embargo, su eficacia y seguridad siguen siendo motivo de controversia. Con la incorporación del empleo de cannabinoides sin efectos psicoactivos y la utilización de vías adecuadas de administración, el cannabis puede convertirse en un fármaco de prescripción habitual para el dolor crónico.

Destacamos el avance en las investigaciones y los resultados significativos de los cannabinoides en el tratamiento del dolor crónico, así como de numerosas patologías. Desde el descubrimiento del sistema endocannabinoide hasta la legalización de la marihuana, no solo en el Uruguay sino en otras partes del mundo, el campo de la investigación se amplía y permite la realización de estudios cada vez más específicos y mejor diseñados, abriendo una perspectiva prometedora para la futura utilización de los cannabinoides en la medicina.

Palabras claves

Cannabis, tratamiento del dolor, dolor crónico, Sistema endocannabinoide.

2 MARCO TEÓRICO

2.1. Estructura y química del Cannabis

A lo largo de los años Cannabis Sativa L. es y ha sido utilizada con fines recreacionales gracias a su potente acción psicoactiva, en actos religiosos y para uso medicinal empírico. Además, se utiliza para la producción de más de 2.500 productos y subproductos tales como textiles, papel, cosméticos, ropa, alimentos entre otros, de lo que hoy día conocemos como cáñamo o cannabis industrial.

El género cannabis es un miembro de la familia Cannabaceae, dicho género incluye tres variedades conocidas según Clark (1990) y Mathews (1999) que son:

2.1.1. Cannabis Sativa: se caracterizan por ser plantas altas de hasta 6 metros de altura con tallos huecos, enramado débil con 5 a 9 folíolos por hoja, posee semillas de más de 3,7mm de largo con forma de lente con una base roma y superficie verde claro opaca, sin veteados. Dichas semillas se encuentran parcialmente expuestas y adheridas a la planta cuando está madura. El cultivo de esta planta se utiliza para la producción de fibra (cáñamo), aceite y para la producción de sustancias psicoactivas como la marihuana.

2.1.2. Cannabis Indica: se diferencian de la sativa por ser más pequeña, alcanzando no más de 3 metros de altura, posee un tallo sólido y con un enramado fuerte, presenta 7 a 11 folíolos por hoja, en este caso las semillas no superan los 3,7mm de largo, son más redondeadas con una superficie verde-marrón y puede o no presentar vetas. Su cultivo se utiliza principalmente para la producción de drogas psicoactivas y en menor medida para fibra y aceite.

2.1.3. Cannabis Ruderalis: son plantas muy pequeñas que no superan los 0,5m con un tallo suave y hueco, sin ramificaciones con aproximadamente 5 a 7 folíolos por hoja, presenta semillas pequeñas con una estructura de abscisión pronunciada en la base de superficie verde opaca y veteada, son fácilmente liberadas de la planta.

El Cannabis es una planta herbácea anual que posee una característica única para este tipo de plantas y es su carácter dioico, esto significa que sus estructuras sexuales tanto masculinas como femeninas crecen en plantas separadas. Es anemófila por lo tanto las plantas femeninas son fertilizadas por el polen de las plantas masculinas, luego de lo cual desarrollan las semillas. (Ver anexo 1 y 2)

A partir de las plantas de cannabis y gracias a sus propiedades psicoactivas se producen principalmente dos productos con fines recreacionales que son:

Marihuana (Hierba de cannabis), producida a partir de las flores, tallos y hojas pequeñas de la planta de cannabis sativa.

Hachis (Resina de cannabis), es una pasta producida a partir de la resina de la planta.

La química del cannabis es muy compleja ya que posee más de 500 compuestos químicos, de los cuales aproximadamente 104 se encuentran dentro del grupo de los cannabinoides siendo los más importantes: tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), cannabichromene (CBC) y cannabigerol (CBG).

Aislado en 1964 por Gaoni y Mechoulam en el Instituto Weizmann en Rehovot, el Δ^9 - THC es el ingrediente psicotrópico principal de cannabis. Fue entonces que se determinó la estructura química del constituyente psicoactivo del cannabis, Δ^9 tetrahidrocannabinol (Mechoulam y Gaoni, 1965)^{1,2}, alcanzando ya en los 70s su divulgación masiva (Mechoulam, 1970)³.

Además de los cannabinoides posee otros compuestos que incluyen: terpenos o isoprenoides derivados del isopreno un hidrocarburo, esos compuestos son los responsables del olor característico del cannabis, azúcares, compuestos nitrogenados, aminoácidos, entre otros.⁴

Es muy importante resaltar que es la única planta capaz de producir cannabinoides, al menos en las cantidades significativas, y que bajo dicho termino se agrupan numerosas sustancias con diferentes estructuras químicas pero que todas ellas poseen la capacidad de actuar en alguna parte del sistema endocannabinoide, este es un complejo sistema de señalización endógena que participa en múltiples vías metabólicas.

2.2. Sistema endocannabinoide

Se encuentra formado por:

2.2.1. Receptores de cannabinoides que forman parte de una familia de receptores transmembrana acoplados a proteínas G, al día de hoy se han caracterizado dos receptores CB1 y CB2. La activación de ambos subtipos de receptores inhibe la actividad de la adenilatoclasa al unirse a la subunidad alfa de la proteína G.

La activación del receptor CB1 modula la conductancia de calcio o de potasio, propiedad que está ligada a la supresión de la excitabilidad neuronal y a la liberación de neurotransmisores. La activación de receptores CB1 pre sinápticos en diferentes regiones del cerebro o en aferentes primarios inhibe la liberación de neurotransmisores mediante la disminución de la conductancia de Na^+ y el aumento de la conductancia de K^+ . Por otra parte, puede inhibir los canales iónicos

5-HT₃ que se expresan en el sistema nervioso central y periférico y median distintas funciones fisiológicas como centros de náuseas y vómitos, excitación neuronas nociceptivas y neuronas del sistema nervioso autónomo. También modula la producción de óxido nítrico, altera la conductancia de canales de Na⁺ y activa el intercambiador Na⁺-H⁺.

CB₁: se encuentra distribuido ampliamente por el organismo, pero con mayor frecuencia en la corteza, el hipotálamo, ganglios basales, áreas cerebrales que se encargan de controlar funciones como el aprendizaje, la concentración, la memoria, el placer, la percepción del tiempo y la coordinación muscular. Además, se encuentra en el sistema nervioso periférico, en el endotelio vascular, corazón, intestino delgado, glándulas endocrinas, sistema reproductor y células del sistema inmune.

CB₂: se encuentra de forma predominante en células del sistema inmune y en menor medida en el sistema nervioso central.

2.2.2. Ligandos endógenos o endocannabinoides estos son compuestos endógenos derivados de ácidos grasos poliinsaturados. El primer endocannabinoide descubierto fue la etanolamida del ácido araquidónico conocida como anandamida y posteriormente se descubrió el metabolito endógeno 2- araquidonilglicerol (2-AG), ambos poseen alta afinidad por los receptores tanto CB₁ como CB₂.⁵

La anandamida actúa sobre ambos tipos de receptores y despliega efectos muy similares a los efectos del delta 9 tetrahidrocannabinol, mientras que el araquidonilglicerol es más selectivo sobre los receptores CB₁. Estos endocannabinoides son sintetizados a demanda por el organismo en respuesta a distintas señales, actuando en la modulación y transmisión del dolor.

Cuando el dolor es detectado por los nociceptores, tanto en las fibras C como en las deltas los cannabinoides actúan inhibiendo la transición del mensaje nociceptivo en la periferia, en la asta dorsal medular y en la sustancia gris periacueductal.

Gracias al descubrimiento del sistema endocannabinoide se acepta que el sistema nervioso humano utiliza, sintetiza y elimina sus propios cannabinoides y que dicho sistema regula diversas funciones vitales; participa en la regulación de procesos cognitivos superiores como el aprendizaje y la memoria, en respuesta al estrés, al dolor, en la regulación del sueño, en la ingesta de alimentos. Además, se le asigna una función en la modulación del sistema inmune, cardiovascular, digestivo y reproductor.⁶

2.3. Cannabinoides exógenos

2.3.1. Cannabinoides naturales: El THC actúa sobre ambos receptores lo que explica los aspectos asociados por ejemplo a la disminución de la actividad motora, hipotermia, reducción de dolor y las acciones psicoactivas del cannabis. El cannabidiol posee una menor afinidad por los receptores y actúa indirectamente sobre ellos, esto tiene efectos terapéuticos como acciones antiinflamatorias, posibles efectos anticonvulsivos, antipsicóticos, ansiolíticos y antieméticos. El cannabidiol por su parte tiene una mayor afinidad por el receptor CB2 y actúa reduciendo la actividad de la PKA la cual participa en la regulación de la actividad inmune.⁷

2.3.2. Cannabinoides sintéticos: Los cannabinoides sintéticos mantienen la estructura de los fitocannabinoides, son el HY 210, DHM-cannabidiol, nabilona, dronabinol y ácido ajulemico. Los agonistas no clásicos, son análogos de la THC, como el CP55244, CP47497 y levonantradol. Gran parte de la acción neuromoduladora que llevan a cabo estos receptores se realiza de forma pre sináptica. Estos se acoplan a los receptores de la membrana pre sináptica bloqueando la entrada del ion Ca^{+2} , facilitando la salida de K^{+} e impidiendo la despolarización de la célula y liberación de neurotransmisores como GABA o glutamato.⁸ (Ver anexo 3)

2.4. Definición y fisiopatogenia del dolor

El dolor es definido como una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño. El dolor es, por tanto, subjetivo y existe siempre que un paciente diga que siente dolor. El dolor según la definición, está asociado a daño tisular o es producido por éste, sin embargo, existen formas de dolor en las que no hay daño tisular que las ocasione, generalmente como consecuencia de lesiones neurológicas. El dolor tiene una alta prevalencia y un gran impacto individual, familiar, laboral, social y económico⁹

2.4.1. Anatomía y fisiología del dolor

Receptores nerviosos: Nociceptivos, terminaciones libres de fibras nerviosas localizadas en la piel, articulaciones, músculos y paredes de las vísceras que captan los estímulos dolorosos y los transforman en impulsos. Existen tres tipos:

- Mecanorreceptores: estimulados por presión de la piel.
- Termorreceptores: estimulados por temperaturas extremas.
- Receptores polimodales: responden indistintamente a estímulos nociceptivos, mecánicos, térmicos y químicos.

El «proceso del dolor» se inicia con la activación y sensibilización periférica donde tiene lugar la transducción por la cual un estímulo nociceptivo se transforma en impulso eléctrico. La fibra nerviosa estimulada inicia un impulso nervioso denominado potencial de acción que es conducido hasta la segunda neurona localizada en el asta dorsal de la médula. En el proceso de modulación, en el asta dorsal de la médula, intervienen las proyecciones de las fibras periféricas y las fibras descendentes de centros superiores. La transmisión de los impulsos depende de la acción de los neurotransmisores. Por último, tiene lugar el reconocimiento por parte de los centros superiores del Sistema Nervioso Central.¹⁰

2.5. Tipos de dolor

La clasificación del dolor puede hacerse en función de diversos criterios:

2.5.1. Según su duración:

- *Dolor agudo*: Se define como “una experiencia desagradable y compleja con factores cognitivos y sensoriales que suceden como respuesta a un trauma tisular”. Es un fenómeno de corta duración que generalmente se asocia a un daño tisular y desaparece con la curación de este último. Suele estar claramente localizado y su intensidad se relaciona con el estímulo que lo produce. Se acompaña de reflejos protectores, como la retirada de la extremidad dañada o espasmos musculares y produce un estado de excitación y estrés que conlleva un incremento de la presión arterial. A diferencia con el dolor crónico, en el dolor agudo existe una correlación importante entre la intensidad del dolor y la patología desencadenante y su evolución natural es disminuir progresivamente hasta desaparecer una vez se produce la curación de la lesión subyacente.¹¹

- *Dolor crónico*: Tiene una duración de más de 6 meses, se prolonga más allá de la curación de la lesión que lo originó o se asocia a una afección crónica. Tanto la intensidad como la etiología y el patrón de evolución son muy variables. No tiene una acción protectora y está especialmente influenciado por los factores psicológicos, ambientales y afectivos.¹²

La intensidad del dolor puede variar de leve a intenso. Se ha observado que factores ambientales y afectivos pueden exacerbar y perpetuar el dolor crónico, esta característica se considera que es una de las causas de que la respuesta al tratamiento de estos pacientes en muchas ocasiones sea escasa. El dolor crónico suele clasificarse en dos grandes grupos: *Dolor Oncogénico* al que surge del contexto de una neoplasia, donde la causa de este incluye el efecto directo del tumor y sus metástasis, el tratamiento oncológico, secundario a exploraciones diagnósticas, síndromes paraneoplásicos y dolor no asociado al propio cáncer.

Dolor no Oncogénico es aquel dolor crónico no relacionado con neoplasias que persiste en el tiempo ya sea de forma continua o con recurrencias previsibles o no.¹³

2.5.2. Según su origen:

- *El dolor nociceptivo* es el causado por la activación de los receptores del dolor (nociceptores) en respuesta a un estímulo (lesión, inflamación, infección, enfermedad). Como ocurre con el dolor agudo, suele haber una relación directa entre su intensidad y la gravedad de la agresión.
- *El dolor neuropático*: Se define como “*el dolor que se origina como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial*”. No se relaciona, por tanto, con la estimulación de las terminales sensitivas y suele acompañarse de disestesias y parestesias. Se puede clasificar en dolor neuropático central o periférico según en qué área del sistema nervioso se encuentre la lesión causante de dicho dolor.
- *El dolor psicógeno* no se debe a una estimulación nociceptiva ni a una alteración neuronal, sino que tiene una causa psíquica (depresión, hipocondría) o bien se trata de la intensificación desproporcionada de un dolor orgánico que se debe a factores psicológicos.¹³

2.5.3. Según su localización:

El dolor nociceptivo se divide en:

- *Dolor Somático*: se debe a lesiones en los tejidos corporales tales como piel, músculos, cápsulas articulares, y huesos. Se caracteriza por ser bien localizado, pero variable en la descripción y la experiencia.
- *Dolor visceral*: Es el dolor que se origina por una lesión o disfunción de un órgano interno o sus serosas y suele estar mediado por los receptores de estiramiento, isquemia e inflamación. Hay que tener en cuenta que no todas las vísceras son sensibles al dolor (cerebro, hígado, pulmón, ovarios).¹⁴

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Realizar un estudio de análisis exploratorio bibliográfico sobre las aplicaciones terapéuticas del cannabis en pacientes con dolor crónico.

3.2. Objetivos específicos

- Conocer las características del cannabis.
- Investigar sobre las aplicaciones del cannabis en la medicina.
- Revisar información científica sobre su uso en la terapia del dolor crónico.
- Evaluar los avances sobre su utilización en la terapia del dolor.

4 JUSTIFICACIÓN

4.1. El cannabis (*Cannabis Sativa L.*) es una planta ampliamente distribuida en el planeta, cultivada históricamente para diversos fines, destacándose la producción de fibras y de derivados por sus propiedades psicoactivas, tanto para usos medicinales, religiosos o lúdicos. En los últimos años la planta y sus componentes han despertado un notable interés científico por parte de investigadores de diversas áreas.

Hoy se afirma que los compuestos del cannabis pueden ser terapéuticamente eficaces para una cantidad de indicaciones y se ha hecho imprescindible establecer las diferencias con el uso del cannabis con fines recreacionales debido a sus propiedades psicoactivas, que lo han popularizado llegando a ser hoy en día la droga ilícita más consumida en todo el mundo.

El tratamiento del dolor es uno de los objetivos de la investigación con cannabinoides, por ejemplo, en Canadá existe un consenso y guía clínica de farmacología en el manejo del dolor crónico neuropático publicado por la sociedad del dolor canadiense en 2007 llamado Sativex Products Monograph diseñado por GW pharmaceuticals.

Dadas las controversias del uso terapéutico del cannabis en el mundo por la falta de estudios multicéntricos debido al prohibicionismo se presenta la oportunidad de llevar adelante estudios clínicos en los marcos legales actuales.

Nos planteamos una revisión del uso actual del cannabis a nivel mundial como agente terapéutico frente al dolor agudo y crónico asociado a múltiples patologías. La misma pretende

contribuir a la divulgación de manera sistemática dentro del ambiente médico a los efectos de su utilización en la práctica clínica de esta nueva opción planteada en el país.

4.2. En cuanto al marco legal en Uruguay en 2013 se aprobó la ley 19.172 que promulga la regulación, distribución y venta del cannabis buscándose minimizar los riesgos causados por el consumo problemático de esta planta (**LEY N° 19.172 de Regulación de la producción, comercialización y consumo de la marihuana y su decreto reglamentaria 46/015**). Los fines que dicha ley establece son promover y mejorar la salud pública de la población mediante una política orientada a reducir tanto riesgos como daños del uso abusivo de cannabis, promoviendo información, educación y prevención, sobre las consecuencias y efectos nocivos vinculados a dicho consumo, así como el tratamiento, rehabilitación y reinserción social de los usuarios problemáticos de droga.

Posteriormente se realizaron cuatro decretos que sirven de complemento a la presente ley. El que profundizaremos será el decreto 46/015. El mismo especifica en el artículo 1 “...*la plantación, cultivo, cosecha, acopio y comercialización de cannabis (psicoactivo y no psicoactivo) para ser destinado, en forma exclusiva, a la investigación científica, o a la elaboración de Especialidades Vegetales o Especialidades Farmacéuticas para uso medicinal.*” En el artículo 17 se establece que el organismo encargado de controlar las especialidades vegetales y farmacéuticas es el Ministerio de Salud Pública, además de hacer cumplir las disposiciones legales y reglamentarias.

Encontramos en el artículo 31 que la especialidad vegetal o farmacéutica conteniendo cannabis psicoactivo deberá ser prescrita por profesionales universitarios (doctores en medicina) en receta oficial, además dichas personas que la adquieran deberán ser capaces y mayores de 18 años. En la receta se deberá especificar el tipo de producto indicado, su cantidad, forma de administración y datos del paciente.

En el artículo 32 se establece que al momento de adquirir en la farmacia especialidades vegetales y/o farmacéuticas a base de cannabis psicoactivo el destinatario de los mismos quedará automáticamente inscripto en la Sección Adquirentes de Cannabis Psicoactivo Medicinal del Registro del Cannabis, encontrándose impedidos por un plazo de 30 días corridos de obtener el producto a través de otra modalidad. Vencido el plazo de los 30 días corridos en caso que el destinatario no retire el mencionado producto se le retira automáticamente la inscripción realizada previamente.

En el artículo 33 se indica que la información sobre la identidad de quienes se inscriban en esta Sección del Registro del Cannabis tendrá carácter de dato sensible quedando prohibido su tratamiento, salvo con el consentimiento expreso y escrito del titular.

5 METODOLOGÍA

Diseño metodológico de tipo exploratorio y descriptivo, realizándose un análisis documental sobre el tema de interés.

Para la realización de esta revisión bibliográfica, se ha realizado una búsqueda retrospectiva sobre el tema de la misma. La búsqueda se ha realizado en diferentes bases de datos, revistas científicas y páginas webs, como: Science, Direct, Scielo, Cochrane, Pubmed, Embase, Timbó, Teseo, Uptodate, Triptobase y Medline.

La búsqueda se realizó utilizando palabras claves en español e inglés.

Se utilizaron criterios de inclusión como, artículos disponibles en texto completo, escritos en español e inglés, los criterios de exclusión usados fueron, no estar disponible el texto completo en el momento de la búsqueda y que requieran ser abonados para acceder al artículo.

6 RESULTADOS

6.1. Sitios de modulación del dolor

Un factor importante para aproximarse al mecanismo analgésico de los cannabinoides es la ruta de administración, que no solo brinda información sobre el sitio de acción, sino también como ayuda a mejorar los resultados terapéuticos a través de la selección de la vía de administración más efectiva.

La administración sistémica e intracerebroventricular de agonistas de los receptores de cannabinoides produjeron analgesia, lo que implica que ejercen antinocicepción a nivel central.

La acción celular de cannabinoides en vías descendentes nociceptivas de la medula espinal y supraespinal han sido estudiadas.¹⁵

Los receptores CB1 presentes en la materia gris periacueductal y en la columna dorsolateral de la medula intervienen en el control de la analgesia mediada por cannabinoides. Por otra parte, estudios demuestran que los receptores cannabinoides median el procesamiento de los estímulos nociceptivos a niveles superiores, como el tálamo, la corteza sensitiva cerebral, lo que puede indicar la existencia de respuestas más elaboradas que pueden ser más efectivas en combatir el origen del dolor.¹⁶

Según investigaciones se ha visto evidencia de que el sistema cannabinoide modula la actividad en neuronas que se proyectan del cerebro a la medula espinal, mediante la inyección de agonistas de los receptores de cannabinoides en los ventrículos cerebrales.¹⁷ (Ver anexo 4)

6.2. Señalización neuroquímica

Los receptores CB1 están presentes mayormente en neuronas GABAérgicas del asta dorsal superficial de la médula espinal. Dado que estos receptores inhiben la actividad GABAérgica esto resulta en una inhibición de la acción inhibitoria de las neuronas GABAérgicas y por lo tanto la activación de la comunicación post sináptica. Por esta razón se sugiere que los cannabinoides son paradójicamente hiperalgésicos a nivel de la medula espinal. Sin embargo, esta desinhibición parece ser necesaria para la modulación de la información nociceptiva antes de ser transmitida a las láminas más profundas de la médula espinal y los centros superiores.

Dado que los agonistas de receptores CB1 inhiben la neurotransmisión GABAérgica en el asta dorsal superficial de la médula, no tienen efecto sobre la transmisión de los eferentes primarios glutamaérgicos ni en la conductancia post sináptica de k^+ .¹⁸ (Ver anexo 5)

6.3. Farmacocinética

6.3.1 La cantidad de THC que se absorbe y la velocidad de absorción dependen de la vía de administración. Existen diferentes vías por las cuales puede ser administrado, tales como inhalación, vía oral, vía sublingual, vía rectal, vía transdérmica. La vía inhalada es la vía más rápida, puesto que los principios activos del cannabis van directamente a los pulmones. Se utilizan dos formas de inhalación vaporizada y fumada (combustión). El medio por el cual se logra la vaporización es a través de aparatos que calientan el cannabis y logran que los principios activos se volatilicen y vayan a los pulmones una vez inhalado. En contraposición la combustión es más nociva ya que están presentes algunos agentes cancerígenos e irritantes para las vías respiratorias. El THC se detecta en sangre entre 1 y 2 minutos de la primera inhalación con una $T_{máx.}$ entre 3 y 10 minutos. Los efectos se inician a los pocos segundos y pueden durar entre 2 y 3 horas. Por vía oral la biodisponibilidad es errática y no supera el 5 a 10%, presentando destrucción en estómago y efecto de primer paso hepático, alcanzando una $T_{máx.}$ en sangre a las 2 a 4 horas de administración y sus efectos inician entre 30 minutos y dos horas. Estos efectos pueden durar hasta 6 horas post ingesta.

6.3.2. Por su gran liposolubilidad, atraviesa con facilidad las barreras hematoencefálica, placentaria y mamaria, uniéndose fuertemente a proteínas plasmáticas y se deposita en grasa corporal, hígado, pulmón presentando cinética multicompartmental. La mayor parte del metabolismo ocurren en el hígado, aunque también se puede producir en el pulmón y en el intestino, en el hígado el citocromo P-450 actúa sobre el THC oxidándolo a sus derivados mono- di- o trihidroxilados.

6.3.3. El THC tiene una semivida de eliminación, 25-36 horas. Un 80% se elimina a través de las heces y un 20% en la orina como THCCOOH y otros metabolitos. Además, pueden encontrarse restos de THC en la saliva, sudor y pelo en concentraciones más pequeñas. Las pruebas que determinan el consumo de THC se basan en la detección de su metabolito (THC-COOH).¹⁹

Después de consumir un cigarrillo puede determinarse la concentración de THC en la orina (orina positiva) durante una semana.

En consumidores crónicos la orina puede ser positiva hasta más de un mes después de dejar de consumir. Con respecto a esta elevada sobrevida de eliminación hay que tener en cuenta dos aspectos importantes uno de ellos es la existencia de una circulación entero-hepática la que facilita el reingreso de los cannabinoides al organismo y explicaría la elevada excreción fecal

detectada, el otro aspecto fundamental es el secuestro por el tejido graso debido a la elevada liposolubilidad de los cannabinoides.²⁰

6.4. Aplicación medicinal

Al cannabis se le atribuyen propiedades analgésicas, relajantes musculares, antidepresivas, hipnóticas, inmunosupresoras, antiinflamatorias, ansiolíticas, antidepresivas, antiobesidad, estimulantes del apetito, antieméticas, antiglaucomatosas, broncodilatadoras, anticancerosas, entre otras. Sin embargo, se debe tener en cuenta que algunos estudios se sustentan en ensayos clínicos controlados, los cuales validan ciertos efectos beneficiosos en: espasticidad, esclerosis múltiple, dolor crónico, en especial de tipo neuropático, epilepsia, trastornos de movimiento, distonía y glaucoma. En estos estudios controlados la marihuana se muestra como un producto relativamente eficaz y seguro; sin embargo, se requieren estudios de más larga duración y una población más homogénea para obtener información más contundente sobre su verdadero valor terapéutico, eficacia y seguridad. También hay estudios donde la información es derivada de ensayos clínicos no controlados, con limitaciones metodológicas, en cuales refieren su utilidad en el tratamiento del hipo intratable, depresión, enfermedad bipolar, estados de ansiedad, dependencia al alcohol y opioides, enfermedad de Alzheimer, alergias y procesos inflamatorios, mostrando también propiedades de neuroprotección.

En relación al objetivo de esta revisión profundizaremos únicamente en la aplicación analgésica del cannabis para el dolor crónico.

Recientemente se publicó en CurrentOncology una revisión sistemática donde se detalla varios estudios realizados, donde se incluye una revisión la cual considerada 28 estudios, con un total de 2454 participantes y preparados de cannabis inhalados, dronabinol, nabilona, y Sativex, entre otros. Doce de los estudios investigaron dolor neuropático, y tres observaron a los pacientes con dolor oncogénico. Los estudios mostraron mejoría en general, con un odds ratio 1,41 (95% intervalo: 0.99 a la 2.00) con el uso de cannabinoides en comparación con placebo. Una anterior revisión sistemática de 18 ensayos aleatorios controlados del uso de los cannabinoides en 766 participantes con enfermedades crónicas con dolor no oncológico, encontró que 15 de los estudios informaron un significativo efecto analgésico de los cannabinoides en comparación con el placebo, y un número de los estudios también observaron mejoras en el sueño. Otra revisión que incluyó seis de esos dieciocho estudios en pacientes con dolor relacionado con el cáncer también observaron beneficios con el uso de cannabinoides. Otro análisis revisó cinco ensayos con cannabis inhalado en pacientes con neuropatía periférica relacionada con el VIH y otra vez encontraron un efecto positivo para cannabis en comparación con placebo.²¹

Una serie de ensayos clínicos aleatorizados del Center for Medicinal Cannabis Research (CMCR) de la Universidad de California investigó la eficacia a corto plazo del cannabis fumado para tratar el dolor neuropático.²² Esta investigación separó a los participantes en dos grupos: uno fumaría cigarrillos de cannabis con entre 1% y 8% de THC según el peso (4 a 32 mg de THC) y el otro fumaría cigarrillos de cannabis placebo a los cuales se les había extraído el contenido de THC. La dosis total diaria de THC fue de entre 4 mg y 128 mg. En dos de los ensayos, los participantes eran pacientes con dolor por neuropatía periférica asociada a VIH; consistía en una mezcla de pacientes con dolor neuropático debido a una disfunción periférica o central del sistema nervioso (p. ej., síndrome de dolor regional complejo, neuropatía periférica, y lesión traumática focal nerviosa o de la médula espinal). A los pacientes se les permitió continuar con su régimen habitual de analgésicos. Los resultados indicaron de manera uniforme, que el cannabis redujo significativamente la intensidad del dolor. Los pacientes que usaron cannabis informaron una reducción del 34%-40%, mientras que los que usaron el placebo informaron una disminución del 17-20%. Además, un porcentaje significativamente mayor de sujetos informó una reducción del dolor de, al menos, el 30% al utilizar cannabis (46%-52%) en comparación con los que utilizaron placebo (18%-24%), lo cual resulta relevante, ya que una disminución del 30% en la intensidad del dolor generalmente se asocia con reportes de una mejoría en la calidad de vida. La cantidad necesaria de sujetos a tratar para lograr una reducción de la intensidad del dolor del 30% fue de 3,5-4,5, que es el rango alcanzado por los analgésicos no opioides estándares (es decir, antidepresivos y anticonvulsivantes noradrenérgicos).

Es interesante señalar que los cigarrillos de cannabis con dosis “media” (3,5% de THC) tuvieron la misma eficacia que los de dosis superior (7% de THC). En este mismo sentido, un cuarto ensayo que utilizó un modelo experimental de dolor neuropático (inyección intradérmica de capsaicina) en voluntarios sanos sugirió que podría haber una “ventana terapéutica” o dosis óptima para el cannabis fumado: los cigarrillos con dosis bajas (2% de THC) no tenían efecto analgésico, las dosis altas (8%) se asociaron con reportes de un aumento significativo del dolor, y los cigarrillos de cannabis con dosis media (4% de THC) proporcionaron una analgesia significativa. Por otra parte, un reciente estudio cruzado controlado con placebo, sobre dolor neuropático por cirugía o lesión, en una muestra seleccionada por no responder al tratamiento convencional analizó el efecto de dosis de 25 mg de cannabis fumado con distintas potencias (2,5%, 6%, y 9,4% de THC por peso), administradas tres veces por día durante 14 días. Los resultados sugirieron que, aunque la dosis de menor potencia no resultó efectiva, el THC al 9,4% tuvo efectos analgésicos moderados, pero significativos en comparación con el placebo.

Las preparaciones orales se encuentran disponibles como THC sintético (dronabinol, Marinol®) y un análogo sintético del THC (nabilona, Cesamet®). La absorción desde el tubo digestivo es

más lenta y muestra una concentración plasmática máxima retardada en comparación con la administración por la vía fumada. La biodisponibilidad fue del orden del 5 al 20% de la dosis; las concentraciones máximas se producen entre 1 y 6 horas después de la toma, con una magnitud de aproximadamente el 10% de la que se logra por vía fumada.²²

La mayoría de las investigaciones que utilizan preparaciones para administración por vía oral se enfocaron en el dolor neuropático y la espasticidad asociadas con la esclerosis múltiple (EM). Estos ensayos aleatorizados sugieren que el dronabinol (hasta 25 mg por día) reduce significativamente el dolor en comparación con el placebo (50% de “mejoría” con dronabinol en comparación con el 30% alcanzado con el placebo, $p < 0,05$). La cantidad necesaria de sujetos a tratar para alcanzar una reducción del dolor del 50% es de 3,5, que es el rango de eficacia que se observa para los analgésicos no opioides estándares.²²

Si bien se han realizado menos investigaciones con nabilona, un ensayo cruzado aleatorizado de tres semanas de duración reportó que la administración de 2 mg de nabilona en el dolor neuropático proporcionaba un efecto analgésico moderado, comparable al que se alcanza con la administración de 240 mg diarios de dihidrocodeína.²²

Con el objetivo de ofrecer orientación preliminar sobre la prescripción de cannabis fumado para el dolor crónico la Canadian FamilyPhysician realizó una guía de recomendación. Esta reseña ofrece una guía preliminar sobre las indicaciones, contraindicaciones y dosificación del cannabis fumado en el tratamiento del dolor crónico no oncológico, para ayudar a los médicos hasta tener directrices formales:

6.4.1. Indicaciones: El Cannabis fumado está indicado para dolor neuropático severo que no ha respondido a los tratamientos habituales (Nivel II). La evidencia que apoya al cannabis fumado es limitada y débil. En los ensayos realizados hasta la fecha se encontró que el cannabis fumado fue superior al placebo para el dolor neuropático del VIH, esclerosis múltiple, y otras causas.

6.4.2. No indicaciones: Fumar cannabis no está indicado para pacientes con condiciones de dolor comúnmente vistos en atención primaria (nivel Evidencia III). La mayoría de los consumidores de cannabis medicinal tienen en común condiciones de dolor como la fibromialgia o lumbalgia. No se aconseja la prescripción de cannabis fumado para estas condiciones debido a que la seguridad y la eficacia de fumar cannabis no han sido estudiados, y debido a hay mejores y más tratamientos basados en la evidencia.

6.4.3. Efectos secundarios: Los cannabinoides tienen importancia cognitiva aguda y efectos crónicos (nivel II). De forma aguda, fumado cannabis puede causar distorsiones de la percepción, el deterioro cognitivo, y el consumo de cannabis crónico se asocia con euforia, déficit neuropsicológico persistentes, incluso después de un período de abstinencia. No

obstante, estos estudios indican que el cannabis puede tener efectos adversos clínicamente importantes; por lo tanto, a largo plazo la prescripción debe realizarse con precaución.

6.4.4. Contraindicaciones: El cannabis fumado está contraindicado en pacientes menores de 25 años; los que tienen antecedentes familiares de psicosis; los que tienen historia de abuso actual o pasado por cannabis; los que tienen un trastorno de drogodependencia; aquellos con enfermedad cardiovascular o respiratoria; o aquellas que están embarazadas o que planean quedar embarazadas. (Niveles II y III en la evidencia).

6.4.5. Precauciones: El cannabis debe prescribirse con precaución en ciertos pacientes (niveles II y III en la evidencia), como los os pacientes que tienen factores de riesgo cardiovascular, y aquellos que utilizan altas dosis de alcohol, opiáceos, benzodiazepinas. En el caso de los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad actual (nivel II) aunque no ha sido confirmada una relación causal, hay una fuerte relación entre el cannabis y trastornos de ansiedad y del humor, así como suicida. El consumo de cannabis puede desencadenar ansiedad aguda y ataques de pánico, especialmente a altas dosis.

6.4.6. Recomendaciones médicas: Los médicos deben aconsejar a los fumadores de cannabis sobre estrategias de reducción del daño (nivel de evidencia III). Los pacientes deben ser informados acerca de las maneras de mitigar los daños potenciales de cannabis fumado. La exposición a los subproductos tóxicos de la combustión se puede evitar mediante la vaporización del cannabis (calentamiento de la planta seca hasta que el cannabis la superficie de la planta se vaporiza). Esto produce concentraciones más bajas de monóxido de carbono exhalado (y probablemente otras toxinas) que fumar. Los médicos deberían aconsejar a los pacientes no utilizar el cannabis con alcohol u otros sedantes, drogas, y no poner el tabaco en el cannabis. Los pacientes deben ser advertidos de no contener la respiración después de la inhalación.

6.4.7. Interrupción del tratamiento: Los médicos deben suspender las recetas de cannabis si no son eficaces o causa daño (evidencia de nivel III). El cannabis fumado debe interrumpirse si el paciente experimenta analgesia insuficiente (mejora menos de 2 puntos en una escala de 10 puntos y no hay mejora de la función) o efectos secundarios tales como somnolencia, trastornos de la percepción, deterioro de la memoria, o empeoramiento del estado de ánimo y funcionamiento.

6.4.8. Dosis: Los médicos deben prescribir no más de 400 mg por días de 9% de THC, que es una dosis eficaz para el dolor y que provoca un deterioro cognitivo mínimo (nivel Evidencia III). Los sujetos experimentaron el alivio del dolor con una inhalación 3 veces por día de 9,4% cannabis fumado. La inhalación única produjo un nivel en suero de 45 mg / L, que es ligeramente inferior al nivel asociado con la euforia (50 a 100 mg / L). Los sujetos en este estudio no experimentaron déficit cognitivo grave efectos tales como confusión y

desorientación, mientras estos efectos se observaron en los sujetos con mayor dosis. Los pacientes deben ser advertidos que contener la respiración después de la inhalación de no más de unos pocos segundos. Si ellos notan que una dosis provoca deterioro cognitivo, deben tomar inhalaciones más pequeñas o menos frecuentes y contener la respiración durante periodos de tiempo más cortos. El tratamiento debe iniciarse con una inhalación por día; el cannabis fumado tiene una duración de acción de alrededor de 2 a 4 horas. Se aconseja una dosis de no más de una inhalación 4 veces al día para evitar la intoxicación por cannabis y disfunción cognitiva. Las dosis más bajas se sugieren para los grandes bebedores, aquellos que toman opiáceos o benzodiazepinas, y los pacientes con trastornos del estado de ánimo o de ansiedad.

En cuanto a la ingestión oral de hojas secas de cannabis, debido a que el THC tiene 2,5 veces mayor biodisponibilidad a través de fumar que a través de la ingestión, para los pacientes que sólo ingieren hojas secas de cannabis mezclado en los alimentos, se recomienda una dosis de no más de 1 g por día.²³

Administración oral:

- Cannador® (extracto Cannabis) (IKF, Berlin): TCH2,5 mg/CBD 1,25mg.
- Marinol® (Dronabinol)(Farmacéutica Solvay, Marietta GA) 2,5 mg THC
- Cesamet® (Nabilona) (Farmacéutica Meda, Somerset, NJ), 100mg CBD
- Ácido ajulémico (compuesto derivado de 9-TCH)
- Epidiolex® (Farmacéutica GW, PLC, London, UK) CBD

Administración spray mucosa oral:

- Sativex®(Nabiximols) (Farmacéutica GW, PLC, London, UK) 2,7mg THC/2,5mg CBD

Administración vaporizada y fumada:

- Extractos de cannabis natural (estimado4%TCH)

6.6. Efectos adversos

Se han hecho estudios y revisiones sobre las reacciones adversas en el uso de la marihuana, y se ha comprobado que a medida que aumenta la dosis del medicamento aumenta la posibilidad de presentar efectos adversos.

Los efectos adversos más frecuentes encontrados son sequedad de boca mareos, fatiga, debilidad muscular, mialgias, palpitaciones y somnolencia. En general son de carácter leve a moderado y en su mayoría bien tolerados.

Dentro de las reacciones adversas de baja frecuencia se describe la ideación suicida, alucinaciones, confusión y cambios de comportamiento.^{24,25}



Departamento de Biofísica
Facultad de Medicina - UdelaR



También se asocia el cannabis con un síndrome de dependencia y síndrome de abstinencia que está relacionado con la cantidad de medicamento que se tome.²⁶

7 CONCLUSIONES

Nuestra investigación sugiere que la terapia con cannabinoides puede ser una opción efectiva para el tratamiento de pacientes con dolor crónico ya sea neuropático como en casos de lesiones medulares u orgánicas como en el cáncer.

Consideramos que los cannabinoides pueden conformar un complemento útil de los fármacos analgésicos actuales en muchas patologías, especialmente en dosis bajas incapaces de inducir hiperalgesia u otros efectos secundarios. También se pueden utilizar como medicamentos de rescate cuando la analgesia opioide es ineficaz o inadecuada, y la combinación de opioides-cannabinoides pueden llegar a ser un agente muy útil en la gestión a largo plazo del dolor severo.

Parecen tener también un efecto beneficioso en enfermedades como VIH, cáncer, y E.M.

Sin embargo, medicamentos derivados del cannabis merecen ser investigados en estudios rigurosamente diseñados de modo que su papel en el manejo del dolor severo y crónico en diversas condiciones puede ser definida con mayor claridad.

La legalización del cannabis para uso medicinal también permitirá más ensayos clínicos en seres humanos, y el desarrollo de fármacos derivados del cannabis para múltiples patologías, además de tratar el dolor severo.

La base del sistema endocannabinoide se encuentra en sus receptores cannabinoides, cuyo descubrimiento se realizó en la década de 1990 y del que se han caracterizado dos tipos de receptores, los cuales se distribuyen ampliamente por todo el organismo, cumpliendo un importante rol en la regulación de procesos fisiológicos y que cuyo estudio aún sigue teniendo un gran potencial prometedor en el campo de la medicina.

La investigación básica sobre cómo los receptores cannabinoides y endocannabinoides intervienen en los mecanismos del dolor está progresando rápidamente y día a día se encuentran más evidencias sobre su importancia en el organismo. Los cannabinoides tienen mecanismos de acción frente al dolor diferentes al de otros fármacos actualmente en uso, esto abre una nueva línea de tratamiento para disminuir el dolor que no responde a los tratamientos farmacológicos disponibles, especialmente para el dolor neurótico y dolores inflamatorios.

De la investigación realizada podemos concluir que el uso del cannabis en las terapias del dolor viene teniendo un crecimiento exponencial pero que son necesarios más trabajos, sabiendo que aún queda mucho por descubrir sobre el sistema endocannabinoide y sus interacciones.

8 BIBLIOGRAFÍA

- 1-Mechoulam R, Gaoni. A total synthesis of dl-delta-1-tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish. J. Amer. Chem. Soc., 1965 jul 20;87:3273-5
- 2-Hashish. IV. The isolation and structure of cannabinoliccannabidiolic and cannabigerolic acids. Mechoulam R, Gaoni Y. Tetrahedron. 1965 May;21(5):1223-9
- 3-Mechoulam, R., 1970 Marijuana chemistry. Science 168: 1159–1166
- 4-De Meijer. The chemical phenotypes (Chemotypes) of cannabis. En Handbook of cannabis. Oxford University Press, USA. (2014) Pertwee, R. G. (Ed.) pp 88-110.
- 5-Vargas-Schaffer, Giselle. Cannabinoides en dolor crónico y neuropático. Clínica Antidolor, Hospital Hotel - Dieu, Universidad de Montreal, Canadá.
- 6-Tamosiunas, Gustavo, Pagano, Emiliano. Una introducción al perfil farmacológico y terapéutico de la marihuana. ArchMed Interna 2013; 35(3):113-116© Prensa Médica Latinoamericana. 2013 ISSN 0250-3816.
- 7-Grotenhermen, Franjo. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. nova-Institut, Goldenbergstraße 2, D-50354 Hürth, Germany
- 8-Torres, L. M., Trinidad, J. M., & Calderón, E. (2013). Potencial terapéutico de los cannabinoides. Revista de la Sociedad Española del Dolor, 20(3), 132-136.
- 9-Definition and pathogenesis of chronic pain. 2012 UpToDate. www.uptodate.com
- 10-Farquhar-Smith, P. (2007) Anatomy, physiology and pharmacology of pain. Anaesthesia and Intensive Care Medicine; 9: 1, 3-7.
- 11-Acute Pain Management: Scientific Evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Third Edition 2010
- 12-Practice Guidelines for Chronic Pain Management. An Update Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Anesthesiology. V 112 No. 4. April 2010
- 13-Pain Clinical Updates. International Association for the Study of Pain. Time to modify the WHO Analgesic Ladder? 2005; 5:1-4
- 14-Mesas Idáñez, Angela Dolor Agudo y Crónico. Clasificación del Dolor. Historia clínica en las Unidades de Dolor Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Área de Traumatología. Clínica del Dolor, Servicio de Anestesiología, Noviembre del 2012
- 15-Ibrahim, M.M., Deng, H., Zvonok, A., Cockayne, D.A., Kwan, J., Mata, H.P., Bandera, T.W., Lai, J., Porreca, F., Makriyannis, A., Malan, T.P. Jr. (2003) Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100, 10529-10533

- 15-Vaughan, C.W., McGregor, I.S., Christie, M.J. (1999) Cannabinoid receptor activation inhibits GABAergic neurotransmission in rostral ventromedial medulla neurons in vitro. *Br. J. Pharmacol.*, 127, 935-940.
- 16-Martin, W.J., Coffin, P.O., Attias, E., Balinsky, M., Tsou, K., Walker, J.M. (1999) Anatomical basis for cannabinoid induced antinociception as revealed by intercerebral microinjections. *Brain Res*, 822, 237-242.
- 17-Lichtman, A.H., Martin, B.R. (1991) Spinal and supraspinal components of cannabinoid-induced antinociception. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 258, 517-523.
- 18-Huestis MA, Mitchell JM y Cone EJ (1996) Urinary excretion of 11-nor-9-carboxy-9-tetrahydrocannabinol in humans after single smoked doses of marijuana. *J. of Analytical Toxicology*. 20:441-52.
- 19-Grotenhermen F, Russo E, Navarrete R (editores). *Cannabis y cannabinoides, farmacología, toxicología y potencial terapéutico*. Sevilla: Castellarte. 2003.
- 20-Integrating cannabis into clinical cancer care. Abrams DI. *CurrOncol*. 2016 Mar;23(2):S8-S14. doi: 10.3747/co.23.3099. Epub 2016 Mar.
- 21-Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9395): 1517-26.
- 22-Grant I, Hampton Atkinson J, Gouaux B, Wilsey B. Medical marijuana: Clearing away the smoke. *Open Neurology Journal*. 2012;6(1):18-25. Available from, DOI: 10.2174/1874205X01206010018.
- 23-Prescribing smoked cannabis for chronic non cancer pain: preliminary recommendations Farrar JT, Young JP Jr, La Moreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measure donan 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94(2):14958).
- 24-Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinicalimportance of changes in chronic pain intensity measure donan 11-point numericalpain rating scale. *Pain* 2001; 94(2):14958
- 25-Vaney C, Heinzel-Gutenbrunner M, Jobin P, et al. Efficacy, safety and tolerability of anorallyadministered cannabis extract in the treatment of spasticity in patientswithmultiplesclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *MultScler* 2004; 10(4): 417-24.
- 26-Jones RT, Benowitz NL, Herning RI. Clinical relevance of cannabis tolerance and dependence. *J ClinPharmacol* 1981; 21(8-9 Suppl):143S-52S.

Anexos:

Anexo 1: American Herbal Pharmacopeia, Cannabis Inflorescence, 2013.

Anexo 2: JulieGould. "The Cannabis Crop". S2 | Nature | Vol 525 | 24 September 2015.

Anexo 3: Perry G. Fine, Mark J. Rosenfeld, The Endocannabinoid System, Cannabinoids, and Pain, octubre 2013.



**Departamento de Biofísica
Facultad de Medicina - UdelaR**



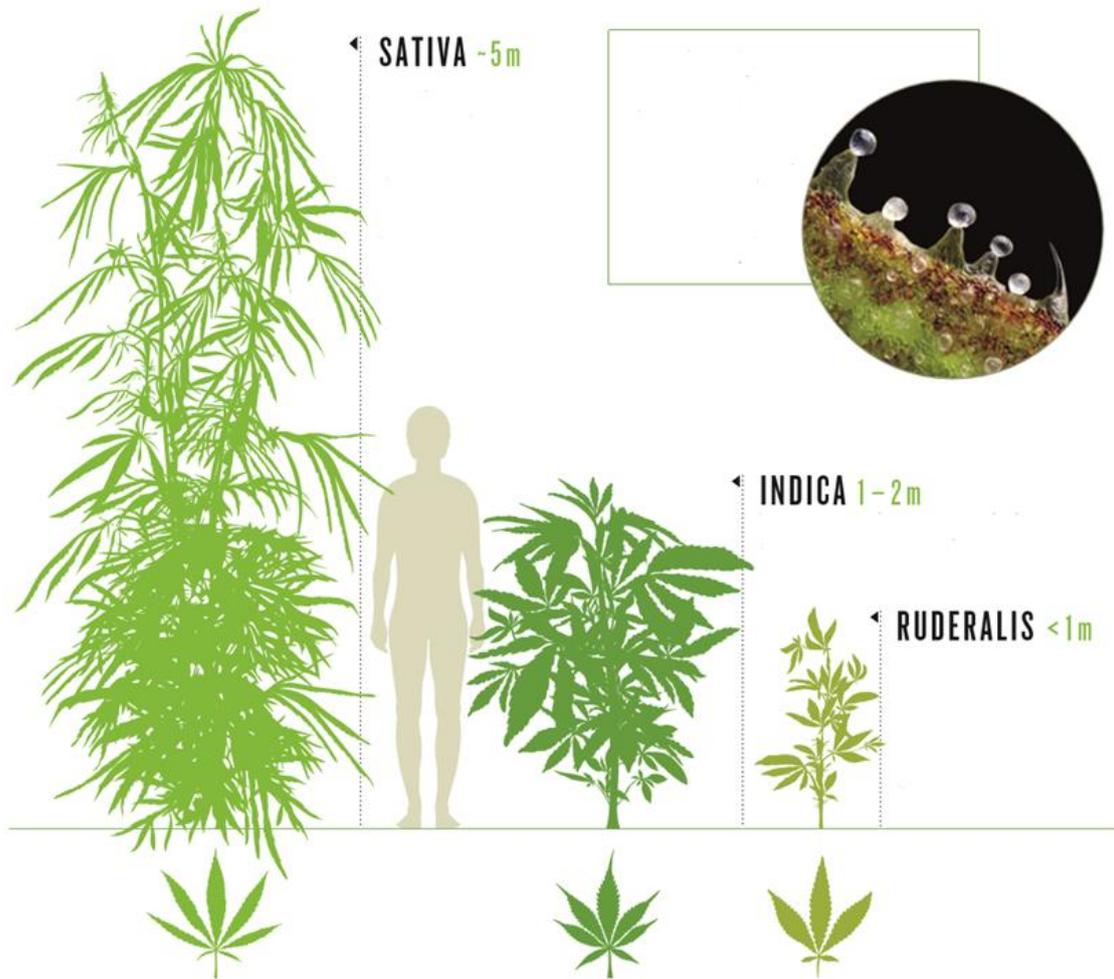
Anexo 4 y 5: J. Manzanares, M. D. Julian, A Carrascosa, Role of the Cannabinoid System in Pain Control and Therapeutic Implications for the Management of Acute and Chronic Pain Episodes- Current Neuropharmacology, 2006.

9 ANEXOS

Anexo 1



Anexo 2

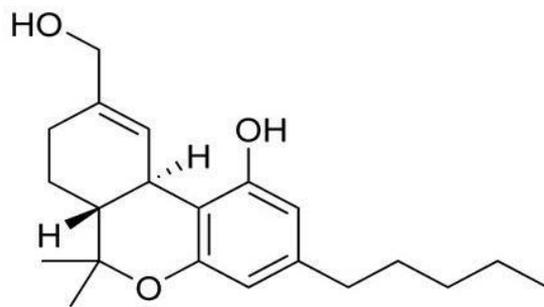


Morfología de las tres especies de Cannabis

Anexo 3



Anandamide

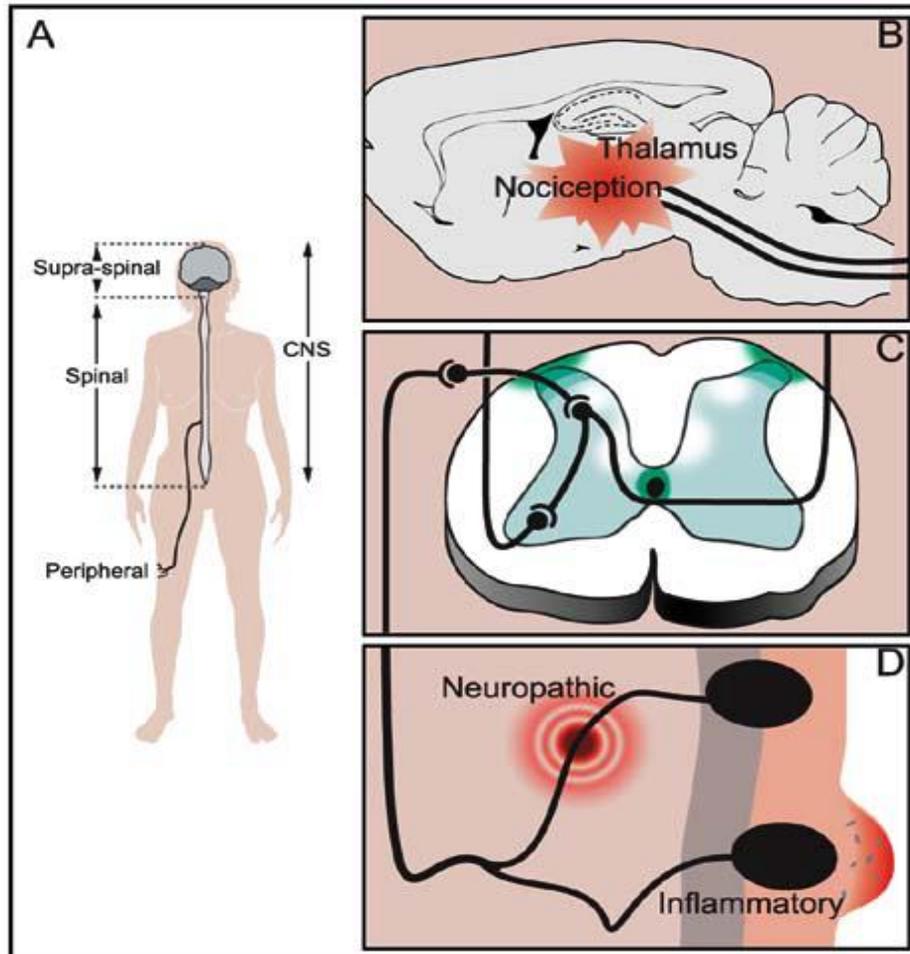


Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC)



Cannabidiol (CBD)

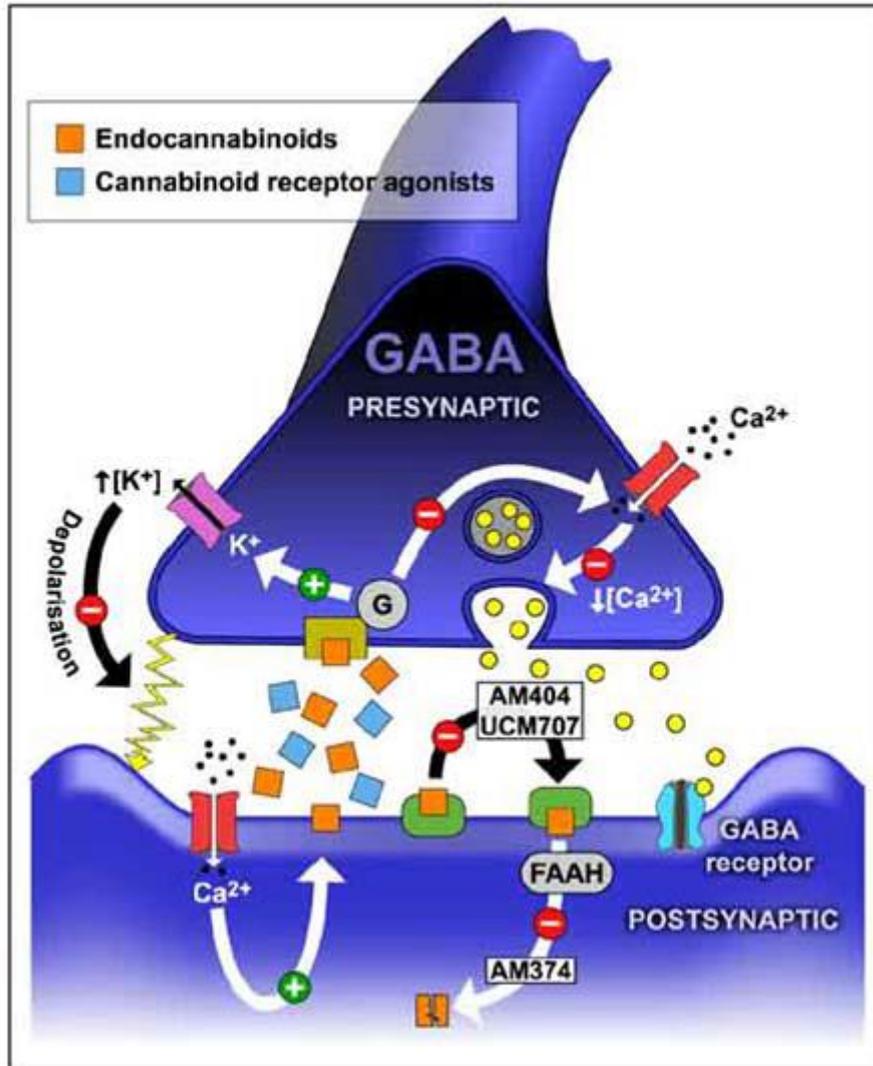
Anexo 4



Schematic representation of cannabinoid receptors distribution.

A: Cannabinoid receptors are present in the pain pathway at the peripheral and central (spinal and supraspinal) levels. **B:** Supraspinal CB1 receptors are distributed in areas of the brain and brainstem nuclei involved in nociceptive perception as thalamus, amygdala, and periaqueductal grey matter. **C:** The highest abundance of spinal CB1 receptors are found in the dorsolateral funiculus, in the surroundings of the central canal and in the superficial dorsal horn. **D:** CB1 receptors are also present in the peripheral sensory nerve endings, and both CB1 and CB2 receptors have been detected in non-neuronal cells participating in immune and inflammatory processes in the proximity of the primary afferent neurons nerve terminals.

Anexo 5



Schematic

representation of a GABAergic synapse, containing CB1 receptors, to show potential targets for therapeutic intervention. Endocannabinoids are synthesised in membranes of neurons and other nervous cells and released to the synaptic space to activate presynaptic CB1 receptors. Enhancement of cannabinoid receptors activity can be obtained by different pharmacological manipulations as, for example, administering exogenous cannabinoid receptor agonists or inhibiting either the reuptake or the degradation of the endocannabinoids.