

# El uso de cannabidiol en el manejo del dolor por endometriosis, el punto de vista del ginecólogo

Dra. Melissa González Veiga<sup>1</sup>, Dr. Rogério Tadeu Felizi<sup>2</sup>,  
Dra. Carla Leal Pereira<sup>3</sup>, Dr. Paulo Sergio Feliz<sup>4</sup>

## Referencias

<sup>1</sup> Centro Universitario FMABC, Departamento de Ginecología, Santo André, SP, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-0917-4552>

<sup>2</sup> Centro Universitario FMABC, Departamento de Ginecología, Santo André, SP, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-1379-2230>

<sup>3</sup> Anestesiólogo con acreditación en dolor, Consejo de Supervisión de SBED, Miembro del Comité Ejecutivo de FEDELAT, Supervisor Técnico del Servicio del Dolor, Unidad São Luiz, Brasil, São Paulo, SP, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-3322-015X>

<sup>4</sup> Ortopedista con acreditación en dolor, miembro del comité de cannabis SBED, Supervisor Técnico del Servicio del Dolor - Unidad São Luiz - Brasil, São Paulo. <https://orcid.org/0009-0003-0644-2555>

## Título en inglés

The use of cannabidiol in the management of endometriosis pain, the gynecologist's point of view.

## Correspondencia

Dra. Carla Leal Pereira

## Correo electrónico

lealcarla@uol.com.br

## Patrocina



## Resumen

La endometriosis es una enfermedad crónica secundaria caracterizada por tejido endometriótico fuera de la cavidad uterina. Se estima que el número de mujeres afectadas en el mundo supera los 190 millones. Es una enfermedad debilitante caracterizada por infertilidad y dolor crónico asociado con estrés psicológico y fatiga, empeorando la calidad de vida de las mujeres afectadas. El tratamiento puede ser individualizado y el tratamiento quirúrgico puede restaurar la fertilidad y aliviar los síntomas dolorosos, a menudo por un período breve. Recientemente, el sistema endocannabinoide ha surgido como una alternativa para el manejo terapéutico del dolor crónico secundario a endometriosis.

### Palabras clave

cannabis, cannabinoides, endometriosis, dolor crónico

## Abstract

Endometriosis is a secondary chronic disease characterized by endometriotic tissue outside the uterine cavity. It is estimated that the number of women affected in the world exceeds 190 million. It is a debilitating disease characterized by infertility and chronic pain associated with psychological stress and fatigue, worsening the quality of life of affected women. Treatment can be individualized and surgical treatment can restore fertility and alleviate painful symptoms, often for a short time. Recently, the endocannabinoid system has emerged as an alternative for the therapeutic management of chronic pain secondary to endometriosis.

### Keywords

cannabis, cannabinoids, endometriosis, chronic pain

## Introducción

La endometriosis es una enfermedad crónica caracterizada por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Los implantes endometriales se pueden detectar en los ovarios, el fondo de saco posterior, los ligamentos uterinos, el peritoneo pélvico y el tabique retrovaginal. Con menos frecuencia, la endometriosis también se puede encontrar en el tórax, el tracto gastrointestinal, el tracto urinario, el sistema nervioso central, el ombligo y el tejido subcutáneo. Es un trastorno ginecológico dependiente de hormonas que afecta aproximadamente del 10% al 15% de las mujeres en edad reproductiva. Se estima que el número de mujeres afectadas por endometriosis supera los 190 millones en todo el mundo y en los países desarrollados es una de las principales causas de hospitalización (1,2).

A pesar de ser una de las enfermedades más estudiadas en ginecología y objeto de investigación, para muchas pacientes la endometriosis es una enfermedad debilitante caracterizada por dolor crónico e infertilidad. El dolor de la endometriosis incluye dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico acíclico, disquecia y disuria. Además, el dolor suele estar

asociado al estrés psicológico y al cansancio, empeorando la calidad de vida de las mujeres afectadas (3).

El tratamiento puede individualizarse según los síntomas referidos, el deseo o no de quedar embarazada y la tolerancia a los efectos adversos presentados por las opciones de medicamentos. Sabemos que el tratamiento quirúrgico puede restaurar la fertilidad de la mujer y aliviar los síntomas dolorosos, sin embargo, la no estandarización de la técnica quirúrgica, la habilidad y experiencia del equipo, hacen que la tasa de recurrencia de la enfermedad presente índices diferentes en el mundo. Por lo tanto, la ocurrencia de múltiples intervenciones no es infrecuente. Por tanto, es necesario un tratamiento clínico que promueva un buen control del dolor con bajos efectos secundarios (4,5).

## Objetivos

A pesar de los avances farmacológicos, la endometriosis sigue siendo refractaria en la mayoría de los casos, independientemente del tratamiento en mono o politerapia, inserción de nuevos fármacos y cirugía. En cuanto a los fármacos más comúnmente prescritos en esta terapia, son: AINE, antidepresivos, neurolépticos, antipsicóticos y opioides que tiene efectos considerables como el aumento de peso y el síndrome metabólico y que puede ser ineficaz en un número considerable de pacientes en cuanto al control de los síntomas (5). El objetivo de este trabajo es presentar una breve revisión del uso de los cannabinoides en el tratamiento del dolor crónico secundario a endometriosis.

## Método

La presente revisión narrativa se elaboró como un recurso teórico integral para lograr los objetivos antes mencionados. Hasta donde sabemos, pocos estudios han intentado previamente revisar el dolor y la endometriosis. Desde nuestro punto de vista, este paso es fundamental para promover la comprensión del sistema endocannabinoide en el tratamiento del dolor crónico secundario a la endometriosis.

Los estudios citados en esta revisión se obtuvieron mediante búsquedas realizadas en las bases de datos: LILACS, MEDLINE vía Pubmed y SciELO utilizando los descriptores: (“Cannabidiol” OR “Cannabis”) AND “Endometriosis” AND (“Treatment” OR “Therapeutics”) AND CHRONIC PAIN; asociado a títulos, resúmenes o palabras clave, PubMed/National Library of Medicine (NLM), Cochrane Library, publicado de enero/2010 a diciembre/2021, y por la familiaridad de los autores con la literatura publicada en esta área de interés. Se incluyeron en la búsqueda estudios clínicos, observacionales e intervencionistas, experimentales, cualitativos y artículos de revisión.

Los artículos se identificaron utilizando los siguientes descriptores: (“Cannabidiol” O “Cannabis”) Y “Endometriosis” Y (“Tratamiento” O “Terapéutica”) Y DOLOR CRÓNICO; asociado a títulos, resúmenes o palabras clave.

Además, también se realizó una búsqueda manual de referencias relevantes para capturar artículos que pueden no haber sido capturados a través de la búsqueda inicial. La búsqueda bibliográfica se realizó de enero/2010 a diciembre/2021.

Aunque esta revisión sigue los supuestos de las guías para la realización de revisiones sistemáticas, no es una revisión sistemática, ya que el alcance de este trabajo es proporcionar un contexto para describir, elaborar y evaluar una nueva conceptualización del dolor crónico secundario a la endometriosis y el tratamiento con cannabinoides para control del dolor basado en la integración de estudios previamente revisados.

Los estudios se incluyeron si fueron revisados previamente por pares y publicados en inglés. Se excluyeron las referencias si no abordaban específicamente el papel del dolor crónico secundario a la endometriosis profunda y el tratamiento con cannabinoides en relación con su marco teórico o lo incluían como una de las variables primarias.

### El sistema endocannabinoide y la endometriosis

Los cannabinoides son capaces de actuar sobre todo el sistema nervioso central y periférico, que percibe, transmite e interpreta la señal dolorosa (6). Cuando se activa, el sistema endocannabinoide puede controlar el dolor en todos los niveles: periférico, espinal y supraespinal (6,7). En la periferia, en las neuronas sensoriales, los receptores CB1 inhiben la transmisión de impulsos dolorosos y los receptores CB2 en estas mismas regiones inhiben la liberación de citocinas proinflamatorias (8). En el ganglio de la raíz dorsal y en el asta posterior de la médula espinal, los receptores CB1 inhiben la transmisión de los impulsos dolorosos y los receptores CB2 modulan la respuesta inmune asociada al proceso de sensibilización, además de activar la vía descendente inhibidora del dolor, en los Núcleos del Rafe y en la Sustancia Periacueductal del Tronco Encefálico (9). A nivel supraespinal, los receptores CB1 inhiben los estímulos dolorosos en los núcleos posterolaterales ventrales del Tálamo y son capaces de modular los componentes emocionales y cognitivos relacionados con la percepción del dolor en la corteza sensoriomotora y la amígdala, reduciendo así las sensaciones desagradables asociadas al fenómeno doloroso (10,11).

### Receptores TRP (transient receptor potential)

El CBD puede afectar el equilibrio Redox y la inflamación a través de la modulación de los canales de Potencial Receptor Transitorio (TRP)

de mamíferos (12). El CBD también activa los receptores de Vaniloide (TRPV), directa o indirectamente, aumentando el nivel de N-araquidonoil-etanolamina endógena (AEA), uno de los agonistas de TRPV1 (13). Este agonismo provoca la desensibilización, produciendo la “actividad analgésica paradójica” similar a la de la capsaicina. Se ha sugerido que existe una relación entre la señalización molecular de TRPV1 y el estrés oxidativo porque las especies reactivas de oxígeno (ROS) y los productos de peroxidación lipídica pueden regular la actividad fisiológica de TRPV1, oxidando sus grupos tiol (13,14). En consecuencia, el CBD no solo activa el TRP a través de una interacción directa agonista-receptor, sino también al reducir el nivel de estrés oxidativo. Además, activa otros receptores vaniloides, como el TRPV2 y el potencial receptor de la proteína ankarin subtipo 1 (TRPA1), al tiempo que antagoniza el receptor TRP-8 (TRPM8) (14).

### **Receptores PPAR $\gamma$ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma)**

Los PPAR son miembros de una familia de receptores nucleares que modifican la transcripción de genes en respuesta a una variedad de señales. Se expresan en células del sistema inmunitario, como monocitos y macrófagos, y regulan las respuestas inflamatorias a través de efectos inhibitorios sobre la expresión de citoquinas inflamatorias y eicosanoides. Participa en la modulación de la inflamación al inducir la degradación proteasomal a través de la ubiquitinación de p65, lo que provoca la inhibición de la expresión de genes proinflamatorios, como la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX2) y algunos mediadores proinflamatorios, como el TNF- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$  e IL-6, así como la inhibición de la señalización inflamatoria mediada por NF $\kappa$ B (15).

Por ello, actuando a través del receptor PPAR $\gamma$ , el CBD muestra propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Además, su actividad directa se ve reforzada por la acción de la AEA y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) que también son agonistas de PPAR y cuyos niveles son elevados por este cannabinoide (16).

### **Receptores GPR55 (Putative Cannabinoid Receptor)**

El CBD actúa como un antagonista de GPR55 que, cuando se inactiva, reduce el nivel intracelular de iones de calcio y probablemente tenga un efecto anticonvulsivo. Además, se ha demostrado que los ratones knockout para GPR55 tienen niveles elevados de interleucinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10 e IFN- $\gamma$ ), mientras que la expresión alta de GPR55 reduce la producción de ROS (17).

### **Receptores 5-HT1A (5-hydroxytryptamine1A)**

El CBD tiene una afinidad directa con el receptor 5-HT1A humano, además de inducir indirectamente a este receptor, aumentando el nivel de

AEA. Cuando se activa, el receptor 5-HT<sub>1A</sub> puede actuar como un antioxidante de membrana al capturar ROS. Por lo tanto, a través de la activación de 5-HT<sub>1A</sub>, el CBD puede neutralizar la peroxidación de fosfolípidos y, por lo tanto, participar en la protección de las biomembranas contra los cambios oxidativos y, en consecuencia, inflamatorios (18).

El CBD también es un agonista del receptor de adenosina A<sub>2A</sub>. La adenosina y sus agonistas exhiben actividad antiinflamatoria *in vivo*. Por lo tanto, la liberación de adenosina es uno de los mecanismos de inmunosupresión durante la inflamación y los agonistas del receptor de adenosina reducen los niveles de TNF- $\gamma$  (19).

Estudios recientes han demostrado que el cannabidiol es eficaz para tratar los síntomas de la endometriosis (12). Una revisión Cochrane que involucró a pacientes con dolor neuropático mostró una mejora del 50 % en el alivio del dolor entre las usuarias de cannabidiol en comparación con el placebo (21 % frente a 17 %), sin embargo, en pacientes psiquiátricos se identificaron efectos secundarios en el Sistema Nervioso Central (13). A pesar de la falta de estudios con datos a largo plazo que garanticen que el beneficio potencial del cannabidiol supere los efectos adversos, el sistema endocannabinoide parece representar un objetivo prometedor para el tratamiento de la enfermedad (20,21).

## Conclusiones

En la actualidad, las estrategias para el manejo del dolor de la endometriosis se basan en tratamientos hormonales, analgésicos, antiinflamatorios y/o resección quirúrgica de las lesiones. Sin embargo, los tratamientos disponibles no siempre son eficaces, y la recurrencia tras el tratamiento no es infrecuente. Por lo tanto, es de gran importancia identificar nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la endometriosis. Recientemente, el sistema endocannabinoide ha surgido como alternativa para el tratamiento terapéutico del dolor crónico secundario a la endometriosis.

Los estudios han demostrado que el sistema endocannabinoide desempeña un papel importante en la remisión y progresión del dolor de la endometriosis, actuando sobre los mecanismos de inflamación, proliferación celular y supervivencia celular, que son críticos para el desarrollo de las lesiones endometriósicas y el dolor crónico relacionado con la enfermedad. Por ello, está aumentando la investigación sobre la aplicación de cannabinoides y moduladores del sistema endocannabinoide para limitar la proliferación celular y controlar el dolor.

Existe una necesidad urgente de ensayos clínicos aleatorios para investigar la seguridad, tolerabilidad y eficacia del tratamiento de la endometriosis con cannabidiol. Esto podría ser una opción terapéutica en la lucha por restaurar el bienestar físico y emocional de las mujeres afectadas por la enfermedad.

## Referencias bibliográficas

1. Sengul D, Sengul I, Maria J, Junior S. Caesarean section scar endometriosis : quo vadis ? 2022;68(1):1-2.
2. Abrao MS, Podgaec S, Dias JA Jr, Averbach M, Garry R, Ferraz Silva LF, et al. Deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum and lymph nodes. *Fertil Steril*. 2006;86(3):543-7.
3. Donnez J, Cacciottola L. Endometriosis: An Inflammatory Disease That Requires New Therapeutic Options. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3).
4. Maddern J, Grundy L, Castro J, Brierley SM. Pain in Endometriosis. *Front Cell Neurosci*. 2020;14(October):1-16.
5. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78(4):719-26.
6. Escudero-Lara A, Argerich J, Cabañero D, Maldonado R. Disease-modifying effects of natural  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in endometriosis-associated pain. *Elife*. 2020;9:1-17.
7. Bouaziz J, Bar On A, Seidman DS, Soriano D. The Clinical Significance of Endocannabinoids in Endometriosis Pain Management. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017;2(1):72-80.
8. Clemenza S, Sorbi F, Noci I, Capezzuoli T, Turrini I, Carriero C, et al. From pathogenesis to clinical practice: Emerging medical treatments for endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:92-101.
9. Zakhari A, Delperio E, McKeown S, Tomlinson G, Bougie O, Murji A. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021;27(1):96-107.
10. Carrubba AR, Ebbert JO, Spaulding AC, Destephano D, Destephano CC. Use of Cannabis for Self-Management of Chronic Pelvic Pain. *J Women's Heal*. 2021;30(9):1344-51.
11. Andrieu T, Chicca A, Pellegata D, Bersinger NA, Imboden S, Nirgianakis K, et al. Association of endocannabinoids with pain in endometriosis. *Pain*. 2022;163(1):193-203.
12. Sanchez AM, Vigano P, Mugione A, Panina-bordignon P, Candiani M. The molecular connections between the cannabinoid system and endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2012;18(12):563-71.
13. De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allarà M, Bisogno T, Petrosino S, et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol*. agosto de 2011;163(7):1479-94.
14. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *Biomed Res Int*. 2018 Dec 4;2018
15. Muller C, Morales P, Reggio PH. Cannabinoid ligands targeting TRP channels. *Front Mol Neurosci*. January 15 2019;11.
16. Sinclair J, Collett L, Abbott J, Pate DW, Sarris J, Armour M. Effects of cannabis ingestion on endometriosis-associated pelvic pain and related symptoms. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(10 October):1-12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0258940>
17. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(3).
18. Balenga NAB, Aflaki E, Kargl J, Platzer W, Schröder R, Blättermann S, et al. GPR55 regulates cannabinoid 2 receptor-mediated responses in human neutrophils. *Cell Res*. 2011;21(10):1452-69.
19. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochem Res*. agosto de 2005;30(8):1037-43.
20. Haj-Dahmane S, Shen RY. Modulation of the serotonin system by endocannabinoid signaling. *Neuropharmacology*. setembro de 2011;61(3):414-20.
21. Azouzi S, Santuz H, Morandat S, Pereira C, Côté F, Hermine O, et al. Antioxidant and Membrane Binding Properties of Serotonin Protect Lipids from Oxidation. *Biophys J* [Internet]. 9 de maio de 2017 [citado 25 de abril de 2022];112(9):1863-73. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28494957/>