



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“MANEJO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO
MEDIANTE EL USO DE CANNABINOIDES. REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

AUTOR: MARÍA FERNANDA ASTUDILLO PALACIO

DIRECTOR: DRA. LUZ MARÍA BOJORQUE BOJORQUE

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“MANEJO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO
MEDIANTE EL USO DE CANNABINOIDES. REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

AUTOR: MARÍA FERNANDA ASTUDILLO PALACIO

DIRECTOR: DRA. LUZ MARÍA BOJORQUE BOJORQUE

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

María Fernanda Astudillo Palacio portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0106148406. Declaro ser el autor de la obra: “MANEJO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO MEDIANTE EL USO DE CANNABINOIDES. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 13 de julio de 2023

F: 
María Fernanda Astudillo Palacio
C.I. 0106148406

www.ucacue.edu.ec

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "MANEJO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO MEDIANTE EL USO DE CANNABINOIDES. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA" realizado por ASTUDILLO PALACIO, MARIA FERNANDA con documento de identidad No. 0106148406, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 13 de Julio de 2023


F. Luz María Bojorque
Dr. Luz María Bojorque Bojorque
DIRECTOR / TUTOR

AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad Católica de Cuenca**, mi alma máter, por acogerme durante todos mis años de formación y brindarme los conocimientos necesarios para convertirme en un excelente profesional.

A la **Dra. Luz María Bojorque Bojorque**, directora y asesora de mi trabajo de titulación, por haberse tomado el tiempo de guiarme durante la ejecución de este trabajo.

A **Dios**, por brindarme la fuerza necesaria para retomar mi camino cada vez que creía un sueño imposible el convertirme en Médico, y bendecirme con salud para finalizar con éxito todos estos años de estudio.

A **mis compañeros**, por haber sido parte de esta aventura con sus risas, su complicidad y apoyo, sin ustedes no hubiese sido posible alcanzar este sueño.

María Fernanda Astudillo Palacio

DEDICATORIA

El presente trabajo de titulación lo dedico a:

A mis padres, sin su esfuerzo nada de esto sería posible. Gracias por ser mi pilar y mi más grande ejemplo, su apoyo y sacrificio durante todos estos años han sido lo más importante, gracias por jamás dejarme soltar este sueño, para ustedes todo mi amor, respeto y honra.

A mis hermanos, por estar a mi lado en cada momento, por todo su amor y por siempre darme ánimos en este largo camino, gracias por todo.

A mis abuelas, Aidita en el cielo y Rosita a mi lado, gracias por todas sus enseñanzas desde mi infancia, por siempre creer en mí y por protegerme en cada momento.

A mi compañero de aventuras, mi apoyo incondicional y mi animador estrella. Gracias por estar ahí en todo momento, brindándome fuerzas durante este camino.

María Fernanda Astudillo Palacio

RESUMEN

Antecedentes: El dolor neuropático se caracteriza por daño a los ejes neuronales somatosensoriales que suele manifestarse como crónico, menos del 50 % de los pacientes alcanzan una mejoría sustancial del dolor con los fármacos recomendados. El cannabis medicinal es legal en varios países a nivel mundial, múltiples estudios han demostrado una buena tasa de eficacia en cuanto a mejoría del dolor, sin embargo, su uso aún es controversial.

Objetivo General: Describir el manejo farmacológico del dolor neuropático mediante el uso de cannabinoides.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica narrativa en donde se obtuvieron artículos en inglés y español, publicados en los últimos 10 años en bases de datos como PubMed, Science Direct y Scopus. Se limitaron a los criterios de inclusión y exclusión obteniendo un total de 47 ensayos.

Resultados: Los cannabinoides inhalados mejoran aproximadamente un 30% el dolor neuropático. La dosis más baja de tetrahidrocannabinol fue de 0,5mg y no representó modificación significativa en las escalas del dolor. La dosis máxima fue de 28mg, con cambios en escalas del dolor significativas. Los eventos adversos más comunes son somnolencia, “sensación de sentirse drogado”, tos, náuseas y euforia, y estaban directamente relacionados a la dosis empleada.

Conclusión: Para dar un manejo farmacológico mediante el uso de cannabinoides, es necesario evidencia sostenible sobre la seguridad del uso a largo plazo. Se puede recomendar emplear este principio como rescate en episodios reagudizados mientras las leyes regulatorias del país o estado lo permitan.

Palabras Clave: Dolor neuropático, cannabis, eventos adversos, tratamiento, dosis.

ABSTRACT

Background: Neuropathic pain is characterized by damage to the somatosensory neural axes. It usually presents as chronic; less than 50% of patients achieve significant pain relief with recommended drugs. Medical cannabis is legal in several countries worldwide. Multiple studies have shown a reasonable efficacy rate for pain relief; however, its use is still controversial.

General objective: To describe the pharmacological treatment of neuropathic pain using cannabinoids.

Methodology: A narrative bibliographic review was conducted, identifying articles in English and Spanish published in the last ten years from databases such as PubMed, Science Direct, and Scopus. Inclusion and exclusion criteria were limited, obtaining a total of 47 studies.

Results: Inhaled cannabinoids improve neuropathic pain by approximately 30%. The lowest dose of tetrahydrocannabinol was 0.5mg, which did not significantly change pain scales. The maximum dose was 28mg, with significant changes in pain scales. The most common adverse events are somnolence, "feeling stoned," cough, nausea, and euphoria, directly related to the dose used.

Conclusion: Using of cannabinoids as a pharmacological treatment requires substantial evidence of safety in long-term use. It may be recommended to use this principle as a rescue in exacerbated episodes as long as the regulatory laws of the country or state permit its use.

Keywords: neuropathic pain, cannabis, adverse events, treatment, dosage.

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT.....	8
CAPITULO 1.....	11
INTRODUCCIÓN	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
JUSTIFICACIÓN.....	13
CAPITULO 2.....	14
OBJETIVOS.....	14
OBJETIVO GENERAL	14
OBJETIVOS ESPECIFICOS	14
CAPITULO 3.....	15
METODOLOGIA	15
Tipo de estudio	15
Extracción de Datos.....	15
Estrategia de búsqueda	15
Criterios de inclusión.....	15
Criterios de exclusión	16
Flujograma PRISMA.....	17
CAPITULO 4.....	18
MARCO TEÓRICO	18
Generalidades sobre el dolor neuropático	18
Historia del cannabis en la medicina	19
Sistema endocannabinoide: Modulación del dolor.....	21
Cannabinoides: THC y CBD	22
CAPITULO 5.....	24

RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFIA	36

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN

Se define como dolor neuropático (DN) al proceso que ocurre posterior a una lesión o patología que afecte al sistema nervioso somatosensorial, ya sea este periférico o central (1). Este dolor se manifiesta en ausencia de un estímulo nocivo predeterminado y puede aparecer de manera espontánea o estar desencadenado por estímulos mecánicos o térmicos (2).

Estudios realizados en diversas poblaciones a nivel mundial muestran una prevalencia de dolor crónico de casi el 20%, del cual el 18,1 a 20% corresponde al dolor neuropático, lo que se traduce en que alrededor del 7 al 10% de la población general padece de este tipo de dolor (3,4). Por otro lado, se ha registrado una tasa mayor de prevalencia de dolor neuropático en la población hispana, un estudio realizado por DiBonaventura et al. (5), en 24925 encuestados, encontró una prevalencia de DN más alta entre la raza negra y los hispanos que entre los caucásicos. La prevalencia más alta entre las personas con dolor fue entre los hombres hispanos de 35 a 44 años (32,4 %) y de 45 a 54 años (24,2 %) de edad. Se estima que el 15-20% de las visitas al médico son causadas por dolor crónico. Además, los pacientes con componentes neuropáticos informan dolor más intenso lo que genera una repercusión negativa en la calidad de vida, por otro lado, muchos pacientes tienen dolor neuropático crónico que no responde a los tratamientos pautados (6).

El dolor neuropático se caracteriza por daño a los ejes neuronales somatosensoriales que suele manifestarse como crónico, es decir, persiste de forma continua o con episodios dolorosos recurrentes y puede deberse a trastornos etiológicamente diversos que afectan al sistema nervioso central o periférico (7). La causa puede ser una enfermedad metabólica, por ejemplo, neuropatía diabética, una afección neurodegenerativa, vascular o autoinmune, un tumor, traumatismo, infección, exposición a toxinas o una enfermedad hereditaria (8).

El tratamiento del DN es un verdadero desafío para los médicos y se dirige predominantemente a los síntomas clínicos en lugar de a los factores causales (9). Se han propuesto diferentes clases de fármacos como opción terapéutica, siendo así que las recomendaciones incluyen los fármacos antiepilépticos, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, varios antidepresivos tricíclicos, parches de capsaicina y lidocaína, tramadol, los opioides fuertes y la toxina botulínica (9). Sin embargo, aún no se ha observado un tratamiento totalmente eficaz del dolor neuropático ya que menos del 50 % de los pacientes alcanzan una mejoría sustancial del dolor con los fármacos

de las líneas recomendadas actualmente (10). Además, los eventos adversos relacionados con los medicamentos limitan su uso y el apego por parte de los pacientes (9). De esta forma, la comunidad médica se ha visto en la necesidad de encontrar terapias alternativas para los pacientes que padezcan de dolor crónico.

El uso de cannabinoides en el tratamiento de diversas afecciones se remonta a miles de años en la medicina tradicional oriental y se introdujo en Europa en el siglo XIX (11,12). Durante el siglo XX, se comprendió mejor el sistema endocannabinoide y en 1851, se incluyó el cannabis como tratamiento para múltiples patologías entre ellas la gota, la histeria, el reumatismo, el delirium tremens, el cólera y las hemorragias uterinas (12). La planta *Cannabis sativa* L., incluida la hierba de cannabis (marihuana) está cada vez más disponible para pacientes en muchos países, siendo así que los nuevos métodos de administración de cannabinoides son mucho más seguros que fumar y reportan similares efectos en cuanto al alivio del dolor (13). Otros beneficios de los cannabinoides parecen incluir la mejoría en la calidad del sueño, el apetito, las náuseas y la ansiedad (13). La comprensión del sistema endocannabinoide comenzó hace pocos años, con la identificación de los receptores cannabinoides CB1 y CB2 durante la década de 1990 y la identificación de sus ligandos, los mismos que se ha observado regulan el dolor y la respuesta inflamatoria (14), teniendo en cuenta la patogénesis poco conocida de los síndromes de dolor neuropático crónico, la compleja manifestación de los síntomas y la poca disponibilidad de un tratamiento 100% efectivo, la manipulación del sistema cannabinoide como opción de tratamiento es atractiva.

En la actualidad el uso de marihuana con fines médicos es legal en varios países a nivel mundial, sin embargo, hasta la fecha existe información limitada sobre patrones y correlaciones del uso de marihuana medicinal (15). Las preocupaciones sobre los efectos adversos para la salud a largo plazo siguen eclipsando su uso, de forma que estudios y revisiones sistemáticas sobre la eficacia y la seguridad del "cannabis" han llegado a conclusiones divergentes. Siendo así, que debido a la reciente popularización del uso medicinal de la marihuana y las leyes que la autorizan en varios países a nivel mundial, es imperativo determinar mediante la revisión de la bibliografía científica disponible, sus potenciales beneficios terapéuticos y los efectos adversos de este principio.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se puede dar un manejo farmacológico del dolor neuropático mediante el uso de cannabinoides?

JUSTIFICACIÓN

El dolor neuropático genera una repercusión drástica en la calidad de vida relacionada con la salud, ya que suele estar vinculado con otros problemas, entre los que podemos encontrar a la pérdida de funciones, ansiedad, depresión, trastornos del sueño y problemas cognitivos (16). Si bien el esquema terapéutico utilizado actualmente para el manejo de esta patología ha demostrado ser útil, se ha observado que no tiene una efectividad a largo plazo ya que existen varios efectos adversos que dificultan el apego terapéutico por parte de los pacientes (9).

El uso de cannabinoides de forma medicinal para tratar el dolor aún es controversial, siendo así que este principio no se encuentra incluido como opción terapéutica en los protocolos para manejo del DN, sin embargo, varios ensayos han señalado una buena tasa de eficacia en cuanto a mejoría del dolor. El perfil de seguridad del cannabis en el tratamiento del dolor crónico no canceroso fue estudiado por Ware et al. (17), los mismos que destacan un alivio significativo en la intensidad del dolor y la calidad de vida después de un año para los participantes que consumieron cannabis en comparación con el placebo. De igual forma, los resultados de este estudio sugieren que los eventos adversos con cannabis para uso médico son modestos y que puede incluirse en programas de manejo del dolor de manera segura, con un seguimiento cuidadoso si los tratamientos convencionales se han considerado inapropiados o inadecuados.

Una revisión realizada por Bennici et al. (18) sobre el uso y la seguridad de cannabinoides para manejo del dolor crónico neuropático, analizó 15 estudios con un total de 2009 pacientes. Los autores concluyeron que el cannabis demostró eficacia para el manejo a corto plazo de los trastornos de dolor neuropático y puede considerarse seguro, ya que solo unos pocos pacientes experimentan efectos adversos que incluyen entre los más comunes sensación de euforia, somnolencia y confusión, los mismos que suelen ser leves, transitorios y reversibles. Destacan la necesidad de continuar con la investigación del cannabis para el manejo del dolor, aplicando metodologías clínicas más rigurosas y diseños clínicos apropiados para obtener resultados útiles.

CAPITULO 2

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir el manejo farmacológico del dolor neuropático mediante el uso de cannabinoides.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir las modificaciones en las escalas del dolor, con el uso de cannabinoides, en el manejo del dolor neuropático.
2. Determinar las dosis terapéuticas a utilizar de cannabinoides, en el manejo del dolor neuropático.
3. Argumentar los efectos adversos, del uso de cannabinoides, en el manejo del dolor neuropático.

CAPITULO 3

METODOLOGIA

Tipo de estudio

Revisión Bibliográfica Narrativa

Extracción de Datos

En el presente trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica de tipo narrativa, en donde se recopilaron investigaciones procedentes de una búsqueda en diferentes tipos de bases de datos, como: PubMed, Science Direct, y Scopus.

El modelo PRISMA se utilizó únicamente para la realización del diagrama de flujo de artículos identificados a partir de la búsqueda bibliográfica.

Estrategia de búsqueda

Se emplearon palabras clave proveniente de los descriptores bibliográficos DeCs y MeSH como: “NEUROPATHY”, “PAIN”, “CANNABIS”, “CANNABINOIDES”, “MEDICAL CANNABIS”, “TREATMENT”. Además, se utilizaron operadores booleanos: “AND”, “NOT”, “OR”.

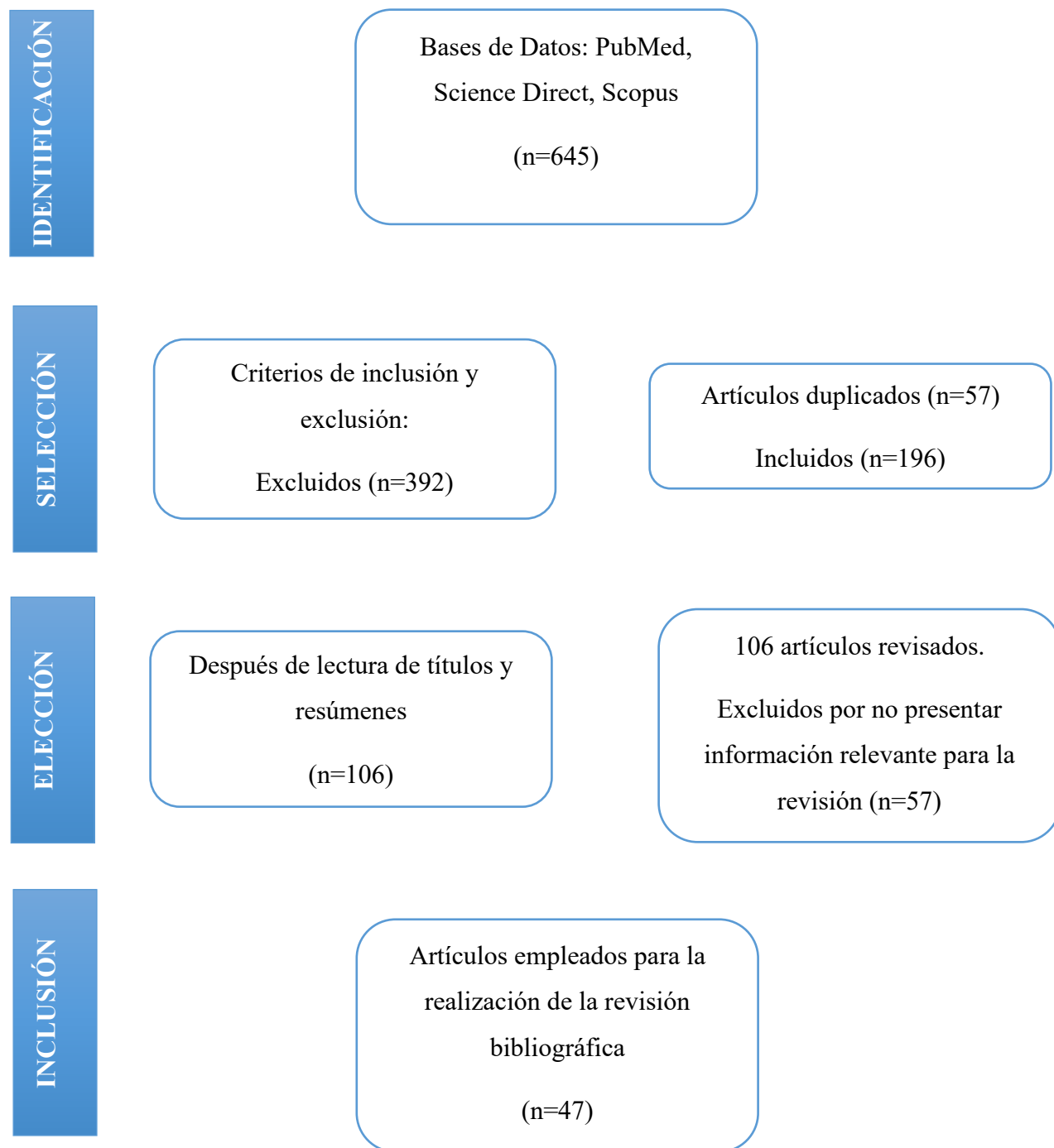
Después del análisis rápido de títulos y resúmenes se emplearon los criterios de inclusión y exclusión, y en base a los objetivos planteados se seleccionó la bibliografía a utilizar.

Criterios de inclusión

- Artículos publicados entre los años 2013 al 2023
- Revisiones bibliográficas sistemáticas
- Metaanálisis
- Estudios observacionales
- Ensayos clínicos
- Artículos en español e inglés

Criterios de exclusión

- Tesis publicadas únicamente en repositorios universitarios
- Cartas a editores
- Tesinas
- Estudios incompletos
- Artículos duplicados

Flujograma PRISMA

CAPITULO 4

MARCO TEÓRICO

El problema de estudiar, tratar y prevenir el dolor mantiene su relevancia en casi todas las ramas médicas. El dolor crónico generalmente se define como un dolor que ocurre regularmente durante un período de varios meses y tiene una prevalencia de aproximadamente el 20% de la población adulta (19). De manera general el dolor crónico puede clasificarse en dos tipos: dolor inflamatorio y dolor neuropático (20).

Generalidades sobre el dolor neuropático

El dolor neuropático es un término empleado para una serie de condiciones diferentes causadas por una lesión o enfermedad de las partes del sistema nervioso (SN) que generalmente transmiten información somatosensorial (21). Las enfermedades que causan dolor neuropático varían sustancialmente, tanto en términos de localización anatómica como de causa, sin embargo, aunque la etiología de este padecimiento sea tan diversa, los síndromes de DN manifiestan en su gran mayoría una clínica similar (8).

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) definió dos categorías de dolor neuropático en base a la causa y los síntomas que manifiesta, siendo así que lo dividió en periférico o central (8). A su vez esta clasificación comprende nueve condiciones comunes asociadas con dolor persistente o recurrente.

Dolor neuropático periférico: Este dolor va a estar originado por una lesión en el SN somatosensorial periférico. La IASP reconoce 5 entidades causantes de este tipo de dolor: Neuralgia del trigémino, dolor neuropático crónico tras lesión de nervio periférico, polineuropatía dolorosa, neuralgia postherpética y radiculopatía dolorosa (8).

Dolor neuropático central: Este dolor está causado por una lesión o enfermedad del SN somatosensorial central. De igual manera la IASP identifica 4 condiciones que originan este dolor: Dolor neuropático central crónico asociado con lesión de la médula espinal, dolor neuropático central crónico asociado a lesión cerebral, dolor central crónico posterior a un ictus, dolor neuropático central crónico causado por esclerosis múltiple (8).

Siendo el dolor la molestia más común por la que la población acude a los servicios de salud, el diagnóstico de sospecha de dolor neuropático amerita un estudio dirigido a determinar su origen (8). La distribución del dolor debe estar relacionada a la patología subyacente del sistema nervioso somatosensorial. La relación neuroanatómica y la causa debe poderse reconocer incluso si el dolor no está presente en todo el recorrido inervación de un nervio periférico o raíz afectados (8).

Se han definido síntomas o signos negativos y positivos que pueden manifestarse en esta patología, dentro de los negativos encontramos comúnmente a los déficits sensitivos en todas sus modalidades por ejemplo a la disminución o pérdida de la sensibilidad (22). Por otro lado, los síntomas positivos pueden manifestarse como parestesias, dolor espontáneo y dolor evocado (22). Estas manifestaciones deben ser compatibles con el territorio de inervación de la estructura nerviosa afectada. Podemos encontrar en especial dos síntomas que destacan, el primero que es la alodinia se manifiesta como la sensación de dolor causado por un estímulo que normalmente no genera dolor. Y el segundo, la hiperalgesia que se traduce en una respuesta exagerada de dolor ante un estímulo que generalmente si causa dolor (23).

El tratamiento del DN se enfoca en los síntomas de la enfermedad, siendo así que se han dilucidado varias líneas (1): los gabapentinoides, los antidepresivos tricíclicos (TCA) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) son los fármacos de primera línea. La lidocaína, la capsaicina y el tramadol se han propuesto como tratamiento de segunda línea, mientras que los opioides fuertes (morfina y oxicodona) y la toxina botulínica-A (BTX-A) se incluyeron como tratamientos de tercera línea para el dolor neuropático periférico (1).

Dada la importante prevalencia de pacientes con DN, y el impacto negativo que tiene sobre la calidad de vida en general, el tratamiento efectivo de este padecimiento se ha convertido en una meta importante a alcanzar. El objetivo clave del tratamiento es el alivio del dolor, siendo así, que un gran número de agentes analgésicos han sido estudiados y han mostrado eficacia para su tratamiento. Sin embargo, no más del 40-60% de los pacientes han obtenido suficiente alivio del dolor con los medicamentos, solos o en combinación, que se encuentran dentro de las líneas sugeridas (24).

Historia del cannabis en la medicina

Cannabis sativa L. (*Cannabaceae*) se encuentra en una variedad de hábitats y altitudes, que van desde el nivel del mar hasta las estribaciones alpinas del Himalaya, de donde posiblemente se

originó (25). *Cannabis sativa* tiene una rica historia de uso medicinal que se remonta a la antigüedad. El primer relato de su uso medicinal provino de Medio Oriente y Asia durante el siglo VI a.C. Su introducción en la medicina occidental se produjo mucho más tarde, a principios del siglo XIX (25). J. Russel Reynolds, un médico británico muy influyente, fue nombrado en 1878 médico ordinario de la casa de la reina Victoria. En 1890, resumió más de 30 años de experiencia con el cannabis en *The Lancet*. El autor encontró en el cannabis una droga muy útil en una variedad de enfermedades dolorosas como neuralgia facial, migraña, dismenorrea, y “entumecimiento y otras parestesias tan comunes en los miembros de los gotosos” (26).

Durante el transcurso del siglo XX, en Estados Unidos, se generaron una serie de sucesos que finalizaron con la creación de la Ley del Impuesto sobre la Marihuana en 1937 como subsecuente se generó la eliminación del cannabis de la farmacopea estadounidense unos años después (26). En 1970 se declaró una droga de la Lista 1 en los EE. UU., y la investigación medicinal sobre los efectos del cannabis se hizo prácticamente imposible cuando durante un seguimiento psiquiátrico se asoció al cannabis con un mayor riesgo para padecer esquizofrenia (26). A pesar de estas restricciones, continuó el uso de *C. sativa* como medicina local y tradicional por parte de chamanes y curanderos.

En 1964, Gaoni y Mechoulam abrieron el camino para el estudio de los cannabinoides al aislar y sintetizar el fitocannabinoide principal, el D9-THC (27). En la década de 1980, Pfizer trabajó en el desarrollo de ligandos sintéticos de receptores de cannabinoides. Posteriormente, el receptor cannabinoide tipo 1 (CB1) fue descubierto por primera vez en 1990, luego el receptor cannabinoide tipo 2 (CB2) en 1993 (27). De igual manera en la década de 1990 se logró dilucidar a dos ligandos importantes que se iban a acoplar al receptor CB endógeno, estos eran la araquidonoiletanolamina y 2-araquidonilglicerol. Finalmente, casi al mismo tiempo, el término "sistema endocannabinoide" fue acuñado por Di Marzo, y comprende ligandos endógenos, receptores y enzimas de síntesis y degradación (27). Gracias a estos descubrimientos se ha logrado la identificación de nuevas moléculas sintéticas que son capaces de modular el sistema endocannabinoide en la inflamación, el dolor y los procesos metabólicos, dando en la actualidad un uso prometedor del cannabis en el campo de la salud.

Sistema endocannabinoide: Modulación del dolor

El sistema endocannabinoide está compuesto por cannabinoides endógenos (endocannabinoides), receptores y las proteínas que transportan, sintetizan y degradan los endocannabinoides (28). CB1 y CB2 son los receptores de cannabinoides más estudiados. Ambos son receptores acoplados a proteínas G (GPCR), que se acoplan principalmente a proteínas G inhibitoras. Inhiben la adenilil ciclasa y ciertos canales de calcio sensibles al voltaje, estimulan las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAP quinasas) y los canales de potasio rectificadores internos (GIRK) y reclutan beta-arrestinas, entre otras acciones (29). La araquidoniletanolamina (anandamida o AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) son los ligandos endógenos que actúan sobre los receptores CB (30).

Los receptores CB1 se encuentran en varias partes del sistema nervioso central; las regiones del cerebro con mayor cantidad de receptores CB1 incluyen el bulbo olfatorio, el hipocampo, los ganglios basales y el cerebelo (29). Se encontró en menor cantidad en la corteza cerebral, el tabique, la amígdala, el hipotálamo y partes del tronco encefálico y el asta dorsal de la médula espinal. Mientras que regiones como el tálamo y el asta ventral de la médula espinal tienen una baja expresión de CB1 (29).

El CB1 también se expresa abundantemente en el sistema nervioso periférico, principalmente en las terminaciones nerviosas simpáticas. Se observa en el ganglio del trigémino, el ganglio de la raíz dorsal y las terminaciones nerviosas dérmicas de las neuronas sensoriales primarias, donde regula la nocicepción de las fibras nerviosas aferentes, también se documenta presencia de receptores CB1 en los tejidos periféricos de pulmones, hígado y riñones (29).

Los receptores CB2 se encuentran principalmente en las células inmunitarias y hematopoyéticas, en menor cantidad en otros tejidos periféricos, incluidos el tracto gastrointestinal, el sistema cardiovascular, el tejido adiposo, el hígado, los huesos y el sistema reproductivo (29).

Se ha pensado que los cannabinoides tienen funciones en la modulación de la señalización del dolor y se han discutido numerosos mecanismos para la señalización endocannabinoide y la función sináptica (31). Si bien los receptores CB1 y CB2 son los receptores mejor estudiados en el sistema cannabinoide, tanto los endocannabinoides como los cannabinoides exógenos pueden dirigirse a otros receptores (31). GPR55 es un GPCR huérfano que es estimulado por AEA y algunos derivados lipofílicos de endocannabinoides que son antagonistas de los receptores CB1. GPR55 se expresa en neuronas en el ganglio de la raíz dorsal, en tejido adiposo y células

endoteliales microvasculares. Esto sugiere una amplia variedad de funciones del sistema endocannabinoide que están en gran parte inexploradas (31,32).

Otro sitio de unión para AEA es el canal receptor de potencial transitorio TRPV1, AEA es un agonista completo en los canales TRPV1 expresados en aferentes primarios nociceptivos, así como en muchas neuronas centrales que comprenden circuitos de dolor ascendente. Los canales TRPV1 son canales catiónicos no selectivos controlados por capsaicina, protones y calor que promueven la excitabilidad neuronal (32). La AEA es pro-nociceptiva en algunas situaciones, promoviendo respuestas a estímulos dolorosos, pero la activación de los canales TRPV1 por parte de la AEA también es antinociceptiva, especialmente en presencia de inflamación y dolor neuropático (32).

El principal mecanismo propuesto para la modulación del dolor de los cannabinoides ha sido la señalización retrógrada, para la cual los endocannabinoides median formas de plasticidad a corto y largo plazo en las neuronas excitatorias e inhibitoras (32). En la señalización retrógrada, la actividad postsináptica conduce a la formación de un endocannabinoide que se transporta hacia atrás a través de la sinapsis, se une a los receptores cannabinoides tipo 1 presinápticos (CB1) y modula la liberación de neurotransmisores típicamente por inhibición (32). Esta unión generalmente da como resultado una disminución de la señalización de la vía del dolor en las neuronas nociceptivas. Además, los cannabinoides pueden desinhibir la liberación de neurotransmisores de ácido gammaaminobutírico (GABA) y glutamato en el área gris periacueductal (PAG) del cerebro medio, activando así directamente las vías descendentes inhibitoras del dolor y contribuyendo aún más a sus efectos antinociceptivos (32).

Cannabinoides: THC y CBD

Los productos químicos denominados colectivamente cannabinoides se pueden organizar en tres amplias clases o categorías: fitocannabinoides (de origen vegetal; los componentes moleculares individuales de la planta de cannabis), cannabinoides sintéticos (cannabinoides artificiales) y endocannabinoides (30).

El cannabis es una planta con flores que contiene más de 500 compuestos químicos diferentes, dentro de las cuales observamos sustancias cannabinoides y no cannabinoides (33). Los principales cannabinoides son el tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol (CBD), el cannabinol (CBN), el cannabigerol (CBG), la tetrahidrocannabivarina (THCV), el cannabicromeno (CBC) y sus respectivos ácidos [ácido tetrahidrocannabinol (THCA), ácido cannabidiol (CBDA), ácido de

cannabigerol (CBGA), ácido de tetrahidrocannabivarina (THCVA) y delta-8 tetrahidrocannabinol (delta-8-THC), cannabidivarina (CBGV) y cannabinovarina (CBNV)] (33).

El tetrahidrocannabinol (THC) es el responsable de los efectos psicoactivos que produce el cannabis, este principio se une a los receptores de cannabinoides CB1 y CB2, en donde actúa como un agonista parcial (33). De esta activación de receptores se derivan los efectos característicos del cannabis sobre el comportamiento, la regulación del estado de ánimo, el apetito y la actividad sexual, así como las propiedades antitumorales y antieméticas, la nocicepción y la sensibilidad térmica ya que ejerce efectos moduladores del dolor y psicoactivos a través del agonismo CB1 (33).

El cannabidiol (CBD), a diferencia del THC no se une a CB1 y CB2, si no, ejerce su acción sobre los receptores acoplados a proteína G (GPR55), canales de potencial receptor transitorio TRPV-vaniloide (TRPV1, TRPV2), TRPA-ankirina (TRPA1), TRPM - melastatina (TRPM-8), receptores serotoninérgicos (5HT-1a), opioides (mu y delta), transportador equilibrador de nucleósidos (ENT), receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ) (33). Al no ejercer acción directa sobre los receptores CB se plantea que no genera efectos psicoactivos adversos. El CBD es el segundo compuesto más abundante en la planta, es menos psicoactivo que el THC y parece potenciar los efectos del THC, aunque no está claro si esto se debe a una interacción farmacocinética o farmacodinámica (33).

El CBD posee propiedades anticonvulsivas, analgésicas, ansiolíticas, antieméticas, inmunomoduladoras, antiinflamatorias, neuroprotectoras y antitumorales; se ha postulado que el CBD se une a un receptor de adenosina A2A y disminuye la inflamación mediante la inhibición de la absorción de adenosina. A través del receptor TRPV-1, pudo reducir los niveles de citocinas proinflamatorias en modelos animales (34).

Los cannabinoides, han demostrado la capacidad de regular la producción de citocinas y quimiocinas disminuyéndolas generando así una supresión de las respuestas inflamatorias (34). Siendo así que tanto los endocannabinoides como los fitocannabinoides pueden ser herramientas prometedoras en el tratamiento de los trastornos inflamatorios.

CAPITULO 5

RESULTADOS

Wilsey et al. (35), realizaron una comparación en 39 sujetos de diferentes dosis de cannabis vaporizada para disminución del dolor neuropático refractario al tratamiento tradicional. Emplearon el cannabis en dosis media (3,53 % delta-9-THC), dosis baja (1,29 % delta-9-THC) y placebo, con sesiones de 6 horas de observación, administrando 4 vaporizaciones durante los 60 minutos y 4 a 8 vaporizaciones más a los 180 minutos. Para la medición del dolor general emplearon una escala visual analógica (EVA), siendo 0 “ausencia del dolor” y 10 “el peor dolor posible”, además como medida secundaria del alivio del dolor, utilizaron la “Impresión Global de Cambio del Paciente”. Obtuvieron como resultados modificaciones significativas en EVA a los 120 min para la dosis media y baja, con un valor $p=0,0002$ en comparación al placebo. El aumento de la analgesia fue evidente después de la segunda inhalación de cannabis vaporizado a los 180 min con valor $p<0,0001$, e incluso aún era evidente una diferencia significativa a los 240 min $p=0,0004$ y 300 min $p=0,0018$; además observan que el consumo de cannabis mejoro el dolor de manera global aproximadamente en un 30%. Por otro lado, se observó que el consumo de cannabis independientemente de la dosis redujo significativamente el rendimiento en tareas que evaluaban el control motor perceptivo, la inhibición motora y la atención dividida entre los consumidores ocasionales de cannabis. Sin embargo, entre los usuarios frecuentes, el rendimiento cognitivo no se vio afectado en gran medida.

En base a los resultados obtenidos en el estudio anterior Wilsey et al. (36), realizaron una nueva comparación para determinar la eficacia analgésica del cannabis inhalado mediante vaporización en 42 participantes con dolor neuropático refractario al tratamiento tradicional. En este nuevo estudio se utilizó cannabis en dosis baja (2,9% THC), alta (6,7% THC) y placebo. Se realizaron sesiones de 8 horas, administrando 4 vaporizaciones durante los primeros 60 minutos y 4 a 8 vaporizaciones 3 horas más tarde. Para la medición del dolor general emplearon las mismas condiciones del estudio anterior, con la única diferencia del rango para EVA, siendo ahora 0 “ausencia del dolor” y 10 “el peor dolor posible”. Como resultado describen una modificación significativa sobre la intensidad del dolor dependiente de la dosis, donde la mayor parte del dolor ocurrió con el placebo, una disminución significativa de dolor con la dosis baja de THC al 2,9 %, y con la dosis más alta de THC, se experimentó la mayor disminución de dolor en comparación con la dosis más baja y el placebo. Una hora después de la primera dosis de tratamiento (120

minutos), la intensidad del dolor fue significativamente menor para ambas dosis en comparación con el placebo con un valor $p < 0,05$. Pero los efectos de solo la dosis más alta de THC mantuvieron su importancia durante las siguientes dos horas con un valor $p < 0,01$. Observaron mayores efectos secundarios en la dosis más alta en comparación con la más baja, y ambas dosis activas indujeron una respuesta más alta de efectos secundarios que el placebo. El más común fue mareo, también se reportaron efectos como “sentirse drogado”, “sentirse ebrio”, náuseas, dificultad para prestar atención, dificultad para recordar cosas, entre otros.

Eisenberg et al. (37), analizó en una cohorte de 8 pacientes que padecían dolor neuropático crónico la seguridad, tolerancia y eficacia del cannabis inhalado. Se realizó la administración de una dosis única de $15,1 \pm 0,1$ mg de cannabis (19,9 % de THC, 0,1 % de CBD y 0,2 % de CBN) es decir un aproximado de 3 mg de THC. Todos los pacientes fueron tratados de forma rutinaria inhalado dos o tres veces al día. Se observó a los pacientes durante 120 min, evaluando los niveles plasmáticos de cannabis, la intensidad del dolor y los efectos secundarios. La intensidad del dolor se midió mediante la escala analógica visual (EVA) siendo 0 (sin dolor) y 10 (el peor dolor posible); al inicio (antes de la inhalación) y a los 20 y 90 minutos después de la inhalación. El promedio del puntaje en EVA basal fue de $7,5 \pm 1,4$. Veinte minutos después de la inhalación, se observó una respuesta analgésica significativa con un valor $p = 0,001$. Los valores EVA informados a los 90 minutos después de la dosificación mostraron resultados prácticamente idénticos a los de la línea de base. Los eventos adversos fueron poco significativos, bien tolerados y reversibles; 7 pacientes (87,5%) experimentaron mareo durante los primeros 10 minutos después de la inhalación, pero el efecto remitió rápidamente a partir de entonces. Tres pacientes se recuperaron por completo en 15 minutos y todos los demás en 30 minutos después inhalación.

Almog et al. (38), en un estudio más reciente también evaluaron la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de un nuevo inhalador de cannabis de dosis selectiva en 27 pacientes con dolor crónico de los cuales 18 presentaban dolor neuropático. Los pacientes recibieron una sola inhalación de: THC 0,5 mg, THC 1 mg o un placebo. La intensidad del dolor se midió mediante la puntuación EVA. Se pidió a los pacientes que clasificaran la intensidad de su dolor en un rango de 0 (ningún dolor) a 10 (el peor dolor posible). La reducción en la puntuación EVA fue significativamente mayor desde el punto de vista estadístico en la dosis de 1,0 mg en comparación con el placebo y la dosis de 0,5 mg siendo el valor $p = 0,0015$ y $p = 0,0058$ respectivamente. La caída máxima media

desde el inicio en la puntuación de dolor EVA fue de 1,95 puntos (24,97 %) en la dosis de 0,5 mg y de 2,95 puntos (39,42 %) en la dosis de 1,0 mg aproximadamente a los 120 minutos. Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia fueron "sensación de estar drogado" (20,29 %), "tos" (10,14%), "debilidad" (9,17%), "inquietud" (8,2%), "boca seca" (7,24%), "mareos" (6,76%), "somnolencia" (6,28%), "náuseas" (4,83%) y "disminución moderada de la presión arterial" (3,86%).

Wallace et al. (39), evaluaron la eficacia y tolerabilidad a corto plazo del cannabis inhalado en 16 pacientes con dolor neuropático por diabetes. Se administró en diferentes sesiones de aproximadamente 4 horas una dosis única de: placebo, dosis baja (1 % o 4mg de THC), media (4 % o 16mg de THC) o alta (7 % o 28mg de THC) de cannabis. La dosis respectiva de cigarrillo de cannabis o placebo se aerosolizó utilizando el VOLCANO-System-Vaporizer. Las puntuaciones de dolor se midieron utilizando una escala analógica visual que consistía en una línea de 10 cm con "sin dolor" escrito en un extremo y el "peor dolor imaginable" en el otro extremo. Esta puntuación se midió al inicio luego en 5, 15, 30, 45, 60 minutos y cada 30 minutos a partir de entonces durante 4 horas. En concreto, la puntuación media de la intensidad del dolor en la dosis de placebo fue 0,44 puntos superior a la puntuación de dolor en la dosis baja, 0,42 puntos superior a la dosis media y 1,2 puntos superior en comparación con la dosis alta. La diferencia es significativa entre el placebo y la dosis alta con un valor $p < 0,001$. La puntuación media de dolor en la dosis alta fue 0,73 y 0,75 puntos inferior a la puntuación media en las dosis baja y media, respectivamente ambas con un valor $p < 0,001$. No hubo diferencia significativa entre la dosis baja y la dosis media. Los eventos adversos del cannabis fueron euforia y somnolencia. El 100 % de participantes manifestaron euforia con las dosis altas de cannabis y 73,3% de pacientes somnolencia.

Tabla 1. Dosis de THC empleadas y modificación en las escalas analógicas visuales del dolor de los ensayos clínicos revisados.

AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	PARTICIPANTES	DOSIS	EVA INICIAL (0-10)	EVA POST CANNABIS (0-10)
Wilsey et al. (2013)	Cruzado, doble ciego, controlado con placebo	39 participantes	<ul style="list-style-type: none"> • Media (3,53% de THC) • Baja (1,29% de THC) • Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo: 5,8/10 • Dosis media: 5,7/10 • Dosis baja: 5,3/10 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo: 5,2/10 • Dosis media: 4,2/10 • Dosis baja: 4,1/10
Wilsey et al. (2016)	Estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	42 participantes	<ul style="list-style-type: none"> • Baja (2,9% THC) • Alta (6,7% THC) • Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo: 5,3/10 • Dosis baja: 5/10 • Dosis alta: 5,2/10 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo: 4,5/10 • Dosis baja: 3,5/10 • Dosis alta: 3,3/10
Eisenberg et al. (2014)	Estudio abierto de dosis única	8 participantes	Dosis única 15,1 ± 0,1 mg de cannabis (19,9 % de THC, 0,1 % de CBD y 0,2 % de CBN) es decir 3 ± 0,1 mg THC	<ul style="list-style-type: none"> • 7,5 /10 	<ul style="list-style-type: none"> • 20 minutos: 4/10 • 90 minutos: 7,5/10
Almog et al. (2020)	Estudio cruzado, aleatorizado, de tres brazos, doble ciego, controlado con placebo	27 participantes (18 con dolor neuropático)	<ul style="list-style-type: none"> • THC 0,5mg • THC 1mg • Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo: 7,4/10 • THC 0,5mg: 7,8/10 • THC 1mg 7,6/10 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo: 6,6/10 • THC 0,5mg: 6,1/10 • THC 1mg 4,9/10
Wallace et al. (2015)	Estudio cruzado aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	16 participantes	Dosis baja (1% THC o 4mg), Dosis media (4% THC o 16mg) Dosis alta (7% THC o 28mg) Placebo	Placebo: 6,5/10 Dosis Baja: 6,4/10 Dosis media: 6,9/10 Dosis alta: 6,3/10	Placebo: 4,6/10 Dosis Baja: 3,9/10 Dosis media: 3,2/10 Dosis alta: 6,3/10

Autor: María Fernanda Astudillo Palacio

En una revisión sistemática realizada por Whiting et al. (40), en donde incluyeron un total de 79 ensayos de cannabinoides para manejo de náuseas y vómitos debido a la quimioterapia, estimulación del apetito en pacientes con VIH/SIDA, dolor crónico neuropático, espasticidad debido a esclerosis múltiple o paraplejía, depresión, trastorno de ansiedad, trastorno del sueño, psicosis, glaucoma, o Síndrome de Tourette. El dolor crónico se evaluó en 28 estudios (2454

participantes) de los cuales 12 estudios fueron de dolor neuropático. Se observó una mayor proporción de pacientes que informaron disminución del dolor de al menos un 30% con los cannabinoides que con el placebo en 8 estudios. Los eventos adversos (EA) se notificaron en 62 estudios, los cannabinoides se asociaron con un riesgo mucho mayor de cualquier EA, EA graves, abstinencia debido a EA y varios EA específicos. No se encontraron estudios que estudiaran los efectos adversos a largo plazo de los cannabinoides. Los EA más comunes incluyeron: mareos (41 estudios con un total de 4243 pacientes), boca seca (36 estudios con un total de 4181 pacientes), náusea (30 estudios con un total de 3579 pacientes), fatiga (20 estudios con un total de 2717 pacientes), somnolencia (26 estudios con un total de 3168 pacientes), euforia (27 estudios con un total de 2420 pacientes). En menor cantidad se reportó también como EA depresión, alucinaciones, paranoia, psicosis.

Nugent et al. (41), realizaron una revisión sistemática en donde se analizó los efectos del cannabis entre adultos con dolor crónico en 75 ensayos de los cuales 13 examinaron los efectos de las preparaciones a bases de cannabis sobre el dolor neuropático. Los métodos primarios de evaluación continua del dolor fueron una escala analógica visual de 0 a 100 mm y una escala de calificación numérica (NRS) de 0 a 10 (donde 0 indicaba ausencia de dolor y 10 indicaba el peor dolor posible). Se informaron estudios que notificaron proporción de participantes con mejoría significativa del dolor (definidas como una reducción $\geq 30\%$, o aproximadamente 2 puntos en la NRS y 20 mm en la escala analógica visual) 9 de los 13 estudios reportaron una mejoría del dolor en al menos un 30%, sin embargo, la mayoría de los estudios fueron pequeños y ninguno informó resultados a largo plazo. Las tasas de EA no difirieron significativamente entre los grupos en los ensayos. La mayoría de los EA registrados fueron leves, como mareos y aturdimiento, otros fueron graves, como intentos de suicidio, paranoia y agitación. Por otro lado, se analizó el posible efecto nocivo del cannabis, destacan así pruebas de solidez moderada de que fumar cannabis de forma leve a moderada no afecta negativamente la función pulmonar durante aproximadamente 20 años. Sin embargo, los datos limitados sobre los efectos del uso intensivo sugieren un posible efecto nocivo sobre la función pulmonar con el tiempo.

Tabla 2. Eventos adversos observados en los ensayos analizados

AUTOR	TIPO DE ARTICULO	EVENTOS ADVERSOS	CONCLUSIÓN DEL ARTICULO
Wilsey et al. (2013)	Ensayo clínico	Los efectos secundarios de las dosis bajas y medias fueron insignificantes con efectos psicomiméticos mínimos. Disminución en escalas de aprendizaje y memoria, pruebas de habilidades psicomotoras con la mano dominante más notorio cuando los participantes consumieron dosis media.	La analgesia obtenida con una dosis baja de THC (1,29 %) es un resultado clínicamente significativo. El efecto en las pruebas cognitivas fueron consistentes con esta dosis mínima.
Wilsey et al. (2016)	Ensayo clínico	Dosis baja y alta: "efecto malo de la droga", "náuseas" y "cambios en el tiempo de percepción" Dosis baja: Mareo, Sensación de "estar drogado" Dosis alta: "hambre", "dificultad para recordar cosas", "borracho", "confundido" y "dificultad para prestar atención"	Estudio preliminar de fase I, no justifica el uso clínico de rutina del cannabis medicinal hasta que se realicen más investigaciones
Eisenberg et al. (2014)	Ensayo clínico	Mareo que remitió por completo a los 30 minutos	Dosis bajas de THC demostraron ser analgésicos saludables para la colección heterogénea de condiciones de dolor neuropático estudiadas con eventos adversos mínimos y reversibles.
Almog et al. (2020)	Ensayo clínico	"sensación de estar drogado" (20,29 %), "tos" (10,14%), "debilidad" (9,17%), "inquietud" (8,2%), "boca seca" (7,24%), "mareos" (6,76%), "somnia" (6,28%), "náuseas" (4,83%) y "disminución moderada de la presión arterial" (3,86%).	El estudio actual proporciona evidencia de que la población de pacientes con dolor crónico puede beneficiarse de dosis bajas de THC utilizando el inhalador Syqe.
Wallace et al. (2015)	Ensayo clínico	Euforia: Placebo: 56,2% Dosis baja: 66,7% Dosis media: 86,7% Dosis alta: 100% Somnia: Placebo: 37,5% Dosis baja: 26,7% Dosis media: 60% Dosis alta: 73,3%.	Sugieren que el cannabis podría tener efectos analgésicos en los síndromes de dolor neuropático, incluso en pacientes con DPN resistente al tratamiento. Demostró una reducción dependiente de la dosis en el dolor de la neuropatía diabética periférica.
Whiting et al. (2015)	Revisión sistemática y metaanálisis.	Mareos, boca seca, náusea, fatiga, somnia, euforia, depresión, vomitos, diarrea, desorientación, astenia, ansiedad, confusión, alucinaciones, disnea, paranoia, psicosis y convulsiones.	Evidencia de calidad moderada que sugirió que los cannabinoides pueden ser beneficiosos para el tratamiento de la neuropatía crónica
Nugent et al. (2017)	Revisión sistemática	Mareo, aturdimiento, paranoia, agitación.	Evidencia de baja solidez de que las preparaciones de cannabis pueden aliviar el dolor neuropático, pero evidencia insuficiente en poblaciones con otros tipos de dolor.

Autor: María Fernanda Astudillo Palacio

Mucke et al. (42), realizaron un revisión sistemática sobre el uso de cannabis y medicamentos a base de cannabis para el dolor neuropático crónico en adultos, incluyeron un total de 16 estudios con 1750 participantes. Dentro de los resultados analizaron 8 estudios con 1001 pacientes para determinar alivio del dolor del 50% o más y 10 estudios con un total de 1586 pacientes para determinar un alivio del dolor del 30%. Dentro del primer grupo 110 de 526 (20,9%) participantes en los medicamentos a base de cannabis y 82 de 475 (17,3%) participantes en el grupo de placebo informaron un alivio del dolor del 50 % o más. En el segundo grupo 323 de 819 (39,4%) participantes en los medicamentos a base de cannabis y 251 de 767 (32,7%) participantes en el grupo de placebo informaron un alivio del dolor del 30 % o más. También se analizó en 7 estudios con 1356 participantes la frecuencia de cualquier evento adverso donde observo que 572 de 684 (80,2%) participantes en los medicamentos a base de cannabis y 441 de 672 (65,6%) participantes en el grupo de placebo informaron EA. Los EA graves se analizaron en 13 estudios con 1876 participantes; 6 de 989 (6,7%) participantes en los medicamentos a base de cannabis y 46 de 887 (5,2%) participantes en el grupo de placebo informaron EA graves. Concluyeron que no hubo pruebas de alta calidad que indicaran que algún fármaco a base de cannabis (hierba de cannabis, aerosol bucal de THC/CBD, THC sintético o de origen vegetal) fuera valioso para tratar a los pacientes con dolor neuropático crónico.

DISCUSIÓN

El cannabis se está legalizando y/o despenalizando en varios países a nivel mundial y cientos de miles de pacientes están siendo tratados actualmente con cannabis medicinal (25). Los datos informados por los pacientes indican que el control del dolor crónico es una de las razones más comunes para el uso de cannabis medicinal. El sistema endocannabinoide es uno de los sistemas más complejos y poco dilucidados hasta la actualidad, con innumerables procesos que hacen que el organismo regule varias de sus funciones para mantener su homeostasis (28). El sistema neuromodulador endocannabinoide forma parte de varias funciones como la antinocicepción, la cognición y la memoria, la función endocrina, la función gastrointestinal, la inflamación y el reconocimiento inmunitario (34).

Si bien el THC es el fitocannabinoide encargado de los efectos psicoactivos, también se ha observado acciones neuroprotectoras, antiespasmódicas y antiinflamatorias, que están mediadas por la activación de diferentes receptores (43). Siendo así, que es el principal componente de las preparaciones de cannabis medicinal y asociado a otros fitocannabinoides como el CBD se ha reportado sinergismo en cuanto a la modulación de las vías del dolor (44).

Hasta la fecha, los estudios clínicos se han centrado en gran medida en los fitocannabinoides, incluido el cannabis entero, el THC o su análogo sintético (dronabinol), o los nabiximols, que son combinaciones de THC y CBD, para tratar el dolor neuropático de diversos orígenes (42). Los cannabinoides se pueden administrar por tres vías: vaporizado, fumado u oral; sin embargo, la vía más estudiada es la inhalatoria, siendo así que todos los ensayos clínicos incluidos en esta revisión emplean la vía inhalatoria mediante vaporización del cannabis. Los resultados de los estudios recopilados en este documento muestran un prometedor uso del cannabis para manejo del dolor neuropático crónico en comparación al placebo.

Cambios en las escalas del dolor

Wilsey et al. (35), mediante la aplicación de vaporizaciones de diferentes concentraciones de THC, reportan una mejoría estadísticamente significativa en cuando el dolor general medido mediante escalas análogas visuales y descriptores de dolor neuropático, siendo así que observan una alivio de hasta el 30% en cuando al dolor de manera global. Estos resultados coinciden con un estudio posterior (36), en donde emplean concentraciones más altas de THC, con una mejoría dependiente de la dosis, mientras más alta la dosis mayor disminución del dolor. En este estudio tanto las dosis

más bajas como las más altas manifestaron un alivio significativo en comparación al placebo, no obstante, la duración de este efecto se observó que es mayor con las dosis más altas. Por otro lado Wallace et al. (39), estudiaron los efectos del cannabis en pacientes con dolor neuropático empleando distintas concentraciones. Durante este estudio concluyen que dosis bajas y medias de cannabis no generan mayor modificación en la escala del dolor de estos pacientes, si no dosis altas de THC en comparación con el placebo. Almog et al. (38), difiere de los hallazgos en los anteriores estudios ya que se evidencia cambios en EVA con dosis pequeñas de THC, sin embargo al igual que Wilsey et al. (36), la duración de las dosis pequeñas no parece ser mayor a 90 minutos.

Eventos adversos asociados al uso de cannabinoides

En el ensayo realizado por Wallace et al. (39), los efectos adversos de igual forma manifiestan aparecer más comúnmente en la dosis más altas de THC, y los más comunes son la somnolencia y la euforia, esto no coincide con otro estudio realizado por Almog et al. (38) en donde se reporta EA con dosis desde 1mg de THC, en donde también aparecen la somnolencia y la euforia, sin embargo no son tan comunes como la “sensación de sentirse drogado”, la tos y la debilidad.

Así mismo Wilsey et al. (35,36), en sus dos estudios observaron que los efectos adversos también se vieron incrementados a mayor concentración de THC, sin embargo, EA reportados en estos dos estudios no son graves y la mayoría desapareció con el transcurso de los minutos.

En los ensayos clínicos analizados no se reportan eventos adversos graves más allá de náuseas, somnolencia, debilidad y euforia. Por otro lado, varias revisiones sistemáticas con un análisis más extenso de la bibliografía reportan eventos adversos graves en algunos estudios, como disnea, psicosis y convulsiones. Sin embargo, se presentaron en porcentajes mínimos y pudieron estar asociados a comorbilidades de los pacientes estudiados (40,42).

El rendimiento neurocognitivo a menudo se vio levemente afectado con el tratamiento con cannabis. Uno de los estudios asoció al cannabis con deterioro cognitivo en comparación con el placebo, no hubo una diferencia significativa entre las dos dosis de cannabis estudiadas (39). Sin embargo, Wilsey et al. (35), reporta que dosis más altas resultaron en un deterioro de la atención, el aprendizaje, la memoria y la velocidad psicomotora, mientras que la dosis más baja resultó en un deterioro del aprendizaje y la memoria solamente, y los resultados en el grupo de dosis baja no difirió significativamente de los del grupo placebo. De esta forma observamos que, si bien los

efectos adversos no manifiestan ser graves a pesar de administrar dosis altas, el rendimiento neurocognitivo se afecta en mayor medida, lo que puede generar problemas relacionados con el uso y la realización de actividades cotidianas dificultando el apego por parte de los pacientes.

Recomendaciones sobre las dosis de cannabinoides

Las dosis terapéuticas del cannabis no están pautadas claramente en ninguna guía de práctica clínica, además los rangos varían ampliamente en los diferentes estudios. Pudimos observar que la dosis más baja de THC dentro de los estudios analizados fue de 0,5mg (38), y que no represento mayor modificación en las escalas del dolor, mientras que la dosis máxima empleada en los estudios fue de 28mg de THC (39), con resultados estadísticamente significativos en cuanto a mejoría del dolor. Existen pocos ensayos con recomendaciones de expertos acerca de la dosificación ideal de cannabis, Bhaskay et al. (45), realizaron un consenso sobre dosificación y administración de cannabis medicinal para tratar el dolor crónico y acordaron que una dosis inicial de THC de 2,5mg era adecuada. Esto coincide con los estudios analizados y recomendaciones anteriores en donde destacan que en la mayoría de los pacientes, los efectos analgésicos del THC comienzan entre 2 y 2,5mg de THC (46,47). Es importante tener en cuenta que se ha demostrado que los efectos analgésicos del THC en el dolor neuropático crónico en humanos ocurren a niveles plasmáticos muy por debajo de los asociados con la euforia (27). Por lo tanto, es posible que el paciente no necesite experimentar los efectos psicotrópicos del THC para lograr el alivio del dolor. También recomiendan que la dosis diaria de THC no debe exceder los 40 mg y si no se logra alcanzar un alivio sustancial se debe considerar la colaboración de un experto ya que es posible que se esté desarrollando tolerancia al cannabis (45).

CONCLUSIONES

El dolor neuropático crónico es un problema de salud prevalente en todos los niveles de atención, los fármacos indicados para su manejo no suelen generar una mejoría total del paciente, siendo así que esta patología afecta drásticamente la calidad de vida relacionada con la salud. En la actualidad el cannabis y sus derivados han demostrado ser un potencial principio para manejo de múltiples patologías, en especial el dolor. De esta manera, esta revisión bibliográfica se centró en describir el manejo farmacológico del dolor neuropático mediante el uso de cannabinoides.

1. “Modificaciones en las escalas del dolor, con el uso de cannabinoides, en el manejo del dolor neuropático”: Podemos concluir que los cannabinoides inhalados, según los estudios analizados, son efectivos para el manejo del dolor en pacientes con DN refractario al tratamiento convencional. La evidencia de los ensayos clínicos estudiados ha demostrado una buena tasa de efectividad en cuanto a mejoría en las escalas del dolor, presentando un aproximado de hasta el 30% de alivio con el uso de cannabinoides. Sin embargo, es necesario determinar la seguridad con el uso a largo plazo del cannabis, ya que la gran parte de ensayos analizados solo estudiaron la efectividad y seguridad a corto plazo. Por otro lado, los grupos de estudio son muestras pequeñas de pacientes con esta patología, por lo que sería necesario un estudio en grupos más amplios de pacientes para determinar con mayor exactitud el beneficio real del uso de este principio.
2. “Dosis terapéuticas a utilizar de cannabinoides, en el manejo del dolor neuropático”: El THC es el compuesto principal del cannabis, y el más estudiado. En esta revisión analizamos varios ensayos clínicos que emplearon este compuesto en diferentes concentraciones, pudimos observar que en concentraciones menores a 1mg no se reportó mayor modificación en cuanto a la mejoría del dolor, por ello coincidimos con la bibliografía disponible en cuanto a dosificación y concluimos que la dosis mínima de THC debe ser 2,5 mg para lograr un cambio en las escalas de dolor. Las dosis máximas de THC no fueron determinadas en ninguno de los estudios analizados, sin embargo, se recomienda no superar los 40 mg de este compuesto.
3. “Efectos adversos, del uso de cannabinoides, en el manejo del dolor neuropático”: Los eventos adversos relacionados con el consumo del cannabis se observaron que no fueron graves ni de larga duración, y se reportaron en casi todos los estudios. Siendo los más comunes la somnolencia, “sensación de sentirse drogado”, tos, náuseas y euforia, y estaban

directamente relacionados a la dosis de THC empleada, es decir a mayor dosis mayor EA. La alteración en el rendimiento neurocognitivo se vio afectada en todos los estudios, desde las dosis más bajas de THC hasta las más altas, sin embargo, esta alteración se recuperaba en pocos minutos desde la inhalación del cannabis. Nuevamente estas desventajas del uso de cannabinoides solo fueron estudiadas por un corto periodo de tiempo y en muestras pequeñas, por lo que creemos necesario que el uso de cannabis debe ser cuidadosamente supervisado, en especial aquellos pacientes que fuesen a emplear concentraciones altas de THC.

Para finalizar, concluimos que, para dar un manejo farmacológico del dolor neuropático mediante el uso de cannabinoides, se necesita aún de evidencia sostenible sobre la seguridad del uso a largo plazo de las dosis que se consideran más efectivas. Se puede recomendar emplear este principio como rescate en episodios reagudizados del DN mientras las leyes regulatorias del país o estado lo permitan.

BIBLIOGRAFIA

1. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019;33:2058738419838383.
2. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. abril de 2015;90(4):532–45.
3. Baskozos G, Hébert HL, Pascal MM, Themistocleous AC, Macfarlane GJ, Wynick D, et al. Epidemiology of neuropathic pain: an analysis of prevalence and associated factors in UK Biobank. *Pain Rep*. marzo de 2023;8(2):e1066.
4. Inoue S, Taguchi T, Yamashita T, Nakamura M, Ushida T. The prevalence and impact of chronic neuropathic pain on daily and social life: A nationwide study in a Japanese population. *Eur J Pain Lond Engl*. abril de 2017;21(4):727–37.
5. DiBonaventura MD, Sadosky A, Concialdi K, Hopps M, Kudel I, Parsons B, et al. The prevalence of probable neuropathic pain in the US: results from a multimodal general-population health survey. *J Pain Res*. 2017;10:2525–38.
6. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. enero de 2019;160(1):19–27.
7. Szewczyk AK, Jamroz-Wiśniewska A, Haratym N, Rejdak K. Neuropathic pain and chronic pain as an underestimated interdisciplinary problem. *Int J Occup Med Environ Health*. el 8 de junio de 2022;35(3):249–64.
8. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. enero de 2019;160(1):53–9.
9. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. febrero de 2015;14(2):162–73.
10. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1–2):16–25.
11. Boychuk DG, Goddard G, Mauro G, Orellana MF. The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: a systematic review. *J Oral Facial Pain Headache*. 2015;29(1):7–14.
12. Hill KP, Palastro MD, Johnson B, Ditre JW. Cannabis and Pain: A Clinical Review. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017;2(1):96–104.
13. McDonagh MS, Morasco BJ, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, Kansagara D, et al. Cannabis-Based Products for Chronic Pain: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. agosto de 2022;175(8):1143–53.

14. Fitzcharles MA, Eisenberg E. Medical cannabis: A forward vision for the clinician. *Eur J Pain Lond Engl.* marzo de 2018;22(3):485–91.
15. Park JY, Wu LT. Prevalence, reasons, perceived effects, and correlates of medical marijuana use: A review. *Drug Alcohol Depend.* el 1 de agosto de 2017;177:1–13.
16. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primer.* el 16 de febrero de 2017;3:17002.
17. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP, COMPASS study team. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain.* diciembre de 2015;16(12):1233–42.
18. Bennici A, Mannucci C, Calapai F, Cardia L, Ammendolia I, Gangemi S, et al. Safety of Medical Cannabis in Neuropathic Chronic Pain Management. *Molecules.* el 16 de octubre de 2021;26(20):6257.
19. Yong RJ, Mullins PM, Bhattacharyya N. Prevalence of chronic pain among adults in the United States. *Pain.* el 1 de febrero de 2022;163(2):e328–32.
20. St John Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J Neurol.* febrero de 2018;265(2):231–8.
21. Gierthmühlen J, Baron R. Neuropathic Pain. *Semin Neurol.* octubre de 2016;36(5):462–8.
22. Correa-Illanes G. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. *Rev Médica Clínica Las Condes.* el 1 de marzo de 2014;25(2):189–99.
23. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol.* septiembre de 2014;13(9):924–35.
24. Deng Y, Luo L, Hu Y, Fang K, Liu J. Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: a systematic review. *BMC Anesthesiol.* el 18 de febrero de 2016;16:12.
25. Pisanti S, Bifulco M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *J Cell Physiol.* junio de 2019;234(6):8342–51.
26. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci.* septiembre de 2020;22(3):223–8.
27. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol.* el 5 de diciembre de 2018;227:300–15.
28. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* junio de 2021;6(6):607–15.

29. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci.* el 13 de marzo de 2018;19(3):833.
30. Schurman LD, Lu D, Kendall DA, Howlett AC, Lichtman AH. Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. *Handb Exp Pharmacol.* 2020;258:323–53.
31. Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. *Adv Pharmacol.* 2017;80:437–75.
32. Bouchet CA, Ingram SL. Cannabinoids in the descending pain modulatory circuit: Role in inflammation. *Pharmacol Ther.* mayo de 2020;209:107495.
33. Papaseit E, Pérez-Mañá C, Pérez-Acevedo AP, Hladun O, Torres-Moreno MC, Muga R, et al. Cannabinoids: from pot to lab. *Int J Med Sci.* 2018;15(12):1286–95.
34. Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. *Int J Mol Sci.* el 31 de agosto de 2021;22(17):9472.
35. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain.* febrero de 2013;14(2):136–48.
36. Wilsey B, Marcotte TD, Deutsch R, Zhao H, Prasad H, Phan A. An Exploratory Human Laboratory Experiment Evaluating Vaporized Cannabis in the Treatment of Neuropathic Pain From Spinal Cord Injury and Disease. *J Pain.* septiembre de 2016;17(9):982–1000.
37. Eisenberg E, Ogintz M, Almog S. The pharmacokinetics, efficacy, safety, and ease of use of a novel portable metered-dose cannabis inhaler in patients with chronic neuropathic pain: a phase 1a study. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* septiembre de 2014;28(3):216–25.
38. Almog S, Aharon-Peretz J, Vulfsons S, Ogintz M, Abalia H, Lupo T, et al. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur J Pain.* septiembre de 2020;24(8):1505–16.
39. Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *J Pain.* julio de 2015;16(7):616–27.
40. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* el 23 de junio de 2015;313(24):2456–73.
41. Nugent SM, Morasco BJ, O’Neil ME, Freeman M, Low A, Kondo K, et al. The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* el 5 de septiembre de 2017;167(5):319–31.

42. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* el 7 de marzo de 2018;3(3):CD012182.
43. Alves P, Amaral C, Teixeira N, Correia-da-Silva G. Cannabis sativa: Much more beyond Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Res.* julio de 2020;157:104822.
44. Morales P, Hurst DP, Reggio PH. Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. *Prog Chem Org Nat Prod.* 2017;103:103–31.
45. Bhaskar A, Bell A, Boivin M, Briques W, Brown M, Clarke H, et al. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *J Cannabis Res.* el 2 de julio de 2021;3(1):22.
46. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med.* marzo de 2018;49:12–9.
47. Boehnke KF, Clauw DJ. Brief Commentary: Cannabinoid Dosing for Chronic Pain Management. *Ann Intern Med.* el 15 de enero de 2019;170(2):118.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

María Fernanda Astudillo Palacio portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106148406**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“MANEJO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO MEDIANTE EL USO DE CANNABINOIDES. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **13 de Julio de 2023**

F: 
María Fernanda Astudillo Palacio
C.I. **0106148406**