

# USO DE CANNABINOIDES EN DOLOR NEUROPÁTICO CRÓNICO

Q.F. Karla Giovanna Ríos León  
Subdirección de Medicina Complementaria  
Centro Nacional de Investigación Social e Interculturalidad en Salud

## I. INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático crónico es una descripción clínica, se trata de un dolor crónico y severo y de muy difícil tratamiento originada por trastornos que afectan el cerebro o la médula espinal (sistema nervioso central y periférico) y se manifiesta con dolor intenso, acompañado de una sensación de quemazón y sensibilidad alterada al calor o frío (1,2)

La etiología puede ser primaria, cuando el proceso patológico involucra el tejido nervioso, o secundaria, cuando los tejidos circundantes están involucrados. Se estima que esta dolencia, afecta del 7-8% de la población(3,4).

El manejo del dolor neuropático es integral y debe abordar cuatro puntos clave: 1. Preventivo, 2. Psicológico, 3. Físico y 4. Farmacológico. El abordaje preventivo contempla actividad física, estilos de vida saludable y buena calidad de sueño; el abordaje psicológico orientado a los síntomas de depresión y ansiedad, comprende técnicas de relajación y biofeedback, meditación y mindfulness, hipnosis, terapias cognitivo-conductuales y técnicas de distracción, en tanto que el abordaje físico contempla ejercicio, terapia física, masaje, acupuntura, hidroterapia; finalmente en el abordaje farmacológico es necesario escoger el fármaco adecuado, según las guías IASP de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (2015) y la guía NICE del ("National Institute of Health and Care Excellence"), la pregabalina, gabapentina, los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la receptación de serotonina y noradrenalina constituyen fármacos de primera línea en el tratamiento de dolor neuropático. Estas cuatro herramientas se trabajan en conjunto denominándose analgesia multimodal, el cual tiene como objetivo que el paciente pueda reinsertarse en su medio laboral y social(5,6).

Por lo expuesto anteriormente, el uso de cannabinoides tiene un efecto positivo al ser utilizado de manera complementaria, en el tratamiento del dolor neuropático crónico.

## II. METODOLOGÍA

### 2.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en la base de datos Cochrane y en Pubmed, tomando en cuenta lo siguiente: población, intervención, comparador, desenlace y diseño orientadas

a encontrarla en el título o resumen. La pregunta PICO Cochrane fue: “En adultos con dolor neuropático crónico, ¿cuáles son los efectos del cannabis y los cannabinoides?”. La población fue definida como las personas adultas con dolor neuropático crónico, la intervención: “cannabinoides”, el comparador es el placebo, el desenlace “efectos” y el diseño fue la revisión sistemática.

Se realizó la búsqueda en la “Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (<https://www.cochranelibrary.com>), y *Pubmed* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), adicionalmente se realizó una búsqueda manual en Google scholar.

## **2.2 Términos de búsqueda**

La búsqueda incluyó términos : “*cannabinoids*”, “*chronic neuropathic pain*”, “*effects*”, utilizando operadores booleanos, acorde a cada una de la base de datos elegida.

## **2.3 Criterios de elegibilidad y evaluación**

Se incluyeron los estudios en el siguiente orden: revisiones sistemáticas (RS) con y sin metaanálisis (MA), que hayan respondido la pregunta PICO de interés del presente documento, el idioma se restringió al inglés y español. La estrategia de búsqueda arrojó una revisión Cochrane del año 2022, acorde a la respuesta de la pregunta PICO y una revisión sistemática de revisiones en Pubmed, la cual no puede ser evaluada metodológicamente por AMSTAR 2, al tratarse de una revisión de revisiones; sin embargo, se presenta un resumen detallado del análisis de esta revisión.

# **III. RESULTADOS**

## **3.1 Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults-2018(7)**

Es una revisión sistemática de revisiones, realizada el año 2018. Comprende una búsqueda hasta noviembre del 2017, en las siguientes bases de datos: CENTRAL, MEDLINE, Embase, cuyos objetivos fueron: Evaluar la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad de los medicamentos a base de cannabis (a base de hierbas, a base de plantas, sintéticos) en comparación con placebo o fármacos convencionales para las afecciones con dolor neuropático crónico en adultos.

Se incluyeron 16 estudios en los cuales participaron 1750 personas con una o más afecciones de dolor neuropático crónico: neuropatía relacionada con el cáncer, dolor neuropático central (esclerosis múltiple), síndrome de dolor regional complejo (SDRC) Tipo II, neuropatía por VIH, neuropatía diabética dolorosa, síndrome de dolor regional

complejo (SDRC) Tipo II, neuropatía por VIH, neuropatía diabética dolorosa, polineuropatía periférica de otras etiologías, dolor de miembro fantasma, neuralgia post herpética, lesiones nerviosas periféricas post operatorias o traumáticas, lesión de la médula espinal, lesión del plexo nervioso y neuralgia del trigémino.

Se comparó un aerosol bucal con una combinación de tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) derivados de plantas (10 estudios), un cannabinoide sintético que imita al THC (nabilona) (dos estudios), cannabis herbal inhalado (dos estudios) y THC derivado de plantas (dronabinol) (dos estudios) contra placebo (15 estudios) y un analgésico (dihidrocodeína) (un estudio). Se utilizó la herramienta "Riesgo de sesgo" de Cochrane para evaluar la calidad de los estudios.

Esta revisión sistemática buscó estandarizar el instrumento de medición del dolor, aplicando los estándares de Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care (PaPaS; debido a que revisiones anteriores tenían diferentes estándares para evaluar la calidad de la evidencia y diferente ponderación de los resultados de eficacia, tolerabilidad y seguridad.

Se estudiaron las siguientes intervenciones: medicamentos a base de cannabis, ya sea hierba de cannabis (hachís, marihuana), cannabinoides de origen vegetal (dronabinol: nabiximols) o cannabinoides sintéticos (por ejemplo, levonantradol, nabilona), en cualquier dosis, por cualquier vía, administrados para el alivio de dolor neuropático y en comparación con placebo o cualquier comparador activo. No se incluyeron estudios con fármacos en desarrollo que manipulan el sistema endocannabinoide al inhibir las enzimas que hidrolizan los endocannabinoides y, por lo tanto, aumentan los niveles de las moléculas endógenas (p. ej., bloqueo de la enzima catabólica amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH)

### **Desenlaces primarios:**

1. Alivio del dolor informado por el participante del 50 % o más. Se prefirieron las puntuaciones de dolor neuropático compuestas sobre las puntuaciones de dolor genéricas de escala única si los estudios utilizaron ambas medidas

Los medicamentos a base de cannabis pueden aumentar el número de personas que logran un alivio del dolor del 50 % o más en comparación con el placebo. Evidencia de baja calidad (21 % frente a 17 %; diferencia de riesgo (DR) 0,05; intervalo de confianza, (IC) 95 % ( 0,00 a 0,09), ; NNTB 20 ( IC 95% 11 a 100); 1001 participantes, ocho estudios.

## 2. PGIC (Patient Global Impression of Change) con cannabis

Evidencia de muy baja calidad (26 % versus 21 %); DR 0,09 ; IC del 95 % ( 0,01 a 0,17); NNTB 11 ( IC de 95%: 6 a 100 ); 1092 participantes; seis estudios.

## 3. Retiros debido a eventos adversos (tolerabilidad)

Evidencia de calidad moderada. Más participantes se retiraron de los estudios debido a eventos adversos con medicamentos a base de cannabis (10 % de los participantes) que con placebo (5 % de los participantes), DR 0,04 ; IC del 95 % (0,02 a 0,07); NNTB 25 (IC de 95 %: 16 a 50); 1848 participantes; 13 estudios.

## 4. Eventos adversos graves (seguridad)

Evidencia de baja calidad. No hubo evidencia suficiente para determinar si los medicamentos a base de cannabis aumentan la frecuencia de eventos adversos graves en comparación con el placebo ; DR 0,01; IC de 95%: ( -0,01 a 0,03); 1876 participantes; 13 estudios.

## **Desenlaces secundarios**

1. Alivio del dolor informado por el participante del 30 % o más. Se prefirieron las puntuaciones de dolor neuropático compuestas sobre las puntuaciones de dolor genéricas de escala única si los estudios utilizaron ambas medidas.

Evidencia de calidad moderada. Los medicamentos a base de cannabis probablemente aumentan el número de personas que logran un alivio del dolor del 30 % o más en comparación con el placebo (39 % versus 33 %); DR 0,09; IC de 95 % (0,03 a 0,15); NNTB 11 (IC del 95 % 7 a 33); 1586 participantes; 10 estudios.

## 2. Intensidad media del dolor.

El spray bucal de THC/CBD (nueve estudios con 1433 participantes) fue superior al placebo. La DME fue -0,40 (IC del 95%: -0,75 a -0,05) (valor de p 0,03). El dronabinol (dos estudios con 264 participantes) no fue superior al placebo. La DME fue -0,09 (IC del 95%: -0,33 a 0,15) (valor de p 0,45). La hierba de cannabis (dos estudios con 152 participantes) no fue superior al placebo. La DME fue -0,28 (IC del 95%: -0,64 a 0,08) (valor de p 0,13).

3. Eventos adversos del sistema nervioso ( mareos, somnolencia, dolor de cabeza), trastornos psiquiátricos (estado de confusión, paranoia, psicosis, dependencia de sustancias) según el Diccionario médico para actividades regulatorias (MedDRA)

Evidencia de baja calidad. Los medicamentos a base de cannabis pueden aumentar los eventos adversos del sistema nervioso en comparación con el placebo (61 % versus 29 %); DR 0,38 (IC del 95 %: 0,18 a 0,58); NNT 3 (IC del 95 %: 2 a 6); 1304 participantes; nueve estudios.

Evidencia de baja calidad para trastornos psiquiátricos: 17 % de los participantes que usaban medicamentos a base de cannabis y en el 5 % que usaban placebo (DR 0,10 (IC del 95 %: 0,06 a 0,15); NNT 10 (IC del 95 %: 7 a 16); 1314 participantes, nueve estudios.

Todos los medicamentos a base de cannabis (en cualquier dosis) combinados fueron superiores al placebo para el alivio del dolor sustancial (50 % y más) (evidencia de calidad baja) y moderado (30 % y más) (evidencia de calidad moderada), para la mejoría global (evidencia de muy baja calidad), y en la reducción de la intensidad media del dolor (evidencia de baja calidad), los problemas del sueño (evidencia de baja calidad) y la angustia psicológica (evidencia de baja calidad). Los tamaños del efecto de la intensidad media del dolor, los problemas para dormir y la angustia psicológica fueron clínicamente relevantes. Hubo evidencia de calidad moderada de que más personas abandonaron los medicamentos a base de cannabis en comparación con el placebo, debido a los eventos adversos. Hubo evidencia de baja calidad de que más personas informaron cualquier evento adverso y eventos adversos del sistema nervioso central y trastornos psiquiátricos con todos los medicamentos a base de cannabis agrupados que con placebo. El tamaño del efecto de los eventos adversos de los trastornos del sistema nervioso fue clínicamente relevante. No hubo diferencias entre todos los medicamentos a base de cannabis agrupados y el placebo en la frecuencia de eventos adversos graves (evidencia de baja calidad), para la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud (evidencia de baja calidad) y abandonos debido a la falta de eficacia (evidencia de calidad moderada).

### **3.2 Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis (Review)-2022 (8)**

Es una revisión Cochrane, realizada el año 2022. Comprende una búsqueda hasta diciembre del 2021, en las siguientes bases de datos: MEDLINE, Embase, el Registro Cochrane central de ensayos controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL], la Biblioteca Cochrane), CINAHL (EBSCO host), LILACS, la Physiotherapy Evidence Database (PEDro), la Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud, el registro de ensayos clínicos de los National Institutes of Health de EE.UU, el Registro de Ensayos Clínicos

de la Unión Europea y el banco de datos de la International Association for Cannabinoid Medicines. Se incluyeron 25 ensayos aleatorizados (ECA) con 3763 participantes de los cuales 2290 recibieron cannabinoides. La edad de los participantes estaba comprendida entre 18 y 60 años, entre el 50 % y el 88 % de los participantes en los estudios eran mujeres . Los estudios incluidos tuvieron una duración de 3 a 48 semanas y compararon nabiximols, un spray bucal con una combinación igual (1:1) de tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) derivado de una planta (13 estudios), cannabinoides sintéticos que imitan el THC (7 estudios), un extracto oral de THC de *Cannabis sativa* (2 estudios), cannabis herbal inhalado (1 estudio) contra placebo. Un estudio comparó dronabinol, extracto de THC de *Cannabis sativa* y placebo, otro comparó cannabis herbal inhalado, dronabinol y placebo.

Se utilizó GRADE para calificar la certeza de la evidencia en los siguientes desenlaces: alivio del dolor del 50% o más en la Numeric Rating Scale de intensidad del dolor, impresión global de cambio del paciente (IGCP), reducción del 30% en la Numeric Rating Scale de espasticidad, calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS), retiros debido a eventos adversos (EA) (tolerabilidad), eventos adversos graves (EAG), trastornos del sistema nervioso, trastornos psiquiátricos, dependencia física. Se comparó nabiximols, un aerosol oromucoso con una combinación de tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) obtenidos de la planta a partes iguales (1:1) (13 estudios), cannabinoides sintéticos que imitan el THC (7 estudios), un extracto oral de THC de *Cannabis sativa* (2 estudios), la planta de *Cannabis* inhalada (1 estudio) contra placebo. Se comparó dronabinol, el extracto de THC de *Cannabis sativa* y el placebo (1 estudio) y otro estudio comparó la planta *Cannabis* inhalada (1), el dronabinol y el placebo Se evaluó el sesgo en los estudios incluidos, mediante la herramienta ROB 2 para los ECA paralelos y los ensayos cruzados.

### **3.2.1 Nivel de evidencia para los desenlaces:**

#### **a. Evidencia moderada**

Espasticidad: nabiximols impresiona aumento en el número de personas que comunican una reducción importante de la gravedad percibida de la espasticidad en comparación con el placebo (OR 2,51; IC del 95%: 1,56 a 4,04; cinco ECA, 1143 participantes;  $I^2 = 67\%$ ; evidencia de certeza moderada).

Impresión Global de cambio del paciente (IGCP): los cannabinoides impresionan aumento en el número de personas que muestran "mucho" o "muchísima" mejoría en el estado de salud en comparación con el placebo (OR 1,80; IC del 95%: 1,37 a 2,36; ocho estudios, 1215 participantes;  $I^2 = 0\%$ ; evidencia de certeza moderada).

#### b. Evidencia de certeza baja

Interrupción del tratamiento debido a eventos adversos: los cannabinoides podrían aumentar ligeramente el número de participantes que interrumpen el tratamiento en comparación con el placebo (OR 2,41; IC del 95%: 1,51 a 3,84; 21 estudios, 3110 participantes;  $I^2 = 17\%$ ).

Calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS): los cannabinoides podrían tener un efecto escaso o nulo sobre la CdVRS (DME -0,08; IC del 95%: -0,17 a 0,02; ocho estudios, 1942 participantes;  $I^2 = 0\%$ ).

Eventos adversos graves (EAG): los cannabinoides podrían dar lugar a una diferencia escasa o nula en el número de participantes que presentan EAG en comparación con el placebo (OR 1,38; IC del 95%: 0,96 a 1,99; 20 estudios, 3124 participantes;  $I^2 = 0\%$ ).

Eventos adversos del sistema nervioso: los cannabinoides podrían aumentar los trastornos del sistema nervioso en comparación con el placebo (OR 2,61; IC del 95%: 1,53 a 4,44; siete estudios, 1154 participantes;  $I^2 = 63\%$ ). Entre los principales eventos adversos del sistema nervioso se reportaron: sensación de mareo, visión borrosa, dificultad en el habla, aumento o disminución del apetito, estreñimiento o diarrea.

Trastornos psiquiátricos: cannabinoides podrían aumentar los trastornos psiquiátricos en comparación con el placebo (OR 1,94; IC del 95%: 1,31 a 2,88; seis estudios, 1122 participantes;  $I^2 = 0\%$ ).

#### b. Evidencia de certeza muy baja

Tolerancia al fármaco: la certeza de la evidencia es incierta, respecto al efecto de los cannabinoides sobre este desenlace (OR 3,07; IC del 95%: 0,12 a 75,95; dos estudios, 458 participantes)

Dolor neuropático crónico: un pequeño ensayo midió el número de participantes que informaron un alivio considerable del dolor con un cannabinoide sintético en comparación con el placebo (OR 4,23; IC del 95%: 1,11 a 16,17; un estudio, 48 participantes), la muestra es muy pequeña para determinar la reducción de la intensidad del dolor crónico neuropático.

De acuerdo con el análisis de la evidencia de los desenlaces, determinado por GRADE; tenemos que el nabiximols impresiona mejoría en la reducción de la gravedad de la espasticidad a corto plazo. Por otro lado, los cannabinoides provocarían el aumento de la interrupción del tratamiento debido a los eventos adversos, así también aumentaría los trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos en comparación con el placebo.

Respecto a la calidad de vida relacionada con la salud, el dolor neuropático crónico y la tolerancia al fármaco, la evidencia no es clara.

#### **IV. ANÁLISIS**

Luego de revisar las dos revisiones sistemáticas, en las cuales se utiliza los cannabinoides para mejorar el dolor crónico neuropático, podemos evidenciar que no existe una evidencia de baja y muy baja calidad para el uso de cannabis y cannabinoides en la mejora del dolor crónico neuropático; sin embargo

#### **V. CONCLUSIÓN**

La evidencia disponible es limitada; por lo tanto no se puede afirmar de manera contundente la eficacia del cannabis y los cannabinoides en el alivio del dolor crónico neuropático.

#### **VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Laura Quijano A, José Montes M, Retamoso I. Tratamiento del dolor neuropático. Arch Med Interna. marzo de 2010;32(1):17-21.
2. Bielewicz J, Kamieniak M, Szymoniuk M, Litak J, Czyżewski W, Kamieniak P. Diagnosis and Management of Neuropathic Pain in Spine Diseases. J Clin Med. 9 de febrero de 2023;12(4):1380.
3. Finnerup N.B., Haroutounian S., Kamerman P., Baron R., Bennett D.L.H., Bouhassira D., Cruccu G., Freeman R., Hansson P., Nurmikko T., et al. Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. Pain. 2016;157:1599.
4. Murnion B.P. Neuropathic pain: Current definition and review of drug treatment. Aust. Prescr. 2018;41:60.
5. Bendaña JE. Dolor neuropático: actualización en definiciones y su tratamiento farmacológico. Rev Médica Hondureña. 2020;88(1):48-51.
6. Manual SGADOR. 24x17\_WEB\_20-03.pdf [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://sgador.com/wp-content/uploads/2018/04/Manual-SGADOR-24x17\\_WEB\\_20-03.pdf](https://sgador.com/wp-content/uploads/2018/04/Manual-SGADOR-24x17_WEB_20-03.pdf)
7. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018 [citado 31 de mayo de 2023];(3). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012182.pub2/full>



8. Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. Cochrane Database Systematic Review [Internet]. 2022 [citado 21 de mayo de 2023];(5). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013444.pub2/full>

Anexo 1. Estrategia de búsqueda Cochrane Library

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>Cochrane Library</b>		<b>RESULTADO</b>
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [cannabinoids] explode all trees	2
	#2	MeSH descriptor: [chronic neuropathic pain] explode all trees	
	#3	MeSH descriptor: [effects] explode all trees	
	#4	#1 AND#2 AND #3 Limits: Cochrane Review and Cochrane Protocol	

Anexo 2. Estrategia de búsqueda en PubMed

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>PUBMED</b>		<b>RESULTADO</b>
Estrategia	#1	"cannabinoids"[MeSH Terms] OR "cannab*"[Title/Abstract]	3947
	#2	"chronic neuropathic pain "[MeSH Terms] OR "chronic neuropathic pain "[Title/Abstract]	113
	#3	((Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR MetaAnalys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab]))	2795721
	#4	#1AND#2AND#3 (((("chronic neuropathic pain "[MeSH Terms] OR "chronic neuropathic pain "[Title/Abstract]) AND "last 5 years"[PDat])) AND ("cannabinoids"[MeSH Terms] OR "cannab*"[Title/Abstract])) AND (((Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR MetaAnalys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab])) Filters: published in the last 5 years	3

Anexo 3. Estrategia de búsqueda en Epistemonikos

(title:(chronic neuropathic pain) OR abstract:(chronic neuropathic pain)) AND (title:(cannabinoids) OR abstract:(cannabinoids))	7
--	---

Filter: five years, systematic review