

INFORME ULTRARRÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

CANNABINOIDES Y DOLOR

PROGRAMA EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – ANMAT

Fecha de realización: 21/11/17

Fecha de última actualización: 26/10/17

Código interno: IURETS0015_20171117_ANMAT

ÍNDICE

RESUMEN PARA LA COMUNIDAD	1
RESUMEN EJECUTIVO	3
CONTEXTO	6
INTRODUCCIÓN	6
INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA	10
TECNOLOGÍA	11
OBJETIVO	12
BÚSQUEDA Y ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA	12
RESULTADOS Y CONCLUSIONES	14
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES	36
RECOMENDACIONES	37
CONFLICTO DE INTERESES	37
BIBLIOGRAFÍA	38

RESUMEN PARA LA COMUNIDAD

El dolor es una experiencia sensorial o emocional desagradable que tiene una alta prevalencia y un gran impacto a nivel individual, familiar, laboral, social y económico. El dolor crónico es una de las afecciones más incapacitantes y costosas en América del Norte, Europa y Australia.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció la escalera terapéutica para el tratamiento del dolor, en la cual los opiodes constituyen la principal opción para el tratamiento del dolor asociado a cáncer moderado a severo. Las terapias complementarias aprobadas pueden incluir antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticosteroides, anticonvulsivantes y antidepresivos.

Una minoría de pacientes, entre el 10% y el 20%, siguen experimentando dolor significativo a pesar del adecuado tratamiento.

Los derivados de la planta de cannabis, llamados cannabinoides, han sido estudiados desde hace muchos años para el tratamiento del dolor, epilepsia, náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, y otras condiciones médicas. Por esta razón, se decidió evaluar la eficacia y la seguridad de los cannabinoides en el tratamiento del dolor.

Se aplicó un método específico de búsqueda y se expusieron los resultados de los mejores estudios evaluados, para verificar el efecto de los cannabinoides en la reducción del dolor.

Los estudios evaluados concluyen que los cannabinoides mejoran el dolor neuropático en comparación con el placebo (esta última es una sustancia que carece de efecto terapéutico).

Los estudios que compararon la nabilona (un tipo de cannabinoide) con la dihidrocodeína (un tipo de opioide) no encontraron diferencias clínicamente significativas.

Cuando el cannabis fue inhalado, se observó una reducción del dolor neuropático crónico a corto plazo en 1 de cada 5-6 pacientes tratados. Todas las dosis de THC (tetrahidrocanabinol) demostraron efecto analgésico comparado contra el placebo.

Con respecto al dolor asociado a esclerosis múltiple (EM) existe escasa evidencia. El nabiximols demostró ser útil en la reducción del dolor asociado a EM, observándose mejoría en 1 de cada 3-4 pacientes tratados.

En el dolor asociado a cáncer, los cannabinoides (específicamente el nabiximols y el THC fumado) pueden ser beneficiosos.

El uso de cannabinoides permitió reducir la dosis de opiodes como así también suspender otros esquemas terapéuticos adyuvantes como AINES, antidepresivos tricíclicos, dexametasona u ondansetrón. Se evidencia de esta manera el rol de los cannabinoides como tratamiento adyuvante para el dolor.

El cannabis puede estar asociado con alto riesgo de eventos adversos (EA) a corto plazo. La mayoría de los EA reportados fueron leves, como mareos y aturdimiento, mientras que otros fueron graves, como intentos de suicidio, paranoia y agitación. Con respecto a los efectos a largo plazo, se encontró asociación entre el consumo de THC y el desarrollo de trastornos psiquiátricos (síntomas psicóticos, síntomas maníacos).

CONCLUSIONES

Los cannabinoides (nabilona, THC:CBD, THC) mostraron ser beneficiosos en el tratamiento del dolor crónico, cuando se los comparó con placebo. (CBD:cannabidiol). Los estudios que compararon los cannabinoides (nabilona) con dihidrocodeína o amitriptilina no mostraron diferencias entre ellos.

Todas las dosis de THC demostraron efecto analgésico. El mayor alivio se consiguió con dosis altas (15-20 mg). El efecto analgésico del THC es comparable al obtenido con la codeína.

El uso de cannabinoides permitió reducir la dosis de opiodes, como así también suspender otros esquemas terapéuticos adyuvantes como AINES, antidepresivos tricíclicos, dexametasona u ondansetrón. Se evidencia de esta manera el rol de los cannabinoides como tratamiento adyuvante para el dolor.

El dronabinol demostró efectos mixtos (mejoría-empeoramiento) para el dolor.

El nabiximols mostró beneficios para el tratamiento del dolor en pacientes con esclerosis múltiple.

Los eventos adversos a corto plazo fueron leves. Con respecto a los eventos a largo plazo, principalmente observados con los productos que contienen THC, se describieron trastornos del espectro psicótico y síntomas maníacos.

Los cannabinoides deben ser considerados como una opción terapéutica adyuvante en el tratamiento del dolor crónico.

RECOMENDACIÓN

Dolor crónico

DÉBIL: a favor del uso de los cannabinoides (THC:CBD, nabilona, dronabinol, nabiximols).

El mayor beneficio terapéutico se obtuvo cuando los cannabinoides fueron utilizados como adyuvantes, siguiendo los lineamientos de la escalera terapéutica propuesta por la OMS.

Dolor agudo

La evidencia evaluada no demuestra beneficios en la utilización de los cannabinoides para el tratamiento del dolor agudo.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

El dolor es una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño.

El dolor tiene una alta prevalencia y un gran impacto individual, familiar, laboral, social y económico. El dolor crónico es una de las afecciones más incapacitantes y costosas en América del Norte, Europa y Australia. Las estimaciones de la prevalencia del dolor crónico, según los estudios evaluados, oscilan entre el 10,1% y el 55,2%.

La OMS (Organización Mundial de la Salud) ha establecido la escalera terapéutica para el tratamiento del dolor, en la cual se identifica a los opiodes como la principal opción para el tratamiento del dolor asociado a cáncer moderado a severo, junto a otros no opioides y adyuvantes, según sea necesario.

Las terapias complementarias aprobadas pueden incluir antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticosteroides, anticonvulsivantes y antidepresivos. Una minoría de pacientes, entre el 10% y el 20%, siguen experimentando dolor significativo a pesar del adecuado tratamiento.

Los cannabinoides han sido estudiados para el tratamiento del dolor y la espasticidad asociados a esclerosis múltiple, control de náuseas y vómitos, estimulación del apetito y analgesia.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad de los cannabinoides en el tratamiento del dolor en pacientes de cualquier edad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando las siguientes palabras clave: cannabi* AND pain.

Límites: seres humanos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios publicados entre 2007-2017 en idioma inglés, español y alemán.

Se exploraron bases de datos Cochrane Collaboration, PubMed, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Biblioteca Central de Medicina (RIMA), Epistemonikos, Tripdatabase, UNIVADIS, PROSPERO, Clinicaltrials.gov y búsqueda manual.

Se incluyeron 24 estudios: 18 revisiones sistemáticas y 6 metaanálisis, publicados entre 2007 y 2017, con los siguientes puntos finales: reducción del dolor neuropático crónico, esclerosis múltiple (EM), fibromialgia, dolor asociado a cáncer, artritis reumatoidea (AR), dolor crónico no asociado a cáncer, dolor espinal crónico; tolerabilidad y seguridad.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis evaluados concluyen que los cannabinoides mejoran el dolor neuropático en comparación con el placebo. La mayor parte de los estudios coinciden en utilizar como medida de resultado una reducción del dolor de 30%. Unos pocos estudios informan una medida de resultado de reducción del dolor > 50%. En la RS de Petzke et al 2016²² se informó que en los estudios que evaluaron una reducción del dolor >50% la diferencia entre los cannabinoides y el placebo no fue estadísticamente significativa.

Los autores consideraron una diferencia clínicamente significativa la reducción en la escala VAS >10 mm. Los estudios que compararon nabilona con dihidrocodeína no encontraron diferencias clínicamente significativas (Tsang et al, 2016²³).

Para el THC vaporizado, Desphande et al (2015)²⁴ informaron un NNT (número necesario a tratar) de 3,2 para dosis bajas de THC (0 a 1,29%) y NNT 2,9 para dosis medias de THC (3,53%).

El tamaño del efecto fue 0,6 según Ellis et al (2009), lo que significa un efecto moderado. Sin embargo, otra RS (Andreae et al, 2015¹⁷) informó que el cannabis inhalado resulta en una reducción del dolor neuropático crónico a corto plazo en 1 de cada 5-6 pacientes tratados.

Se reitera en las distintas RS la superioridad de los cannabinoides en comparación con el placebo, pero no se encontraron diferencias en las puntuaciones de calidad de vida (Whiting et al, 2015²⁵).

Todas las dosis de THC demostraron efecto analgésico comparado contra el placebo. Los resultados revelaron una tendencia significativa hacia el aumento del alivio del dolor con dosis crecientes de THC (valor de $p < 0,001$). Se informó un mayor alivio del dolor cuando se administraron dosis altas de THC (15 y 20 mg).

Todas las dosis de THC y codeína tuvieron efecto analgésico en comparación con el placebo. El THC 10 mg y la codeína 60 mg proporcionaron resultados comparables en la reducción y alivio del dolor. El THC 20 mg y la codeína 120 mg también produjeron resultados paralelos. Tanto el THC 20 mg como la codeína 120 mg produjeron una analgesia significativa en comparación con el placebo (Tateo et al, 2017⁷).

Con respecto al dolor asociado a esclerosis múltiple (EM), existe escasa evidencia debido al pequeño tamaño muestral de los estudios, y faltan resultados a largo plazo sobre los efectos de la intervención en esta patología crónica.

El dronabinol mostró efectos mixtos (mejoría-empeoramiento) para el dolor.

La nabilona mostró resultados favorables con respecto a la intensidad del dolor, pero no demostró diferencias sobre el impacto en la calidad de vida (Butler et al, 2017²⁰).

El estudio de Rog et al (2005) informó que el nabiximols es útil en la reducción del dolor asociado a EM, con una mejoría de un paciente por cada 3-4 pacientes tratados.

En cuanto a la relevancia clínica, el impacto en la funcionalidad del paciente y en su calidad de vida relacionada con la salud, los cannabinoides demostraron ser beneficiosos comparados con el placebo. Se ha informado un tamaño del efecto moderado para el THC, la asociación THC:CBD y el dronabinol (Iskedjian et al, 2007³¹).

En el dolor asociado a cáncer hay evidencia de calidad moderada que sugiere que los cannabinoides, específicamente el nabiximols y el THC fumado, pueden ser beneficiosos.

Un hallazgo novedoso informado fue que los pacientes tratados con nabilona requirieron significativamente menores dosis de opioides. Además, un número significativo de pacientes en el grupo de nabilona interrumpió el tratamiento con otros medicamentos adyuvantes, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los antidepresivos tricíclicos (ATC), la dexametasona y el ondansetrón. De manera similar, un número significativamente menor de pacientes requirió iniciar tratamiento con gabapentin, dexametasona y metoclopramida en el grupo tratado con nabilona.

En la evaluación de los cannabinoides para el tratamiento de la AR se incluyó un solo estudio con pequeño tamaño muestral. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Con respecto a la fibromialgia, los estudios incluidos evaluaron nabilona. Los resultados no son concluyentes dado el pequeño tamaño muestral y el alto riesgo de sesgo de los estudios.

En el dolor crónico no asociado a cáncer, la nabilona no mostró diferencias con respecto al placebo.

RECOMENDACIÓN

Dolor crónico

DÉBIL: a favor del uso de los cannabinoides (THC:CBD, nabilona, dronabinol, nabiximols).

El mayor beneficio terapéutico se obtuvo cuando los cannabinoides fueron utilizados como adyuvantes, siguiendo los lineamientos de la escalera terapéutica propuesta por la OMS.

Dolor agudo

La evidencia evaluada no demuestra beneficios en la utilización de los cannabinoides para el tratamiento del dolor agudo.

CONTEXTO

Los cannabinoides son un grupo de sustancias químicas que han sido propuestas para el tratamiento de diversas condiciones clínicas como epilepsia refractaria, espasticidad y espasmos dolorosos asociado a esclerosis múltiple, náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, dolor crónico y estimulación del apetito, entre otros. En junio del 2016, la ANMAT publicó el Informe ultrarrápido de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el cual se evaluaron los usos terapéuticos de los cannabinoides¹.

En abril de 2017 se promulgó la ley 27350, que establece el marco regulatorio para la investigación médica y científica del uso medicinal, de la planta de cannabis y sus derivados, garantizando y promoviendo el cuidado integral de la salud².

El dolor constituye una experiencia sensorial desagradable que impacta en forma negativa a nivel individual, familiar, laboral y social. El dolor neuropático crónico presenta alta prevalencia a nivel mundial y constituye una de las afecciones más incapacitantes. Existen numerosas opciones terapéuticas, entre las cuales se encuentran los AINES (antiinflamatorios no esteroideos), opiodes y los anticonvulsivantes.

En este escenario, los cannabinoides se posicionan como una opción terapéutica a considerar en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a los esquemas terapéuticos convencionales.

INTRODUCCIÓN

El dolor es definido por la IASP (International Association for the Study of Pain)³ como «una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño».

El dolor puede ser clasificado:

-Según el tiempo de evolución: agudo y crónico. El dolor agudo es consecuencia de un daño tisular concreto y tiene una duración limitada en el tiempo, finalizando cuando cesa la lesión o la causa que lo origina, mientras que el dolor crónico persiste en el tiempo incluso después de cesar la causa que lo haya originado.

- Según su etiopatogenia: nociceptivo visceral o somático, neuropático central o periférico y psicógeno. El dolor nociceptivo somático se produce como consecuencia de la activación de los receptores de la piel, músculos y articulaciones, y se caracteriza por ser un dolor sordo, constante y bien localizado. El dolor nociceptivo

visceral es producido por la activación de los receptores localizados en las vísceras torácicas, abdominales y pélvicas; es un dolor profundo, opresivo y mal localizado.

El dolor neuropático se produce como consecuencia de la afectación de estructuras nerviosas centrales o periféricas. Puede aparecer espontáneamente o produciendo una respuesta alterada a estímulos normales.

La IASP define el dolor neuropático como aquel que se inicia o se produce como consecuencia de una lesión o disfunción primaria del sistema nervioso. El traumatismo del tejido nervioso provoca anomalías de la función nerviosa que el paciente percibe como los signos y síntomas del dolor neuropático⁴.

- Según su pronóstico: no maligno y maligno.
- Según su curso: continuo o irruptivo. El dolor continuo persiste a lo largo del día y no desaparece, mientras que el dolor irruptivo consiste en una exacerbación transitoria del dolor en pacientes que presentan dolor basal estable.
- Según su intensidad: leve, moderado y severo. El dolor leve es aquel que le permite al paciente continuar con sus actividades habituales; el dolor moderado interfiere con dichas actividades, mientras que el dolor severo es aquel que interfiere con el descanso⁵.

El dolor representa algo más que una sensación nociceptiva e incluye aspectos que se vinculan estrechamente con la personalidad, la afectividad, las emociones y las relaciones psicosociales. Debido a su naturaleza multidimensional, el abordaje del tratamiento del dolor crónico requiere de un modelo de intervención multifactorial que comprende medidas farmacológicas y psicoterapéuticas, entre otras⁶.

La escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), introducida en 1986, es la piedra angular para guiar el tratamiento del dolor. La escalera identifica a los opiáceos como el fármaco principal para el dolor asociado a cáncer moderado a severo con otros no opioides y adyuvantes introducidos, según sea necesario⁵.

Las terapias complementarias aprobadas pueden incluir antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticosteroides, anticonvulsivantes y antidepresivos. Desafortunadamente, una minoría de pacientes, entre el 10% y el 20%, siguen experimentando dolor significativo a pesar del adecuado tratamiento⁷.

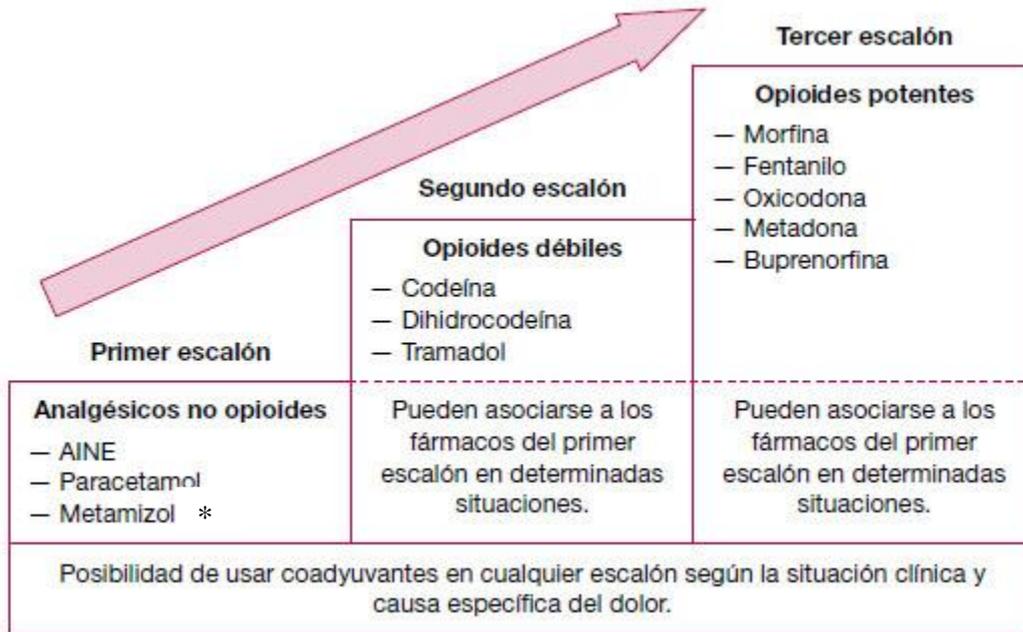


Figura 1: Escalera analgésica OMS

* Dipirona

Con dicha escala se puede obtener un adecuado control del dolor en aproximadamente el 80% de los casos de dolor oncológico.

Algunas pautas a tener en cuenta cuando se utiliza la escalera analgésica son⁵:

- La cuantificación de la intensidad del dolor es esencial en el manejo y seguimiento del dolor. Generalmente se utilizan escalas unidimensionales, como la escala verbal numérica o la escala visual analógica (EVA-VAS).
- El ascenso de escalón depende del fallo en el escalón anterior. En primer lugar, se prescriben los analgésicos del primer escalón. Si no hay mejoría, se pasará a los analgésicos del segundo escalón, combinados con los del primer escalón más algún coadyuvante, si es necesario. Si no mejora el paciente, se iniciarán los opioides potentes, combinados con los del primer escalón, con el coadyuvante si es necesario.
- Si el segundo escalón no es eficaz, no debe demorarse el ascenso al siguiente escalón.
- La prescripción de co-analgésicos está basado en la etiología del dolor, y deben mantenerse cuando se asciende al siguiente escalón.
- Prescribir cobertura analgésica del dolor irruptivo en cualquiera de los escalones mencionados.

Algunos autores proponen añadir un cuarto escalón a la escalera analgésica de la OMS. Este último, se añadiría en caso de persistencia del dolor a pesar del uso correcto de la escalera, incluido el uso de la vía subcutánea y de los adyuvantes, y comprendería a técnicas instrumentales, como la administración epidural de opioides, bloqueos simpáticos y otras técnicas de analgesia quirúrgica⁶.

Sin embargo, a pesar de los avances tecnológicos y farmacológicos en el tratamiento del dolor crónico, hay evidencia limitada sobre la eficacia de estas intervenciones a largo plazo⁸.

Los cannabinoides han sido estudiados para el tratamiento del dolor y la espasticidad asociados a esclerosis múltiple, control de náuseas y vómitos, estimulación del apetito y analgesia⁹.

El género *Cannabis* pertenece a la familia Cannabaceae e incluye tres especies: *Cannabis sativa*, *indica* y *ruderalis*, las cuales presentan distintas propiedades psicoactivas. La planta *Cannabis sativa* contiene alrededor de 400 compuestos, de los cuales aproximadamente 80 son compuestos de terpeno-fenólicos activos denominados colectivamente como cannabinoides. La potencia de los cannabinoides depende principalmente de la especie y el proceso de extracción¹⁰.

Los cannabinoides ejercen sus efectos farmacológicos mediante la activación de los receptores específicos de membrana: CB1 y CB2. Ambos pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G, caracterizados por la presencia de siete dominios transmembrana¹¹.

Los receptores CB1 se encuentran distribuidos principalmente en el sistema nervioso central: corteza, ganglios de la base, ciertas partes del hipocampo y capa molecular del cerebelo. En virtud de estas localizaciones, los endocannabinoides participan en circuitos relacionados con la coordinación y el control del movimiento, funciones cognitivas superiores, en la respuesta al estrés y al dolor, en la regulación del sueño y en los mecanismos de recompensa, y también intervendrían en la regulación de la temperatura corporal, el vómito, las náuseas y el hambre¹².

Los receptores CB2 se encuentran distribuidos en: microglía, bazo, amígdalas y distintas células del sistema inmune (entre ellas, macrófagos y linfocitos). Este tipo de receptores se vinculan principalmente con los efectos inmunomoduladores de los cannabinoides¹¹.

Los cannabinoides atenúan diferentes tipos de dolor (neuropático e inflamatorio) y el propio sistema endocannabinoide puede ser modulado a nivel periférico, medular y supraespinal por varios estados de dolor crónico. En la médula espinal, la activación de los receptores CB1 reduce la transmisión del dolor a través de las neuronas del área dorsal, impidiendo que las señales ascendentes de dolor alcancen estructuras

superiores dentro del sistema nervioso central (SNC). Los cannabinoides también activan estructuras supra-espinales, incluyendo la materia gris peri-acueductal y la amígdala¹³.

El dolor agudo tiene una relación temporal y causal identificable con la lesión o la enfermedad. Los pilares de la terapéutica continúan siendo los AINES y opiodes, en combinación con agentes adyuvantes y técnicas analgésicas avanzadas, según sea necesario.

Según la revisión sistemática (RS) de Stevens et al (2017)¹⁴, los cannabinoides no han demostrado un beneficio general en el manejo del dolor agudo.

Basándose en los hallazgos de los estudios experimentales, se ha sugerido que el dolor crónico provoca cambios en el sistema endocannabinoide incluyendo la regulación positiva de los receptores cannabinoides, cambios en la función del receptor cannabinoide, formación alterada o en la liberación de endocannabinoides y la interacción sinérgica con otros mediadores del dolor crónico.

En este contexto, los cannabinoides se posicionan como una opción terapéutica en el manejo del dolor crónico.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

El dolor tiene una alta prevalencia y un gran impacto individual, familiar, laboral, social y económico. La encuesta de la Sociedad Española del Dolor (SED) realizada en 1998 revela que³:

- El 30,1% refiere haber padecido dolor en los días previos a la encuesta.
- El dolor aumenta con la edad, llegando al 42,6% de las personas de más de 65 años.
- El dolor crónico tiene una alta incidencia; así, de todas las personas que declararon haber tenido dolor, el 60,5% lo padecían desde hacía más de tres meses.
- La mujer está más afectada que el hombre, probablemente por el dolor menstrual.
- La población joven (18-29 años) padece más dolor de cabeza.
- La población > 65 años padece más dolor en las extremidades inferiores.
- El 61,7% de las personas con dolor toman algún fármaco con un nivel de autoprescripción del 29%.
- Provoca un elevado índice de absentismo laboral (hasta el 48%) y una alta incidencia en la alteración en las actividades de la vida diaria (hasta el 56,2%).

Según el Centers for Disease Control and Prevention (CDC)¹⁵ las mujeres son más propensas a experimentar dolor (en forma de migrañas, dolor de cuello, dolor de espalda inferior, o dolor de cara o mandíbula) que los hombres.

Una quinta parte de los adultos > 65 años de edad refirieron haber experimentado dolor en el mes previo a la entrevista, y éste había persistido más de 24 horas.

Casi tres quintos de los adultos mayores de 65 años con dolor informaron que éste había durado 1 año o más.

Más de una cuarta parte de los adultos entrevistados dijeron que habían experimentado dolor lumbar en los últimos 3 meses.

Quince por ciento de los adultos experimentaron migraña o dolor de cabeza severo en los últimos 3 meses. Los adultos de 18 a 44 años de edad presentaron casi tres veces más probabilidades que los adultos \geq 65 años de padecer migrañas o dolores de cabeza severos.

Los informes de dolor articular severo aumentaron con la edad, y las mujeres informaron articulaciones severamente dolorosas más a menudo que los hombres (10% versus 7%).

El dolor crónico es una de las afecciones más incapacitantes y costosas en América del Norte, Europa y Australia. Las estimaciones de la prevalencia del dolor crónico, según los estudios evaluados, oscilan entre el 10,1% y el 55,2%. Los datos informados en estos estudios indican una mayor prevalencia del dolor crónico entre las mujeres (generalmente de origen músculo-esquelético)¹⁶.

Alrededor de uno de cada 40 adultos en la población general tiene dolor neuropático crónico, lo que la convierte en la afección más frecuente que afecta al sistema nervioso periférico.

El dolor neuropático crónico presenta una carga heterogénea con una gran prevalencia en ciertas subpoblaciones susceptibles, por ejemplo en pacientes con diagnóstico de HIV, diabetes, trauma y tratamiento con ciertos medicamentos. La neuropatía sensorial distal relacionada con el VIH afecta a 1 de cada 3 pacientes¹⁷.

El uso de cannabis medicinal ha tenido una incrementada aceptación en países como Estados Unidos y a nivel global. Se estima que entre el 45% y el 80% de las personas que buscan el cannabis medicinal lo hacen para manejo del dolor, y el 39% de los pacientes en tratamiento con opiodes a largo plazo también reciben cannabis¹⁸.

TECNOLOGÍA

Cannabinoides de origen natural o sintéticos derivados de la planta *Cannabis sativa*.

Los cannabinoides constituyen un conjunto de compuestos psicoactivos presentes en una resina secretada a partir de las hojas y brotes florecidos de la planta *Cannabis sativa*¹¹.

Se han aislado e identificado cerca de 400 compuestos naturales provenientes de esta planta. Entre ellos, unos 60 compuestos presentan una estructura química de tipo cannabinoide, los cuales son farmacológicamente activos y se los denomina fitocannabinoides. Los dos principales fitocannabinoides son: el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) -el principal constituyente psicoactivo de la planta de marihuana- y el cannabidiol (CBD) -el cual se cree no tienen propiedades psicoactivas y de interés creciente con respecto a su potencial terapéutico¹¹.

Los cannabinoides han sido aplicados fundamentalmente en las siguientes condiciones clínicas: dolor crónico, náuseas y vómitos debido a quimioterapia, estimulación del apetito en infección HIV/SIDA, espasticidad debido a esclerosis múltiple o paraplejía, síndrome de Tourette y epilepsia refractaria a los tratamientos convencionales¹⁹.

Se han realizado estudios con los siguientes cannabinoides: THC inhalado, THC:CBD a dosis fijas (2,7 mg:2,7 mg), nabilona y dronabinol (THC sintético).

El Marinol[®] (Dronabinol. Δ 9-THC sintético) se encuentra aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de la anorexia asociada con pérdida de peso en los pacientes HIV+ y en las náuseas y vómitos asociado al tratamiento quimioterápico en pacientes que no responden al tratamiento convencional. La nabilona (Cesamet^R) también se encuentra registrada para esta última indicación.

El Sativex[®] (Nabiximols. Δ 9-THC:CBD en relación 1:1) se encuentra aprobada en Europa para el tratamiento de la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad de los cannabinoides en el tratamiento del dolor en pacientes de cualquier edad.

BÚSQUEDA Y ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando las siguientes palabras clave: cannabi* AND pain.

Límites: seres humanos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios publicados entre 2007-2017 en idioma inglés, español y alemán.

Se exploraron bases de datos Cochrane Collaboration, PubMed, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Biblioteca Central de Medicina (RIMA), Epistemonikos, Tripdatabase, UNIVADIS, PROSPERO, Clinicaltrials.gov y búsqueda manual.

Criterios de elegibilidad de los estudios

Se seleccionaron revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre cannabinoides en el tratamiento del dolor.

FLUJOGRAMA DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Estudios excluidos:

Se excluyeron 18 estudios por ser duplicados, 24 revisiones narrativas, reporte de casos, encuestas y cartas al editor por tratarse de estudios con muy baja calidad metodológica y 59 estudios que no cumplían con los objetivos.

Estudios incluidos:

Se incluyeron 24 estudios: 18 revisiones sistemáticas y 6 metaanálisis, publicados entre 2007 y 2017, en los cuales se evaluaron: reducción del dolor neuropático crónico, esclerosis múltiple (EM), fibromialgia, dolor asociado a cáncer, artritis reumatoidea (AR), dolor crónico no asociado a cáncer, dolor espinal crónico; tolerabilidad y seguridad. (**VER ANEXO 1-TABLA EVIDENCIA**)

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Resultados de los estudios en función de la patología o condición clínica en las cuales fueron evaluados los cannabinoides.

Dolor neuropático:

En este punto se incluye el dolor crónico, dolor neuropático periférico, neuropatía por HIV y neuropatía diabética.

Fue evaluado en 11 RS y MA (Nugent et al, 2017; Butler et al, 2017; Merlin et al, 2016; Petzke et al, 2016; Tsang et al, 2016; Desphande et al, 2015; Andreae et al, 2015; Whiting et al, 2015; Zhornitzky et al, 2012; Phillips et al, 2010 y Martín-Sánchez et al, 2009).

1. La RS de Nugent et al (2017)¹⁸ incluyó 13 estudios (Abrams et al, 2007; Ellis et al, 2009; Lynch et al, 2014; Notcutt et al, 2004; Nurmikko et al, 2007; Selvarajah et al, 2010; Serpell et al, 2014; Wallace et al, 2015; Ware et al, 2010; Wilsey et al, 2008, 2013 y 2016).

Valoraron preparaciones de cannabis a base de plantas o extractos de plantas enteras, como nabiximols o productos farmacéuticos no sintéticos, con una composición y dosis estandarizadas (spray oromucoso THC 2,7 mg y CBD 2,5 mg).

Incluyeron 9 estudios (Nurmikko 2007, Selvarajah 2010, Langford 2013, Serpell 2014, Wallace 2013, Abrams 2007, Wilsey 2011, Wilsey 2013, Wilsey 2016) en el metaanálisis. Los pacientes del grupo intervención mostraron una mejoría del dolor $\geq 30\%$, RR: 1,43 (IC95%: 1,16 a 1,88); $I^2=38,6\%$.

Los estudios, en general, no encontraron diferencias clínicamente significativas entre los grupos en las escalas de dolor continuo. Sin embargo, una gran proporción de pacientes tratados con cannabinoides tuvieron un alivio clínicamente significativo varios meses después de la intervención.

2. La RS de Butler et al (2017)²⁰ incluyó 4 estudios (Serpell et al, 2014; Hoggart et al, 2015; Nurmikko et al, 2007 y Selvarajah et al, 2010) que evaluaron dolor neuropático periférico.

-Serpell et al (2014): compararon nabiximols, 8 sprays por período de 3 hs y 24 cada 24 hs vs placebo. Informaron reducción del 30% dolor medido por escala NRS (0-10): tratamiento 28% vs control 16%; OR 1,97 (IC95% 1,05 a 3,70) a favor del tratamiento. No encontraron diferencias en la escala de dolor neuropático y en Patient Global Impression of Change (PGIC). Con respecto a la calidad del sueño medido por escala NRS (0-10), los resultados fueron favorables en el grupo tratamiento.

-Hoggart et al (2015): compararon nabiximols vs placebo. El 70% presentó mejoría en el dolor y el 8% empeoramiento.

-Nurmikko et al (2007): compararon nabiximols vs placebo e informaron el cambio en la intensidad global del dolor medido con escala NRS (0-10) desde la línea de base, con una diferencia media 0,96 (IC95% -1,59 a -0,32) a favor del nabiximols. En la reducción del dolor $>30\%$ medido por escala NRS, informaron tratamiento 16/63 vs control 9/62, OR: 1,9 (IC95% 0,80 a 4,75); a favor del nabiximols. Con respecto a la Escala de Dolor Neuropático (NPS), alteración del sueño, Índice de discapacidad y PGIC informaron una diferencia a favor del nabiximols.

-Selvarajah et al (2010): compararon nabiximols vs placebo. No informaron diferencias entre los grupos con respecto a la Escala de Dolor Neuropático, McGillPain y QOL (Quality of Life). El MA realizado con 3 estudios (Serpell et al 2014, Selvarajah et al 2010 y Nurmikko et al 2007) informó diferencia media: -4,84 (IC95% -8,34 a -1,34); $I^2=2\%$.

La evidencia obtenida a partir de estos 3 estudios, revela una baja fuerza de asociación entre el uso de nabiximols y la reducción del dolor neuropático cuando se lo compara con placebo.

3. La RS de Merlin et al (2016)²¹ incluyó un estudio (Abrams, 2007) para este punto final que comparó el cannabis fumado vs placebo. El dolor fue evaluado con

escala VAS y la función con el perfil de estado del ánimo (POMS). El grupo tratado con cannabis presentó una mejoría mayor en la escala VAS (34%) que el grupo placebo (17%), $p=0,03$. No hubo diferencias en la función. La principal limitación de esta RS es que sólo incluyeron 1 estudio con pequeño tamaño muestral para evaluar la eficacia del cannabis fumado en el tratamiento del dolor neuropático.

4. La RS de Petzke F et al (2016)²² incluyó 9 estudios (Langford et al, 2013; Rog et al, 2005; Berman et al, 2004; NCT00710424; Selvarajah et al, 2010; Lynch et al, 2014; Ellis et al, 2009; Nurmikko et al, 2007 y Serpell et al, 2014) que evaluaron reducción del dolor $\geq 30\%$. Informaron $DAR=0,10$ (IC95% 0,03 a 0,16) $p=0,004$, $I^2=38\%$. Observaron que 262/695 (37,7%) en el grupo cannabinoide y 198/651 (30,4%) pacientes en el grupo placebo, presentaron una reducción $\geq 30\%$ en el dolor. El NNT para lograr beneficio fue 14 (8 a 45).

Además, incluyó 6 estudios (Langford et al, 2015; Rog et al, 2005; Berman et al, 2004; Selvarajah et al, 2010; Lynch et al, 2014 y Nurmikko et al, 2007) que evaluaron reducción del dolor $\geq 50\%$ e informaron $DAR=0,05$ (IC95% 0,00 a 0,11) $p=0,07$; $I^2=44\%$.

Los cannabinoides son ligeramente superiores al placebo para el tratamiento del dolor en términos de eficacia. El tratamiento con cannabinoides, en un plazo corto e intermedio, en pacientes seleccionados con dolor neuropático, puede ser considerado como medida terapéutica luego de la falla en los tratamientos habituales.

5. La RS de Tsang et al (2016)²³, incluyó 4 estudios (Frank et al, 2008; Turcotte et al, 2012; Toth et al, 2012 y Bestard et al, 2011) que evaluaron dolor neuropático.

-Frank B et al (2008): compararon nabilona y dihidrocodeína.

La puntuación media en la escala VAS disminuyó en mayor medida en el grupo que recibió nabilona en primer lugar y luego dihidrocodeína, lo que corresponde a un efecto global del tratamiento de 5,6 mm (IC95% 0,8 a 10,3, $p=0,023$). La media global de la escala VAS fue 59,93mm +/-24,42mm para nabilona y 58,58mm +/-24,08 mm para dihidrocodeína.

Ningún tratamiento redujo el dolor en forma clínicamente significativa (es decir, una disminución >10 mm en la escala VAS) en la mitad de la población estudiada.

-Turcotte D et al (2015): evaluaron nabilona en el tratamiento del dolor neuropático secundario a EM. Las puntuaciones medias basales de VAS fueron 79 y 74,33 mm para los grupos nabilona y placebo, respectivamente. No se informaron las puntuaciones finales de VAS.

-Toth et al (2012): compararon nabilona contra placebo. El dolor, medido por escala NRS, se redujo significativamente en el grupo nabilona frente al grupo placebo (3,5 vs 5,4), y las diferencias medias en las puntuaciones de NRS fueron de 3,0 y 1,1 en los grupos nabilona y placebo, respectivamente ($p < 0,01$).

-Bestard J et al (2011): compararon nabilona y gabapentin. La puntuación basal en escala VAS fue 45,8, 50,2, 53,1, 49,9 y 29,6 mm para la monoterapia con nabilona, la monoterapia con gabapentin, la terapia adyuvante con nabilona, la terapia adyuvante con gabapentin y los grupos control, respectivamente. Los pacientes que recibieron nabilona tuvieron una disminución media en puntaje de escala VAS de 17,8 y 20 mm con monoterapia y terapia adyuvante, respectivamente. Los pacientes que recibieron gabapentin tuvieron una disminución media en la puntuación escala VAS de 16,4 y 16,9 mm con monoterapia y terapia adyuvante, respectivamente. El grupo control no tuvo reducción del dolor a los 6 meses. Las principales limitaciones de este estudio son la falta de aleatorización y cegamiento.

Ningún tratamiento redujo el dolor en forma clínicamente significativa (reducción mayor a 10 mm en la escala VAS).

6. La RS de Desphande et al (2015)²⁴ incluyó 5 estudios (Wilsey et al, 2013; Ware et al, 2010; Wilsey et al, 2008; Abrams et al, 2007 y Ellis et al, 2009) que evaluaron THC en distintas dosis, no especificándose en cada estudio la dosis administrada.

-Wilsey et al (2013): utilizaron cannabis vaporizado. Informaron una reducción del 30% en la intensidad del dolor, 10 de 38 (26%) pacientes del grupo placebo; 21 de 37 (57%) pacientes con baja dosis de THC (THC 0-1,29%); 22 de 36 (61%) con dosis media (THC 3,53%).

Para el placebo vs THC dosis bajas, el NNT fue 3,2 ($p = 0,0069$); para el placebo vs THC dosis media, el NNT fue de 2,9 ($p = 0,0023$).

-Ware et al (2010): informaron una diferencia de 0,7 (IC95% 0,02 a 1,4) en el promedio diario de VAS entre el placebo (puntuación 6,1) y el grupo THC (25 mg) 9,4% (puntuación 5,4). Los cigarrillos con baja potencia de THC (2,5-6%) se asociaron con modestas reducciones en el promedio de los puntajes diarios de dolor de 5,9 y 6 respectivamente.

-Wilsey et al (2008): informaron una mejoría estadísticamente significativa para el grupo cannabis en la reducción del dolor con el tiempo: 0,0035 reducción en VAS por minuto, observándose un efecto techo antinociceptivo idéntico entre las concentraciones altas de delta-9-THC (7%) y bajas (3,5%).

-Abrams et al (2007): compararon THC fumado (THC 3,56%) vs placebo. En el grupo intervención, 13 de 25 pacientes tuvieron una reducción $>30\%$ en el dolor desde el

basal hacia el final del tratamiento, comparado con 6 de 25 participantes del grupo control.

-Ellis et al (2009): la intervención evaluada fue THC (1 a 8%) fumado. La mediana de la intensidad de dolor fue 3,3 $p=0,016$; tamaño del efecto 0,6.

La proporción de pacientes con reducción del dolor $\geq 30\%$ fue mayor en el grupo cannabis que en el grupo placebo, 0,46% (IC95% 0,28 a 0,65) vs 0,18 (IC95% 0,03 a 0,32). La mediana de cambio de la escala VAS para el dolor fue -17 (-58 a 52) para el cannabis comparado con -4 (-56 a 28) para el placebo.

En esta revisión sistemática se encontró que el uso del THC en el manejo del dolor crónico no asociado a cáncer, principalmente de origen neuropático, se asoció con reducción del dolor.

Si bien los estudios han informado una reducción estadísticamente significativa del dolor, un resultado más relevante a evaluar sería la significación clínica de este resultado. Los autores consideran una disminución de 2 puntos en la puntuación numérica de 0 a 10 o una mejoría del 30% en la intensidad del dolor como significativas, dado que se asocian con una mejoría de la impresión global de cambio por parte del paciente. En sólo 3 de los 6 estudios evaluados se informaron hallazgos positivos al respecto.

7. El MA de Andreae et al. (2015)¹⁷, incluyó 5 ECCAs (Abrams et al, 2007; Ellis et al, 2009; Ware et al, 2010; Wilsey et al, 2008 y Wilsey et al, 2013) con un total de 178 participantes. Los estudios incluidos compararon cannabis sativa inhalado vs placebo. Informaron reducción $\geq 30\%$ del dolor OR=3,2 (IC95% 1,59 a 7,24) NNT=5,5 (IC95% 3,3 a 13,7). El equivalente bayesiano de I^2 fue 0. La administración de cannabis inhalado resulta en una reducción del dolor neuropático crónico a corto plazo en 1 de cada 5-6 pacientes tratados.

Se infiere que este efecto se aplica por igual a las neuropatías dolorosas crónicas de diferentes etiologías. Los efectos son notablemente homogéneos entre los estudios.

8. La RS y MA de Whiting et al (2015)²⁵ incluyó 28 estudios (N=2454) que evaluaron dolor crónico. Compararon nabiximols (11 estudios), THC fumado (4 estudios), nabilona (4 estudios), THC spray (1 estudio), dronabinol (2 estudios), cannabis vaporizado (1 estudio), ácido ajulémico (CT3) en cápsula (1 estudio) y THC oral (1 estudio) contra placebo. Además, incluyeron 1 estudio que comparó nabilona/gabapentin vs gabapentin/placebo y otro que comparó nabilona vs amitriptilina.

El número de pacientes que reportaron al menos una reducción del 30% en el dolor comparado con placebo, fue evaluado en 8 estudios incluidos en un MA. El resultado global (overall effect) del MA fue: OR=1,41 (IC95% 0,99 a 2); $I^2=47\%$.

De los estudios incluidos en el MA, 1 (Abrams et al, 2007) comparó THC fumado vs placebo: OR=3,43 IC95% (1,03 a 11,48) y 7 compararon nabiximols vs placebo: OR=1,32 (IC95% 0,94 a 1,86) $I^2=44,5\%$.

Los restantes 7 estudios (GW pharmaceuticals, 2005; Johnson et al, 2010; Langford et al, 2013; Nurmikko et al, 2007; Portenoy et al, 2012; Selvarajah et al, 2010; Serpelle et al, 2014), evaluaron nabiximols e informaron: OR= 1,32 (IC95% 0,99 a 2) $I^2=44,5\%$.

El nabiximols también estuvo asociado con una mayor reducción promedio en la escala numérica de dolor (NRS), diferencia ponderada de medias (DPM)= -0,46 (IC95% -0,80 a -0,11); en la escala de dolor neuropático (DPM= -0,17 IC95% -0,50 a 0,16); proporción de pacientes que refirieron mejoría en una escala de impresión global de cambio (OR=2,08 IC95% 1,21 a 3,59) comparado con placebo.

No hubo diferencias en las puntuaciones medias de calidad de vida según el índice de estado de salud EQ-5D (DPM= -0,01 IC95% -0,05 a 0,02) entre nabiximols y placebo.

En estos estudios se evaluó el dolor neuropático (OR= 1,38 IC95%: 0,93 a 2,03).

La mayoría de los estudios evaluados sugieren que los cannabinoides se asocian a mejoría en los síntomas pero estas asociaciones no alcanzan significación estadística en todos los estudios.

Basado en el GRADE hay pruebas de calidad moderada que sugieren que los cannabinoides (THC fumado y el nabiximols) podrían ser beneficiosos en el tratamiento del dolor crónico neuropático.

8. La RS de Zhornitzky et al (2012)²⁶ incluyó 3 estudios (Wade et al 2003; Notcutt et al 2004 y Berman et al 2004). Los estudios sólo aportan resultados cualitativos mostrando beneficios del grupo intervención comparado con placebo.

9. El MA de Phillips et al (2010)²⁷ incluyó 2 estudios (Ellis et al, 2009 y Abrams et al, 2007) con un total de 89 pacientes HIV+ con neuropatía sensorial distal, en el que evaluaron THC fumado vs placebo. Con respecto a los resultados combinados de ambos estudios informaron: eficacia de beneficio durante el tratamiento (mejoría VAS $\geq 30\%$): 31 de 61 eficacia placebo (mejoría VAS $\geq 30\%$): 15 de 61, RR= 2,38 (IC95% 1,38 a 4,10). NNT=3,38 (IC95% 2,19 a 7,50).

El cannabis fumado mostró ser beneficioso en el tratamiento del dolor asociado a neuropatía sensorial distal en pacientes HIV+.

10. El MA de Martin-Sánchez et al. (2009)²⁸ compararon cannabis sintético, con un mínimo de THC, administrado por cualquier vía, contra placebo. La magnitud del dolor fue medida por escala VAS. Para el análisis cuantitativo incluyeron 7 estudios

(Noyes et al, 1975 a y b; Staquet et al, 1978 a y b; Wade et al, 2003; Rog et al, 2005 y Wisell et al, 2006) e informaron: diferencia estandarizada de medias (DEM) = -0,61 (IC95% -0,84 a -0,37); $I^2=0\%$.

En términos de eficacia, los cannabinoides evaluados muestran una tendencia positiva y moderada a corto plazo hacia una reducción en la intensidad del dolor en pacientes crónicos.

Esclerosis múltiple (EM):

El efecto sobre el dolor en la EM fue evaluado en 7 RS y MA (Nugent et al, 2017; Butler et al, 2017; Tsang et al, 2016; Jawahar et al, 2013; Zhornitzky et al, 2012; Correa-Castillo et al, 2009 y Iskedjian et al, 2007).

1. La RS de Nugent et al (2017)¹⁸ incluyó 9 estudios (Collin et al, 2010; Corey-Bloom et al, 2012; Langford et al, 2013; Rog et al, 2005; Van Amerongen et al, 2017; Wade et al, 2003 y 2004; Zajicek et al, 2003 y 2012). La duración de los estudios fue variable, entre 3 días a 15 semanas.

El estudio de Zajicek et al (2012), incluyó 279 pacientes. Utilizaron cápsulas THC:CBD ≤ 25 mg/día, durante 12 semanas. Mostraron mejoría del dolor: 28% vs 18,7%; $p=0,028$.

Los restantes estudios solo informan resultados cualitativos.

Existe escasa evidencia para calificar los efectos de los cannabinoides en el dolor asociado a EM, debido a: pequeño tamaño muestral, hallazgos inconsistentes entre los estudios y falta de resultados a largo plazo.

2. La RS de Butler et al (2017)²⁰ incluyó 4 estudios (Langford et al, 2013; Rog et al, 2005; Rog et al, 2007; Svendsen et al, 2004; Turcotte et al, 2015).

-Langford et al (2013): informaron resultados cualitativos.

-Rog et al (2005): compararon nabiximols, dosis máxima 8 sprays por período de 3 horas y 48 sprays cada 24 horas vs placebo. Informaron:

Cambio en el dolor medido por escala NRS (0-10): diferencia media -1,25 (IC95% -2,11 a -0,39) a favor del tratamiento.

Cambio en la escala del dolor neuropático: diferencia media -6,58 (IC95% -12,97 a -0,19) a favor del tratamiento.

Cambio en la alteración del sueño (0-10): diferencia media -1,39 (IC95% -2,27 a -0,50) a favor del tratamiento.

-Svendsen et al (2004): compararon dronabinol VO, dosis máxima 5 mg 2 veces x día, vs placebo. Informaron:

Intensidad espontánea del dolor NRS (0-10): diferencia media (diferencia en el cambio desde la línea de base) -20,5% (IC95% -37,5 a -4,5) a favor del tratamiento.

Intensidad del dolor irradiado medido por escala NRS (0-10): diferencia media (diferencia en el cambio desde la línea de base) -0,6 (IC95% -1,3 a 0), sin diferencias.

Alivio del dolor NRS (0-10): diferencia media (diferencia en el cambio respecto al valor basal) 2,5 (IC95% 0,5 a 4,5) a favor del tratamiento.

-Turcotte et al (2015): compararon nabilona VO 0,5 mg a la hora de acostarse a 1 mg 2 veces en el día vs placebo. La intensidad del dolor medido por escala VAS (0-100) fue significativamente menor, ($p < 0,001$) a favor del tratamiento. Paciente Global Impression of Change (PGIC): el 100% del grupo tratamiento y el 43% del grupo control informaron mejorías ($p = < 0,05$).

La evidencia es insuficiente para estimar el efecto del dronabinol y la nabilona debido al pequeño tamaño muestral de los estudios y el moderado a alto riesgo de sesgo.

Con respecto al dronabinol, los autores informaron efectos mixtos para las medidas de dolor, mientras que para la nabilona los autores informaron que la intensidad del dolor y la impresión de la mejoría favorecieron al tratamiento, pero no hubo diferencias en el impacto del dolor.

Para el nabiximols, los dos estudios son inconsistentes en la búsqueda del efecto de tratamiento.

3. La RS de Tsang et al (2016)²³ incluyó 1 estudio (Wissel et al 2006) que comparó nabilona (dosis inicio 0,5 mg/día durante 1 semana, luego 1 mg/día durante 3 sem) con placebo. El dolor fue medido con la prueba de 11 puntos. La mediana de reducción en la prueba de 11 puntos fue 2 puntos con nabilona y 0 con placebo ($p = < 0,05$). Los autores concluyeron que una reducción cercana al 20% en la escala de Ashworth se consideraría clínicamente significativa.

4. La RS de Jawahar et al. (2013)²⁹ incluyó 3 estudios (Rog et al, 2005; Wade et al, 2004 y Svendsen et al, 2004) que evaluaron eficacia y seguridad de los cannabinoides. Los resultados de estos estudios fueron citados anteriormente en la RS de Butler et al. Según los datos extraídos de esta RS, el nabiximols demostró ser eficaz en la reducción del dolor en la EM.

El estudio de Wade et al (2004) no evidenció efecto del nabiximols sobre las puntuaciones de dolor, lo cual podría deberse a la inclusión de pacientes con dolor de etiología mixta (espasticidad y dolor no musculoesquelético). Al excluirse los participantes con espasticidad, Rog et al (2005) demostraron que el nabiximols es efectivo en la reducción del dolor.

5. La RS de Zhornitsky et al (2012)²⁶ incluyó 5 estudios (Brady et al, 2004; Wade et al, 2003; Notcutt et al 2004 y Berman et al, 2004) que evaluaron THC/CBD oromucoso. Sólo informaron resultados cualitativos.

6. La RS de Correa-Castillo et al (2009)³⁰ incluyó 7 ECCAs (Rog et al, 2005; Svendsen et al, 2005; Zajicek et al, 2003; Wade et al, 2004; Kalman et al, 2002; Loder et al, 2002 y Sakurai et al, 1999) con un total de 1041 participantes, de los cuales 859 estaban incluidos en el grupo de estudio con opiodes (61 con CBD y THC, 24 con dronabinol y 611 con THC) y el resto distribuidos de la siguiente forma: 14 con morfina, 138 con lofepramina, vitamina B12 + L-fenilalanina y 30 con lidocaína + mexiletina vs placebo.

Los estudios de Kalman et al (2002), Loder et al (2002) y Sakurai et al (1999) fueron excluidos de esta evaluación dado que no incluyeron a los cannabinoides como intervención.

-Rog et al (2005): administró CBM (mezcla THC:CBD, 1:1) spray oromucoso vs placebo. Informaron: RR 3,26 (IC95% 1,33 a 7,98) p= 0,005; NNT= 3,7.

-Svendsen et al (2005): compararon medicación activa (dronabinol vía oral, en dosis escalada hasta máximo de 10 mg/día) contra placebo, durante 3 semanas. La diferencia relativa en la reducción del dolor entre dronabinol y el placebo: -20,5 (IC95% -37,5 a -4,5); el NNT para alcanzar la reducción del 50% del dolor fue 3,5 (IC95% 1,9 a 24,8).

-Zajicek et al (2003): compararon marinol (Δ THC sintético) ó THC:CBD vs placebo. RR=3,19 (IC95% 1,02 a 9,92).

-Wade et al (2004): compararon Sativex[®] (spray oromucoso con mezcla de THC 2,7 mg:CBD 2,5 mg) vs placebo, durante 10 semanas. Informaron: VAS dolor (activo vs placebo) -11,44 vs -20,17 (IC95% -10,39 a 27,84); p=0,360.

En general, los estudios incluidos fueron de baja calidad metodológica.

Los cannabinoides demostraron ser superiores al placebo. En cuanto a la relevancia clínica, el impacto en la funcionalidad del paciente y en su calidad de vida relacionada con la salud, los cannabinoides demostraron ser beneficiosos.

Aunque los resultados de los estudios individuales informaron que son efectivos en el manejo del dolor, no son concluyentes.

7. En el MA de Iskedjian et al (2007)³¹ los cannabinoides estudiados fueron, CBD en asociación con THC, cannabidiol solo o dronabinol solo.

Las preparaciones de cannabis fueron más efectivas en reducir las escalas de dolor que el placebo con un tamaño del efecto de 0,8 puntos, p=0,029.

La diferencia con respecto al valor basal fue de 1,7 (Error Estándar (EE) 0,7; p=0,018) para el cannabidiol/THC (6 estudios, n=196), 1,5 (EE 0,7; p=0,044) para

el cannabidiol solo (5 estudios, n=41) 1,5 (EE 0,6; p=0,013) para dronabinol (3 estudios, n=91) y 1,6 (EE 0,4; p <0,001) para todos los cannabinoides (14 estudios, n=328). En el grupo placebo (10 estudios, n=250) se informó una reducción promedio en las escalas de dolor de 0,8 puntos, p=0,023.

El análisis post-hoc, removiendo 2 estudios en los cuales se utilizó medicación de rescate, redujo el tamaño del efecto a 0,6 puntos el cual resulta no significativo estadísticamente.

Dolor en cáncer:

Fue evaluado en las siguientes 4 RS y MA (Mucke et al, 2016; Tsang et al, 2016; Whiting et al, 2015 y Zhornitsky et al, 2012).

1. La RS y MA de Mucke et al (2016)³², incluyó 2 estudios. En 118 de 387 pacientes (30,5%) del grupo cannabinoides y en 34 de 150 (22,7%) del grupo placebo se obtuvo una reducción <30% del dolor, DAR 0,07; (IC95% - 0,01 a 0,16) p=0,07; I²=0.

2. La RS de Tsang et al (2016)²³ incluyó 1 estudio (Maida V et al, 2006) que Comparó nabilona (dosis inicio 0,5 mg o 1 mg/día durante 1 semana e incremento de dosis de 0,5-1 mg) vs tratamiento sin nabilona. El dolor fue medido con escala ESAS (Edmonton Symptom Assessment System questionnaire) y MSE (equivalente de sulfato de morfina). La media de la escala ESAS (ajustado por diferencias basales) para la nabilona fue 3 vs 5,5 para el grupo de no tratamiento (p<0,001). Total MSE: nabilona 3,7 vs no tratamiento 4,3 (p=<0,001).

Un hallazgo novedoso en este estudio fue que los pacientes tratados con nabilona requirieron significativamente menores dosis de opioides. Además, un número significativo de pacientes en el grupo de nabilona interrumpió el tratamiento con otros medicamentos adyuvantes, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los antidepresivos tricíclicos (ATC), la dexametasona y el ondansetrón. De manera similar, un número significativamente menor de pacientes requirió iniciar tratamiento con gabapentin, dexametasona y metoclopramida en el grupo tratado con nabilona.

3. La RS y MA de Whiting et al (2015)²⁵ incluyó 2 estudios que evaluaron dolor en cáncer e informaron OR=1,41 (IC95% 0,99 a 2).

Basado en el enfoque de GRADE, hay evidencia de calidad moderada que sugiere que los cannabinoides pueden ser beneficiosos para el tratamiento del dolor asociado al cáncer (THC fumado y nabiximols).

4. La RS de Zhornitsky et al (2012)²⁶ incluyó 1 estudio (Johnson et al, 2010) que informó resultados cualitativos. Refirieron que la combinación THC:CBD fue significativamente superior al placebo en la reducción del dolor medido por escala NRS, mientras que el THC solo no mostró una reducción significativa del dolor. Comparado con placebo el THC solo fue más eficaz en la reducción de la media del dolor total medido por BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form).

Artritis reumatoidea (AR):

Fue evaluado en 4 RS (Nugent et al, 2017; Butler et al, 2017; Fitzcharles et al, 2016 y Richards et al, 2012) que incluyeron un solo estudio (Blacke et al 2006), que comparó nabiximols antes de acostarse, 6 sprays/día vs placebo. Informaron:

Cambio en el dolor matutino en movimiento (escala de calificación 0-10 escalas): diferencia = -0,95 (IC95% -1,83 a -0,02) a favor del tratamiento.

Cambio en el dolor matutino en reposo (escala de clasificación 0-10): diferencia = -1,04 (IC -1,90 a -0,18) a favor del tratamiento.

Cambio en la calidad del sueño: diferencia = -1,17 (IC -2,20 a -0,14) a favor del tratamiento.

No informaron diferencias en SF-MPQ índice de dolor y SF-MPQ VAS.

No se encontraron diferencias significativas en la intensidad total del dolor o la intensidad de las mediciones de "dolor en el momento de la evaluación", entre los cannabinoides y el placebo.

Fibromialgia:

Fue evaluado en 4RS (Butler et al, 2017; Walitt et al, 2016; Tsang et al, 2016 y Fitzcharles et al, 2016).

1. La RS de Butler et al (2017)²⁰, incluyó el estudio de Skrarabek et al 2008. Incluyeron 40 pacientes. Compararon nabilona VO, titulada 0,5 mg a la hora de acostarse a 1 mg 2 veces al día vs placebo. Informaron:

Dolor medido por escala VAS (0 a 10 cm): diferencia media (diferencia en el cambio desde la línea de base) -1,43, p <0,05 a favor de la nabilona.

Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ): diferencia media (diferencia en el cambio desde la línea de base) -10,76, p <0,01 a favor de la nabilona.

FIQ escala de ansiedad: diferencia media (diferencia en el cambio desde la línea de base) -2,20; p <0,01 a favor de la nabilona.

La evidencia es insuficiente para sacar una conclusión, debido al pequeño tamaño de la muestra y al riesgo moderado a alto de sesgo. Los autores del estudio reportan resultados a favor de la nabilona.

2. La RS de Walitt et al (2016)³⁶, Tsang et al (2016)²³ y Fitzcharles et al (2016)³³: incluyeron 2 estudios (Skrarabek et al 2008 y Ware et al 2010): Los resultados del estudio de Skrarabek se informaron en la RS de Butler et al.

3. El estudio de Ware et al (2010) informó que no hubo diferencias en la intensidad media del dolor. No informaron el alivio del dolor $\geq 50\%$.

Dolor crónico no asociado a cáncer:

Fue evaluado en 2 RS (Tsang et al, 2016 y Fitzcharles et al, 2016).

1. La RS de Tsang et al (2016)²³ incluyó 2 estudios.

-Pinsger et al (2006): compararon nabilona (dosis 0,25 a 1 mg/día) con placebo. El dolor fue medido con escala VAS. La media de reducción de escala VAS fue 0,6 con nabilona y 0 con placebo ($p=0.006$).

-Berlach et al (2006): revisión retrospectiva de cartas de 20 pacientes. Utilizaron nabilona como terapia adyuvante (dosis inicio 1 mg/día, se incrementó a 1 mg 2 veces/día según tolerancia). El dolor se midió con escala NRS. No hubo cambios significativos en la escala NRS con respecto al basal.

No se encontraron diferencias significativas entre el grupo nabilona y el placebo.

2. La RS de Fitzcharles et al (2016)³³ incluyó el estudio de Pinsger et al (2006) que fue comentado en la RS de Tsang et al.

Resultados de los estudios en función de la intervención evaluada (tipo de cannabinoide)

1. La RS de Butler et al (2017)²⁰ incluyó 2 estudios con comparadores activos.

-Frank et al (2008): incluyó adultos con dolor neuropático y medida del dolor por escala VAS >40 mm/100 mm en tratamiento con analgésicos, excepto dihidrocodeína. Compararon nabilona 2,5 mg vs dihidrocodeína 30 mg. Informaron: cambio en escala VAS (0-100): grupo tratamiento 6 mm.

Del total de los pacientes con respuesta clínicamente significativa (>10 mm mejoría en escala VAS), 3 fueron del grupo nabilona y 12 del grupo dihidrocodeína. En cuanto a la ansiedad, depresión y el número de horas de sueño, no se encontraron diferencias.

-Ware et al (2010): incluyeron pacientes adultos con fibromialgia e insomnio en los últimos 6 meses. Compararon nabilona VO 0,5 mg la 1^{er} semana y 1 mg durante la

2^{da} semana vs amitriptilina VO 10 mg la 1^{er} semana y 20 mg durante la 2^{da} semana.

Informaron:

Índice de severidad del insomnio (ISI): diferencia ajustada por periodo de efecto = -3,25 (IC95% -5,26 a -1,24) a favor de la nabilona.

No informaron diferencias en Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, cuestionario M^cGill para dolor, Global Patient Satisfaction y FIQ.

2. La RS de Tateo (2017)⁷ incluyó pacientes con dolor asociado a cáncer.

Evaluaron:

- THC vs placebo:

Incluyeron 4 estudios (Noyes et al, Brunk et al, Baram et al y Canter (1975a) en los cuales utilizaron THC 5, 10, 15 y 20 mg VO una vez al día.

Todas las dosis de THC demostraron efecto analgésico comparado contra el placebo. Los resultados revelaron una tendencia significativa hacia el aumento del alivio del dolor con dosis crecientes de THC (valor de $p < 0,001$). Se informó un mayor alivio del dolor cuando se administraron dosis altas de THC (15 y 20 mg, $p < 0,025$, Noyes et al).

- THC versus codeína versus placebo:

Incluyeron 4 estudios (Noyes, Brunk, Avery y Canter (1975b)), que evaluaron los efectos analgésicos del THC oral (10-20 mg) administrado una vez al día, en comparación con la codeína oral (60-120 mg) y un placebo.

Todas las dosis de THC y codeína tuvieron efecto analgésico en comparación con el placebo. El THC 10 mg y la codeína 60 mg proporcionaron resultados comparables en la reducción y alivio del dolor. El THC 20 mg y la codeína 120 mg también produjeron resultados paralelos. Tanto el THC 20 mg como la codeína 120 mg produjeron una analgesia significativa en comparación con el placebo ($p < 0,05$, Noyes et al., 1975b).

- BPP (benzopiranooperidina) versus codeína versus placebo:

Incluyeron 4 estudios (Jochimsen, Lawton, Ver Steegy Noyes (1978)) que compararon BPP 2-4 mg, codeína 60-120 mg y placebo. Informan resultados cualitativos.

- NIB (análogo nitrogenado sintético oral de THC) versus codeína versus placebo:

Incluyeron 3 estudios (Staquet, Gantt y Machin (1978)), que evaluaron los efectos analgésicos de NIB 4 mg, codeína 50 mg y placebo.

Se encontraron diferencias significativas en la intensidad del dolor entre el placebo y la codeína, y entre el placebo y NIB ($p < 0,05$); lo que indica que ambos fueron superiores al placebo. No se encontraron diferencias significativas entre el NIB y la codeína (Staquet et al, 1978).

- NIB versus secobarbital versus placebo:

Incluyeron 1 estudio (Staquet et al. -1978-), que comparó NIB 4 mg, secobarbital 50 mg y placebo.

El NIB fue el único tratamiento que logró analgesia significativa en comparación con el placebo ($p < 0,01$). No hubo diferencias entre el placebo y el secobarbital.

- Nabiximols versus placebo: incluyeron 2 estudios.

-Portenoy et al (2012): en este estudio, los pacientes fueron asignados al azar en tres grupos: grupo de tratamiento de dosis baja recibieron 1-4 pulverizaciones/día; grupo de dosis media recibió 6-10 aerosoles/día; y en el grupo de dosis alta recibieron 11 a 16 pulverizaciones/día. Cada pulverización del tratamiento activo contenía una dosis fija de THC 2,7 mg y CBD 2,5 mg.

No informaron diferencia estadísticamente significativa entre el nabiximols y el placebo ($p = 0,59$).

En el análisis sobre el dolor diario promedio desde la línea de base hasta la conclusión del estudio, se encontró que los pacientes que recibieron nabiximols informaron una analgesia significativamente mayor que los pacientes del grupo placebo ($p = 0,035$). Este efecto se observó específicamente en el grupo de dosis baja ($p = 0,008$) y en el grupo de dosis media ($p = 0,039$).

La interrupción del sueño mejoró ($p = 0,012$) en los pacientes que recibieron bajas dosis, experimentando una mejoría significativa en el sueño ($p = 0,003$).

-Lynch et al (2014): evaluaron los efectos analgésicos del nabiximols en pacientes con dolor neuropático secundario a la quimioterapia. Sólo informan resultados cualitativos.

- Nabiximols versus THC versus placebo: incluyeron 1 estudio.

-Johnson et al (2010): evaluaron el efecto analgésico del nabiximols, comparado con THC VO o placebo. El número de pulverizaciones utilizadas por día para el grupo de nabiximols fue de 8,75; en el grupo THC 8,34 y en el grupo placebo 9,61.

Informaron reducción significativa del dolor en el grupo tratado con nabiximols ($p = 0,014$) pero no demostraron reducción significativa en el grupo tratado con THC solo ($p = 0,245$).

3. La RS de Boychuk et al. (2015)³⁷ incluyó 5 estudios (Abrams et al, 2007; Ellis et al, 2008; Ware et al, 2010; Wilsey et al, 2013 a) y Wilsey et al, 2013 b) que utilizaron cannabinoides de la planta, 2 estudios (Berman et al, 2004 y Selvarajah et al, 2010) que utilizaron extractos de cannabinoides y 1 estudio (Karst et al, 2003) que utilizó cannabinoides sintéticos. Todos los estudios incluidos informan resultados cualitativos.

Esta RS sugiere que los cannabinoides podrían ser efectivos en el tratamiento del dolor neuropático crónico refractario a otros tratamientos.

4. La RS de Lynch et al (2015)³⁸ evaluó:

* Nabilona: incluyeron 4 estudios (Pini et al, 2012; Toth et al, 2012; Ware et al, 2010 y Turcotte et al, 2014). Los estudios de Pini et al, Ware et al y Turcotte et al informaron resultados cualitativos.

El estudio de Toth et al (2012) incluyó pacientes con neuropatía diabética. La nabilona fue superior al placebo en la mejoría del dolor, 11 de 13 pacientes presentaron una reducción $\geq 30\%$ con la nabilona en comparación con 5 de 13 del grupo placebo.

* Spray oromucosode cannabis: incluyeron 3 estudios (Serpell et al, 2014; Langford et al, 2013 y Lynch et al, 2014).

El estudio de Langford et al informó resultados cualitativos.

El estudio de Serpell et al (2014) incluyó pacientes con dolor debido a neuropatía periférica con alodinia. En 34 pacientes del grupo activo se informó una reducción del dolor $\geq 30\%$ en comparación con 19 pacientes del grupo placebo. También informaron una mejoría estadísticamente significativa en el sueño y SGIC.

En el estudio de Lynch et al (2014), incluyeron pacientes con dolor neuropático inducido por quimioterapia. No encontraron diferencias significativas cuando se comparó el spray de cannabis oromucoso con el placebo. Del análisis de respondedores, 5 pacientes notificaron una reducción ≥ 2 puntos en el dolor (NNT=5).

* Extracto de cannabis oral: se incluyó 1 estudio (Zajicek et al, 2012) que informó resultados cualitativos.

* Cannabis fumado: incluyeron 1 estudio (Corey-Bloom et al, 2012) que informó una reducción promedio del dolor de 5,28 de 100 puntos más que el placebo, $p=0,008$.

* Cannabis vaporizado: incluyeron 1 estudio (Wilsey et al, 2013) que informó resultados cualitativos.

Los estudios incluidos en esta RS fueron en su mayoría de corta duración, con pequeños tamaños muestrales. El tamaño del efecto informado en la mayoría de estos estudios fue moderado.

Los cannabinoides actualmente disponibles sólo parecen reducir el dolor en un grado moderado, similar al efecto que puede obtenerse con otros medicamentos actualmente disponibles para el tratamiento del dolor crónico.

5. La RS de Koppel et al (2014)³⁹ evaluó alivio del dolor central y espasmos dolorosos en la EM. Evaluaron:

* Nabiximols: incluyeron 1 estudio (Rog et al, 2005) que informó una reducción de la media en la intensidad del dolor de -2,7 (IC95% -3,4 a -2) en el grupo nabiximols vs -1,4 (IC95% -2 a -0,8) en el grupo placebo.

* Extracto de cannabis oral y THC: incluyeron 3 estudios (Zajicek et al, 2003; Zajicek et al, 2012 y Wade et al, 2004). En el estudio de Zajicek et al (2003) informaron reducción del dolor y de la espasticidad percibida por los pacientes (50% de los participantes que recibieron THC, 46% que recibió THC/CBD y 30% que recibió placebo) $p=0,02$ para THC y $p=0,03$ para THC/CBD. El estudio de Zajicek et al (2012) informó resultados cualitativos. En el estudio de Ware et al (2004) no informaron diferencias estadísticamente significativas en las calificaciones de dolor y en los espasmos. Dolor: 8,73 (IC95% -10,39 a 27,84).

6. En la RS de Lynch et al (2011)⁴⁰ se incluyeron estudios que incorporaron pacientes con diagnóstico de fibromialgia, AR, dolor neuropático crónico, dolor neuropático asociado a HIV y dolor crónico mixto. Evaluaron:

* Cannabis fumado: incluyeron 4 estudios que incorporaron pacientes con dolor neuropático, en 2 de estos, se incluyeron pacientes con neuropatía asociada a HIV. Compararon cannabis fumado contra placebo. La duración promedio del tratamiento fue de 8,5 días.

-Ware et al (2010): informaron una reducción significativa en el dolor diario con el THC 9,4%; así como también mejoría en el sueño.

-Abrams et al (2007): informaron una mediana de reducción del dolor fue del 34% para THC y 17% para placebo. NNT=3,6.

-Ellis et al (2009): informaron un NNT=3,5 para una reducción del dolor >30%. Tamaño del efecto: 0,60.

-Wilsey et al (2008): informaron que el cannabis redujo de forma estadísticamente significativa el dolor, $p=0,016$.

* Medicina basada en extractos de Cannabis oromucoso (CBM): examinaron 5 estudios que incluyeron pacientes con dolor neuropático, 1 con dolor neuropático crónico y 1 con AR.

-Rog et al (2005): compararon THC/CBD vs placebo. Informaron una reducción del dolor y trastornos del sueño significativas con CBM: 3,85 para el CBM vs 4,96 para el placebo; con un NNT=3,7.

-Blake et al (2006): informaron una mejoría significativa en el dolor en movimiento, con una diferencia de medias (DM): 0,95; $p=0,04$. Para el dolor en reposo informaron una DM= 1,04; $p= 0,01$.

-Berman et al (2004): incluyeron pacientes con dolor neuropático asociado a avulsión del plexo braquial, realizando la medición del punto final primario durante los últimos 7 días de tratamiento. Demostraron una reducción significativa en el dolor y los trastornos del sueño pero no en la reducción completa de 2 puntos.

-Wade et al (2004): incluyeron pacientes con EM, que al menos presentaran dolor o espasticidad; los resultados fueron medidos a través de la escala de VAS.

La media de la reducción del dolor (y su DE) fue 74,36 (11,1) a 48,89 (22,0) con CBM y de 74,31 (12,5) a 54,79 (26,3) con placebo.

-Wade et al (2003): incluyeron pacientes con EM, trauma de médula espinal, lesión del plexo braquial y amputación con dolor de miembro fantasma. Estimaron la magnitud del dolor mediante la utilización de la escala de VAS. Informaron una diferencia de medias CBM vs placebo: 10,3 para CBD y 10,1 para THC, $p=0,05$.

-Nurmikko (2007): compararon Sativex[®] vs placebo utilizando una escala de calificación numérica 0 a 10. En el grupo Sativex[®] se informó que para una reducción del dolor del 50% presentó un NNT=8,5 y para una reducción del dolor del 30% un NNT=8,6 cuando se lo comparó contra placebo.

* Nabilona: incluyeron 4 estudios.

-Frank et al (2008): incluyeron pacientes con dolor neuropático crónico. Compararon nabilona (2 mg) vs dihidrocodeína (240 mg), con seguimiento de 2 a 4 semanas. Ambas sustancias mostraron reducción de 10 mm en una escala VAS de 0-100 mm.

-Skrabek et al (2008): incluyeron pacientes con fibromialgia. Compararon nabilona (0,5 a 1 mg) vs placebo. Se observó una disminución significativa del dolor, medido por escala VAS 10 mm, -2,04; $p<0,02$.

-Wissel et al (2006): compararon nabilona (1 mg) vs placebo. El punto final evaluado fue dolor relacionado con la espasticidad en la EM. La nabilona mostró una reducción significativa del dolor $p<0,05$; mientras que la espasticidad y la función motora no se modificaron.

-Pinsger et al (2006): compararon nabilona (0,25 a 1 mg/día) vs placebo. Para la evaluación del dolor se utilizó la escala VAS. Informaron una reducción significativa de la intensidad del dolor espinal: 0,6; $p=0,006$ con la nabilona vs placebo.

* Dronabinol: incluyeron 2 estudios.

-Svendsen et al (2004): incluyeron pacientes con dolor neuropático central en EM. Compararon dronabinol oral (10 mg/día) vs placebo. Informaron una modesta reducción de 1 punto en una escala del 0 al 10 para el dolor. El NNT para el 50% del alivio fue de 3,45 (IC95% 1,9 a 24,8).

-Narang et al (2008): incluyeron pacientes con dolor crónico. Todos los pacientes se encontraban en tratamiento con opiodes. Compararon dronabinol (10 o 20 mg) vs placebo. El dolor fue medido con escala NRS. El dronabinol en ambas dosis redujo significativamente el dolor comparado con placebo.

* CT-3-acidoajulémico: incluyeron 1 estudio.

-Karst et al (2003): incluyeron pacientes con dolor neuropático e hiperalgesia o alodinia. Compararon ácido ajulémico (1',1'dimethylheptyl-delta-tetrahydrocannabinol-11-oic acid (CT-3)) vs placebo. El dolor fue medido con escala VAS. Informaron una diferencia de media: -11,54 vs 9,86; $p=0,02$ a las tres horas de la ingesta.

Los cannabinoides son modestamente efectivos en el tratamiento del dolor crónico. Podrían ser considerados como una opción terapéutica en el tratamiento del dolor crónico no asociado al cáncer, predominantemente neuropático.

Eventos adversos (EA):

La RS de Nugent et al. (2017)¹⁸ informa que el cannabis puede estar asociado con alto riesgo de EA a corto plazo. La mayoría de los EA reportados fueron leves, como mareos y aturdimiento, mientras que otros fueron graves, como intentos de suicidio, paranoia y agitación. Un estudio observacional prospectivo (Ware et al, 2015) no detectó diferencias en EA graves entre un grupo de cannabis (12,5% ± 1,5% de THC2,5 g/d) y grupo control (tasa de incidencia ajustada para el evento: 1,08 IC95% 0,57 a 2,04).

Con respecto a los efectos a largo plazo, la RS de Moore et al (2007) y 8 estudios (Kuepper et al, 2011; Dominguez et al, 2010; Rössler et al, 2012; Kaufmann et al, 2010; Englund et al, 2013; Di Forti et al, 2009; van Nierop et al, 2013 y Mason et al, 2009) encontraron asociación entre el consumo de THC y el desarrollo de síntomas psicóticos. La asociación se observó tanto en poblaciones en riesgo de trastornos del espectro psicótico como en poblaciones de riesgo medio.

La RS de Gibbs et al (2015) que incluyó 6 estudios longitudinales, proporcionó baja evidencia entre el uso de cannabis y la exacerbación de los síntomas maníacos en pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar. Asimismo, encontraron alta incidencia de aparición de nuevos síntomas maníacos en población sin diagnóstico de trastorno bipolar (OR_t: 2,97 IC 1,80 a 4,90).

Las RS de Schreiner et al (2012) y Ganzer et al (2016) incluyeron estudios en población general que proporcionaron pruebas de fuerza moderada con respecto a la asociación entre el consumo activo y prolongado de cannabis y los efectos negativos sobre diversos dominios de la función cognitiva. Un MA de 4 estudios epidemiológicos encontró un aumento significativo en las probabilidades de muerte por suicidio (OR: 2,56 IC95% 1,25 a 5,27) con cualquier consumo de cannabis.

Los EA más frecuentemente informados en las RS de Butler et al (2017)²⁰, Tateo et al (2017)⁷ y Tsang et al (2016)²³ fueron: cansancio, somnolencia, embotamiento, visión borrosa, mareos y sequedad de boca. Tateo et al (2017)⁷ informó reducción del apetito en los pacientes tratados con nabiximols y THC.

En la RS de Walitt et al (2016)³⁶ se informaron como EA más frecuentes en el grupo nabilona: somnolencia (47%), sequedad de boca (33%), vértigo (27%), ataxia (10%), confusión (13%) y disminución de la concentración (13%).

La RS de Fitzcharles et al (2016)³³ informó los siguientes EA para nabilona y placebo, respectivamente: fatiga 30% vs 13%, boca seca 20% vs 3% y vértigo 33% vs 10%.

Siete (7) pacientes abandonaron el estudio. Informaron un (1) EA grave (caída con fractura debida a mareos) asociado con nabilona. Los EA más frecuentes en el grupo THC/CBD vs placebo fueron: mareos (26% vs 4%), embotamiento (10% vs 4%) y sequedad de boca (13% vs 0%), respectivamente.

Los EA más frecuentes en el grupo de pacientes que recibieron THC informados en la RS de Desphande et al (2015)²⁴ fueron: cefalea, sedación, disforia y reducción de la concentración. Los efectos se incrementaron al aumentar la dosis de THC. No se informaron eventos serios.

Según la RS de Richards et al (2012)³⁵, los participantes que recibieron cannabis fueron significativamente más propensos a sufrir un EA. Informaron RR 1,82; (IC95%: 1,10 a 3,00); lo que corresponde a un NNH de 3 (IC95% 3 a 13).

El MA de Martin-Sánchez et al (2009)²⁸ informó:

Euforia (4 estudios): OR= 4,11 (IC95% 1,33 a 12,72); $I^2=0\%$. NNH=8, (IC95% 5 a 19). Alteraciones de la percepción (9 estudios): OR= 4,51 (IC95% 3,05 a 6,66); $I^2=2,8\%$. NNH=7. Funciones motoras (8 estudios): OR= 3,93 (IC95% 2,83 a 5,47); $I^2=0\%$. NNH=5,8. Funciones cognitivas (5 estudios): OR= 4,46 (IC95% 2,37 a 8,37); $I^2=0\%$. NNH=8.

Con respecto a la disforia, no informaron diferencias significativas.

Los EA gastrointestinales se encontraron incrementados, pero la síntesis estadística no fue realizada debido a la heterogeneidad entre los estudios.

En el MA de Iskedjian et al (2007)³¹ el mareo fue el EA más frecuentemente reportado en el grupo cannabinoides (32,5% +/-16,4) y placebo (10,1% +/-3,8). Los retiros por EA fueron similares entre los cannabinoides (5,5%, 14 de 255) y el placebo (5,1%, 13 de 253).

Estudios no incluidos en la tabla de evidencia

En el informe de The National Academies of Sciences, Engineering, Medicine⁴² se evaluaron 5 RS (Whiting et al, 2015; Snedecor et al, 2013; Fitzcharles et al, 2016; Richards et al, 2012 y Andreae et al, 2015) y 2 estudios (Wallace et al, 2015 y Wilsey et al, 2016), concluyendo que existe evidencia sustancial de que el cannabis es un tratamiento efectivo para el dolor crónico en adultos.

En la búsqueda realizada en PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews)⁴³ se encontraron 24 registros de revisiones sistemáticas. Sólo 2 se encuentran completas: una de ellas (Andreae et al, 2015) se incluyó en la tabla de evidencia, y de la otra (Kansagara et al, 2016) no se obtuvieron los resultados.

De la búsqueda realizada en Clinical trials.gov⁴⁴ se encontraron 74 ensayos clínicos sobre cannabinoides y dolor, de los cuales 14 son estudios de fase 3 completada. De éstos, 13 han sido incorporados en las revisiones sistemáticas incluidas en la tabla de evidencia. El estudio no incluido se describe a continuación.

Titulo	Sponsor	Intervención/ Patología	Identificación	Población	Resultados
A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group Study of Sativex in the Treatment of Subjects With Pain Due to Diabetic Neuropathyc.	GW Pharmaceuticals Ltd.	Sativex® (THC 27 mg/ml:CBD 25 mg/ml) Neuropatía diabética.	NCT00710424	N=297 adultos con diagnóstico de DBT tipo 1 o 2.	El cambio de la línea de base en el dolor de la neuropatía diabética media 0-10 escala de puntuación numérica puntaje al final del tratamiento (Promedio del último tratamiento de 7 días): Sativex®: (N=146) -1,67 (2,13). Placebo (N=148) -1.55 (2,09). Número de respondedores al nivel de mejora del 30% al final del tratamiento: todos los grupos OR 0,85 IC95% 0,53 a 1,37. Cambio desde la línea de base en la puntuación media de la escala de dolor neuropático al final del tratamiento: Sativex® (N=135) - 13,70 (19,91). Placebo (N=140) - 14,16 (17,42). Diferencia media estimada: 0,37 IC95% -3,87 a 4,61. EA serios: Sativex®14/149 (9,4%) vs placebo 12/148 (8,11%).

En la base de datos de registro de estudios en farmacología clínica de la ANMAT⁴⁵ se encuentra registrado un estudio de Fase 2, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos. Evalúa Sativex® para el alivio del dolor en pacientes con cáncer avanzado que experimentan analgesia inadecuada durante el tratamiento crónico optimizado con opioides.

DISCUSIÓN

El dolor es una experiencia sensorial desagradable que presenta alta prevalencia, siendo el dolor crónico una de las afecciones más incapacitantes.

Entre los tratamientos se encuentran los AINES, opiodes, corticoides y antidepresivos. Los cannabinoides se han posicionado en los últimos años como una opción terapéutica a considerar en los pacientes con dolor.

Con respecto al dolor agudo, se encontró que la eficacia analgésica de los cannabinoides era equivalente a la proporcionada por el placebo. En un estudio, el uso de un cannabinoide (nabilona) se asoció con puntuaciones de dolor significativamente peores en comparación con otros grupos. En un solo estudio (Jain AK, 1981), la eficacia analgésica de un fármaco cannabinoide (levonantradol), se encontró superior al de placebo. Los resultados de la revisión sistemática de Stevens et al (2017) de siete estudios, no demostró un beneficio general del uso de cannabinoides en el manejo del dolor agudo¹⁴.

En estudios experimentales se halló que el dolor crónico genera modificaciones en el sistema endocannabinoide, incluyendo: la regulación positiva de los receptores, cambios en la función de los receptores, síntesis y/o liberación modificada de los cannabinoides y la interacción sinérgica con otros mediadores que intervienen en la fisiopatología del dolor crónico. Estas modificaciones permitirían explicar los potenciales beneficios que produciría el tratamiento con cannabinoides.

El dolor crónico es un motivo frecuente de consulta en la práctica clínica y se ha informado como un motivo de uso de cannabis. Según datos extraídos de un informe de la revista Pain, en 2014, las estimaciones de prevalencia de consumo de cannabinoides entre las clínicas de tratamiento de dolor crónico oscilaban entre el 12 y el 15%.

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis evaluados concluyen que los cannabinoides mejoran el dolor neuropático en comparación con el placebo. La mayor parte de los estudios coinciden en utilizar como medida de resultado una reducción del dolor de 30%, obteniéndose los resultados antedichos. La mayoría de los estudios no informan resultados con una medida de resultado de reducción del dolor >50%. En la RS de Petzke et al 2016²² se informó que en los estudios que evaluaron una reducción del dolor >50%, la diferencia entre cannabinoides y placebo, no fue estadísticamente significativa.

Los autores consideraron como una diferencia clínicamente significativa a la reducción en la escala VAS > 10 mm. Los estudios que compararon nabilona con dihidrocodeína no encontraron diferencias clínicamente significativas (Tsang et al, 2016²³).

Para el THC vaporizado, Desphande et al (2015)²⁴ informaron un NNT de 3,2 para dosis bajas de THC (0 a 1,29%) y NNT 2,9 para dosis medias de THC (3,53%).

El tamaño del efecto fue 0,6 según Ellis et al (2009), lo que significa un efecto moderado. Sin embargo, otra RS (Andreae et al, 2015¹⁷) informó que el cannabis

inhalado resulta en una reducción del dolor neuropático crónico a corto plazo en 1 de cada 5-6 pacientes tratados.

Se reitera en las distintas RS la superioridad de los cannabinoides en comparación con el placebo, pero no se encontraron diferencias en las puntuaciones de calidad de vida (Whiting et al, 2015²⁵).

Todas las dosis de THC demostraron efecto analgésico comparado contra el placebo. Los resultados revelaron una tendencia significativa hacia el aumento del alivio del dolor con dosis crecientes de THC (valor de $p < 0,001$). Se informó un mayor alivio del dolor cuando se administraron dosis altas de THC (15 y 20 mg).

Todas las dosis de THC y codeína tuvieron efecto analgésico en comparación con el placebo. El THC 10 mg y la codeína 60 mg proporcionaron resultados comparables en la reducción y alivio del dolor. El THC 20 mg y la codeína 120 mg también produjeron resultados paralelos. Tanto el THC 20 mg como la codeína 120 mg produjeron una analgesia significativa en comparación con el placebo (Tateo et al, 2017⁷).

Con respecto al dolor asociado a esclerosis múltiple (EM), existe escasa evidencia debido al pequeño tamaño muestral de los estudios, y faltan resultados a largo plazo sobre los efectos de la intervención en esta patología crónica.

El dronabinol mostró efectos mixtos (mejoría-empeoramiento) para el dolor.

Para la nabilona, la intensidad del dolor y la impresión de mejoría mostró resultados a favor del tratamiento, pero no mostraron diferencias en el impacto del dolor (Butler et al, 2017²⁰).

El estudio de Rog et al (2005) informó que el nabiximols es útil en la reducción del dolor asociado a EM, con una mejoría de un paciente por cada 3-4 pacientes tratados.

En cuanto a la relevancia clínica, el impacto en la funcionalidad del paciente y en su calidad de vida relacionada con la salud, los cannabinoides demostraron ser beneficiosos. Se ha informado un tamaño del efecto moderado para el THC, la asociación THC:CBD y el dronabinol (Iskedjian et al, 2007³¹).

En el dolor asociado a cáncer, hay evidencia de calidad moderada que sugiere que los cannabinoides, específicamente el nabiximols y el THC fumado, pueden ser beneficiosos.

Un hallazgo novedoso informado fue que los pacientes tratados con nabilona requirieron significativamente menores dosis de opioides. Además, un número significativo de pacientes en el grupo de nabilona interrumpió el tratamiento con otros medicamentos adyuvantes, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los antidepresivos tricíclicos (ATC), la dexametasona y el ondansetrón. De manera similar, un número significativamente menor de pacientes requirió iniciar

tratamiento con gabapentin, dexametasona y metoclopramida en el grupo tratado con nabilona.

En la evaluación de los cannabinoides para el tratamiento de la AR se incluyó un solo estudio con pequeño tamaño muestral. No encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Con respecto a la fibromialgia, los estudios incluidos evaluaron nabilona. Los resultados no son concluyentes, dado el pequeño tamaño muestral y el alto riesgo de sesgo de los estudios.

En el dolor crónico no asociado a cáncer, la nabilona no mostró diferencias con respecto al placebo.

En las guías de práctica clínica de la sociedad canadiense de dolor se posiciona a los cannabinoides como la tercera línea de tratamiento del dolor neuropático crónico.

En la actualidad, los cannabinoides, han avanzado como agentes de tercera línea en el manejo del dolor neuropático crónico, basado en evidencia creciente de eficacia en modelos de dolor múltiples (incluyendo neuropatía de VIH, dolor neuropático post-traumático y postquirúrgico, neuropatía diabética dolorosa y dolor de lesión medular). Sin embargo, los cannabinoides también requieren una estrecha vigilancia, ya que se encuentran contraindicados en pacientes con antecedentes de psicosis⁴⁶.

Los cannabinoides producen importantes alteraciones cognitivas agudas y crónicas. El consumo agudo de cannabis fumado puede producir distorsiones sensorio-perceptivas, deterioro cognitivo y euforia. El consumo crónico está asociado con déficit neuropsicológico persistente. La prescripción a largo plazo debe ser realizada con precaución.

Los EA reportados con mayor frecuencia en las RS incluidas fueron: cansancio, somnolencia, embotamiento, visión borrosa, mareos y sequedad de boca. La mayoría de los EA reportados fueron leves.

Con respecto a los EA a largo plazo, numerosos estudios (Moore et al, 2007; Kuepper et al, 2011; Dominguez et al, 2010; Rössler et al, 2012; Kaufmann et al, 2010; Englund et al, 2013; Di Forti et al, 2009; van Nierop et al, 2013 y Mason et al, 2009) encontraron asociación entre el consumo de THC y el desarrollo de síntomas psicóticos. La asociación se observó tanto en poblaciones en riesgo de trastornos del espectro psicótico como en poblaciones de riesgo medio.

La RS de Gibbs et al (2015) que incluyó 6 estudios longitudinales, proporcionó baja evidencia entre el uso de cannabis y la exacerbación de los síntomas maníacos en pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar. Asimismo, encontraron alta incidencia de aparición de nuevos síntomas maníacos en población sin diagnóstico de trastorno bipolar.

CONCLUSIONES

Los cannabinoides (nabilona, THC:CBD, THC) mostraron ser beneficiosos en el tratamiento del dolor crónico, cuando se los comparó con placebo.

Los estudios que compararon los cannabinoides (nabilona) con dihidrocodeína o amitriptilina no mostraron diferencias entre ellos.

Todas las dosis de THC demostraron efecto analgésico. El mayor alivio se consiguió con dosis altas (15-20 mg). El efecto analgésico del THC es comparable al obtenido con la codeína.

El uso de cannabinoides permitió reducir la dosis de opiodes así como también suspender otros esquemas terapéuticos adyuvantes como AINES, antidepresivos tricíclicos, dexametasona u ondansetrón. Se evidencia de esta manera el rol de los cannabinoides como tratamiento adyuvante para el dolor.

Con respecto a los cannabinoides sintéticos, se observó que el dronabinol demostró efectos mixtos (mejoría-empeoramiento) para el dolor, mientras que el nabiximols mostró beneficios para el tratamiento del dolor en pacientes con esclerosis múltiple.

Los eventos adversos a corto plazo fueron leves. Con respecto a los eventos a largo plazo, principalmente observados con los productos que contienen THC, se describieron trastornos del espectro psicótico y síntomas maníacos.

Los cannabinoides deben ser considerados como una opción terapéutica adyuvante en el tratamiento del dolor crónico.

RECOMENDACIÓN

Dolor crónico

DÉBIL: a favor del uso de los cannabinoides (THC:CBD, nabilona, dronabinol, nabiximols).

El mayor beneficio terapéutico se obtuvo cuando los cannabinoides fueron utilizados como adyuvantes, siguiendo los lineamientos de la escalera terapéutica propuesta por la OMS.

Dolor agudo

La evidencia evaluada no demuestra beneficios en la utilización de los cannabinoides para el tratamiento del dolor agudo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no han declarado ningún conflicto de intereses real o potencial para la elaboración del presente documento y han respondido negativamente a todos y cada uno de los siguientes puntos:

- a) *En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones).*

- b) *Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico.*
- c) *Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico.*
- d) *Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados.*
- e) *Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico.*
- f) *Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Usos terapéuticos de los cannabinoides. Evaluación ultrarrápida de Tecnologías Sanitarias. ANMAT.
2. Ley 27350.
3. Blanco Tarrío Emilio, Espinosa Almendro Juan M, Carreras Marcos H y Rodríguez López Manuel J. Guía de buena práctica clínica en dolor y su tratamiento.
4. Bader P, Ehtle D, Fonteyne V, Livadas K, et al. Guía clínica sobre el tratamiento del dolor. European Association of Urology. 2010.
5. Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. Oncología. 2005; 28 (3):139-43.
6. Guía de práctica clínica sobre cuidados paliativos. Ministerio de Sanidad y Consumo. Gobierno de España. 2008.
7. Tateo S. State of the evidence: Cannabinoids and cancer pain—A systematic review. Journal of the American Association of Nurse Practitioners. 2017, 29; 94-103.
8. Jamison R. Nonspecific Treatment Effects in Pain Medicine January. 2011, 19, 2.
9. Burns T y Ineck J. Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain. The Annals of Pharmacotherapy. 2006, 40; 251-57.
10. Benbadis S, Sanchez-Ramos J, Bozorg A, et al. Medical marijuana in neurology. Expert Rev. Neurother. 2014; 14: 1453-65.
11. Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides. Sociedad española de investigación sobre cannabinoides. Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid.
12. Martínez Orgado JA, Fernández López D, Bonet Serra B, et al. El sistema cannabinoide y su importancia en el período perinatal. An Pediatr. 2005; 63:433-40.
13. Youssef FF, Irving AJ. From Cannabis to the Endocannabinoid System: Refocussing Attention on Potential Clinical Benefits. West Indian Med J. 2011; 60: 264.
14. Stevens AJ, Higgins MD. A systematic review of the analgesic efficacy of cannabinoid medications in the management of acute pain. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2017, 61, 268-80.
15. Summary Health Statistics for U.S. Adults: National Health Interview Survey, 2010.
16. How prevalent is chronic pain. Pain International Association for the study of pain. 2003, 11, 2.
17. Andreae MH, Carter GM, Shaparin N, Suslov K, et al. Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: an individual patient data meta-analysis. J Pain. 2015; 16: 1221-32.
18. Nugent SM, Morasco BJ, O'Neil ME. The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review. 2017; 167:319-31.

19. Kogan N y Mechoulam R. Cannabinoids in health and disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2007; 9: 413-30.
20. [Butler M, Krebs E, Sunderlin B et al. Medical Cannabis for non-cancer pain: A systematic review. *Annals of Internal Medicine*. 2017.](#)
21. [Merlin JS, Bulls HW, Vucovich LA, Edelman EJ, et al. Pharmacologic and non-pharmacologic treatments for chronic pain in individuals with HIV: a systematic review. *AIDS Care*. 2016; 12: 1506-15.](#)
22. Petzke F, Enax-Krumova EK, Hauser W. Wirksamkeit, Vertraglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzsyndromen Eine systematische Übersichtsarbeit von randomisierten, kontrollierten Studien. *Eficacia, tolerancia y seguridad de los Cannabinoides en el síndrome doloroso neuropático*. *Schmerz*. 2016; 30: 62-88.
23. Tsang CC, Giudice MG. [Nabilone for the Management of Pain. *Pharmacotherapy*. 2016; 36: 273-86.](#)
24. [Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Zoheiry N. et al. Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain. Systematic review of randomized controlled trials. *Canadian Family Physician*. 2015; 61: e372-81.](#)
25. [Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313:2456-73.](#)
26. [Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in humans-The quest for Therapeutic Targets. *Pharmaceuticals*. 2012; 5: 529-52.](#)
27. [Phillips TJ, Cherry CL, Cox S, et al. Pharmacological Treatment of Painful HIV-Associated Sensory Neuropathy: A Systematic Review and MetaAnalysis of Randomised Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2010; 5: 1-10](#)
28. [Martin-Sanchez E, Furukawa TA, Taylor J, et al. Systematic review and Meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med*. 2009; 10:1353-68.](#)
29. [Jawahar R, Oh U, Yang S, et al. A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis. *Drugs*. 2013; 73:1711-22.](#)
30. Correa Castillo DP, Moreno Benavides C. Revisión sistemática de la literatura: tratamiento del dolor central en la esclerosis múltiple. *Acta Neurol Colomb* 2009; 25: 4-15.
31. [Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, et al. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis related pain. *Current Medical Research and Opinion* 2007; 23:17-24.](#)
32. Mücke M, Carter C, Cuhls H et al. Cannabinoide in der palliative Versorgung Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit. (Cannabinoids in palliative care: Systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety) *Schmerz*. 2016; 30: 25-36.
33. [Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, et al. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases \(fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis\). *Schmerz* 2016; 30:47-61.](#)

34. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; 1, Art. No.: CD008921.
35. Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W. Cannabinoids for fibromyalgia (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2016; 7, Art. No.: CD011694.
36. Boychuk DG, Goddard G, Mauro G, et al. The Effectiveness of Cannabinoids in the Management of Chronic Nonmalignant Neuropathic Pain: A Systematic Review. Journal of Oral & Facial Pain and Headache. 2015; 29: 7-14.
37. Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-cancer pain: An updates systematic review of randomized controlled trials. J NeuroimmunePharmacol. 2015; 10: 293-301
38. Koppel BS, Brust JC, Fife T, et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selective neurologic disorders. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2014; 82: 1556-63.
39. Lynch M. y Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain: a systematic review of randomized trials. Br J Clin Pharmacol 2011; 72: 735-44.
40. Teasell RW, Mehta S, Aubut J, et al. A systematic review of Pharmacologic treatments of pain after spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil. 2010; 91: 816-31.
41. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. The National Academies Press. 2017.
42. PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews).
43. <https://clinicaltrials.gov>
44. Sitio web institucional ANMAT. Minisitio estudios clínicos.
45. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ. Canada Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain Res 2014; 19, 6.