



Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication

Título / Title:

Cannabinoides en dolor neuropático: luces y sombras / Cannabinoids in neuropathic pain: lights and shadows

Autores / Authors:

Ancor Serrano Afonso

DOI: [10.20986/resed.2022.4027/2022](https://doi.org/10.20986/resed.2022.4027/2022)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

Serrano Afonso Ancor. Cannabinoides en dolor neuropático: luces y sombras / Cannabinoids in neuropathic pain: lights and shadows. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2022. doi: 10.20986/resed.2022.4027/2022.

Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la Revista de la Sociedad Española del Dolor. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de pre-publicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la Revista de la Sociedad Española de Dolor.

CANNABINOIDES EN DOLOR NEUROPÁTICO: LUCES Y SOMBRAS

CANNABINOIDS IN NEUROPATHIC PAIN: LIGHTS AND SHADOWS

A. Serrano Afonso

Facultativo Especialista Adjunto. Coordinador del Grupo de Trabajo de Dolor Neuropático de la Sociedad Española del Dolor. Departamento de Anestesia, Reanimación y Clínica del Dolor. Hospital Universitario de Bellvitge. Universitat de Barcelona-Campus de la Salut, IDIBELL. Barcelona, España

CORRESPONDENCIA:

Ancor Serrano Afonso

a.serrano@bellvitgehospital.cat

RESUMEN

Objetivos: La inquietud sobre el grupo terapéutico cannabinoide ha ido creciendo en las últimas décadas, tanto a nivel de publicaciones como dentro de los socios de la Sociedad Española del Dolor. El interés sobre los cannabinoideos en dolor neuropático (DN) es más reciente, siendo las primeras publicaciones desde el año 2001. El presente manuscrito recoge la información de la ponencia sobre DN y cannabinoideos realizada para la Jornada del Grupo de Interés de Cannabinoideos.

Material y métodos: Se realizó una revisión narrativa no sistemática. El término de búsqueda fue “cannabis medicinal” Y “dolor neuropático”. La base de datos utilizada fue PubMed® Central® sin límite de fechas, con idioma de búsqueda inglés. Se seleccionaron los artículos más destacados en las categorías: “metanálisis y revisiones sistemáticas”, “revisiones de expertos” y “experiencia ajena” (experiencias en otros países, tras su aprobación).

Resultados: Desde el año 2001 se han publicado 54 revisiones sistemáticas sobre cannabinoideos y dolor con conclusiones contradictorias. Un análisis de las revisiones mostró una baja calidad de los propios ensayos clínicos y de las revisiones en sí. De 10

revisiones específicas sobre cannabinoides y DN, la mayoría ni definió el objetivo de dolor analizado, ni la vía de administración de los ensayos clínicos analizados, ni el tipo de agente analizado. Solo 1 cumplía criterios de alta calidad AMSTAR-2, mientras que 7 eran de calidad críticamente baja. Un metanálisis sobre la opinión de la impresión de cambio del paciente reveló un *odds ratio* de 2,0, (intervalo de confianza 1,37-2,94). Algunas sociedades científicas han publicado recomendaciones sobre su uso como terapias de 2.ª o 3.ª línea, pero con considerables precauciones y limitaciones. En la experiencia de otros países también se pueden observar datos contradictorios. En Tailandia el número de efectos secundarios aumentó significativamente, sobre todo con el aceite. En Israel disminuyó un 20 % la intensidad de dolor, y un 43 % de disminución de uso de analgésicos. La dosis equivalente de morfina (DEM) disminuyó un 42 %. La discapacidad mejoró un 19 %, y la calidad de vida otro 25 %. La ansiedad disminuyó un 40 % y la depresión otro 32 %, con una mejora en el catastrofismo del dolor del 17 %. Además, los pacientes reportaron una mejora del 33 % en las alteraciones del sueño, con un aumento de la duración del sueño del 14 %. Sin embargo, en Dinamarca los usuarios de tetrahidrocannabinol (THC) combinado con cannabidiol o THC puro usaron más dosis diaria de cualquier analgésico (incluyendo opioides), pero sí disminuyó el consumo de los medicamentos específicos para DN.

Conclusiones: Las revisiones sistemáticas llegan a conclusiones divergentes sobre la eficacia. Las recomendaciones de las asociaciones científicas difieren para los medicamentos a base de cannabis y el cannabis medicinal. Esto se debe a que existen lagunas de investigación. Los médicos que decidan usar medicamentos a base de cannabis o cannabis medicinal para tratar el DN deben tener en cuenta la limitada evidencia sólida del efecto y las preocupaciones por los daños derivados.

Palabras clave: Revisión, datos en tiempo real, calidad de vida, tratamiento coadyuvante.

ABSTRACT

Objectives: The concern about the cannabinoid therapeutic group has been growing in recent decades, both at the level of publications and within the members of the Spanish Pain Society. The interest in cannabinoids in neuropathic pain (NP) is more recent, with the first publications dating back to 2001. This manuscript collects information from the presentation on NP and cannabinoids given for the Cannabinoids Interest Group Conference.

Material and methods: A non-systematic narrative review was carried out. The search term was “medical cannabis” AND “neuropathic pain”. The database used was PubMed® Central® without date limits, with English search language. The most outstanding articles were selected from the categories: “meta-analyses and systematic reviews”, “expert reviews” and “experience from others” (experiences in other countries, after approval).

Results: Since 2001, 54 systematic reviews on cannabinoids and pain have been published with contradictory conclusions. An analysis of the reviews showed low quality of the clinical trials and of the reviews themselves. Of 10 specific reviews on cannabinoids and NP, the majority neither defined the objective of pain analyzed, nor the route of administration of the clinical trials analyzed, nor the type of agent analyzed. Only 1 met AMSTAR-2 high quality criteria while 7 were of critically low quality. A meta-analysis on the patient's impression of change opinion revealed an odds ratio of 2.0, (confidence interval 1.37-2.94). Some scientific societies have published recommendations on their use as 2nd or 3rd line therapies, but with considerable precautions and limitations. Contradictory data can also be observed in the experience of other countries. In Thailand the number of side effects increased significantly, especially with oil. In Israel, the intensity of pain decreased by 20 %, and the use of analgesics decreased by another 43 %. Morphine Equivalent Dose (DEM) decreased by 42 %. Disability improved by 19 %, and quality of life by another 25 %. Anxiety decreased by 40 % and depression by another 32 %, with an improvement in pain catastrophism of 17 %. In addition, patients reported a 33 % improvement in sleep disturbances, with a 14 % increase in sleep duration. However, in Denmark, users of tetrahydrocannabinol (THC) combined with cannabidiol, or pure THC used more daily doses of any analgesic (including opioids), but the consumption of NP-specific

medications did decrease.

Conclusions: Systematic reviews reach divergent conclusions about efficacy. The recommendations of the scientific associations differ for cannabis-based medicines and medical cannabis. This is because there are research gaps. Physicians who decide to use cannabis-based drugs or medical cannabis to treat DN should consider the limited robust evidence of effect and concerns about resulting harms.

Key words: Review, real-time data, quality of life, coadjuvant therapy.

INTRODUCCIÓN

Ya hace más de 10 años que en la *Revista de la Sociedad Española del Dolor (RESED)* se comentó sobre el potencial de los cannabinoides como tratamiento (1). Esta inquietud no ha desaparecido y, de hecho, hace poco, el Grupo de Trabajo (GT) de Dolor Neuropático (DN) de la SED ya investigó sobre los conocimientos y la aplicabilidad en la práctica clínica entre sus socios (2). Sin embargo, esta cuestión no es reciente. Una breve búsqueda en PubMed® para “cannabinoides” y “dolor” muestra más de 4000 resultados, siendo los primeros de principios de los años 90. La pendiente ha ido creciendo, sin apreciarse un decrecimiento de interés. Pero cannabinoides es un término muy genérico. Este engloba desde cannabis medicinal, hasta diferentes fármacos derivados del tetrahidrocannabinol (THC) o del cannabidiol (CBD), o incluso una combinación de ambos. Ahora que la Comisión de Sanidad y Consumo del Congreso de los Diputados ha dado luz verde a legalizar el cannabis medicinal, regulado para aliviar el dolor, es una buena estrategia intentar centrarse en esta sustancia.

Según la Comisión, en un plazo de 6 meses desde su aprobación (27 de junio de 2022) la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recogerá las recomendaciones para que tengan encaje en la normativa y sean viables. El informe recoge varias recomendaciones, entre las que se encuentra el dolor no oncológico. Y, una vez más, nos encontramos ante un término muy genérico que engloba muchos tipos de dolor. En este caso nos centraremos en dolor neuropático (DN). El interés

sobre los cannabinoides en DN es más reciente, siendo las primeras publicaciones desde el año 2001. De hecho, en los últimos años han salido revisiones sistemáticas y metanálisis diversos. En cambio, si centramos la búsqueda solo en “cannabis medicinal” y “dolor neuropático”, se puede apreciar que el interés es aún más reciente; este aparece (y crece) a partir de 2015.

El autor de este artículo fue invitado a la Jornada realizada el 8 de marzo de 2022 por el Grupo de Interés de Cannabinoides de la SED para mejorar el conocimiento de este potencial nuevo tratamiento. Dado el creciente interés generado y la importancia del conocimiento para poder realizar una correcta indicación y prescripción, el autor realizó una búsqueda de los artículos más importantes para la ponencia. El presente manuscrito recoge la información de dicha ponencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo consiste en una revisión narrativa no sistemática. El término de búsqueda fue “cannabis medicinal” Y “dolor neuropático”. La única base de datos utilizada fue PubMed® Central®. No hubo límite de fechas. El idioma de búsqueda fue el inglés. Se seleccionaron los artículos más destacados en las siguientes categorías: “metanálisis y revisiones sistemáticas”, “revisiones de expertos” (*Key Opinion Leaders* [KOL] en inglés), y “experiencia ajena”, entendiéndose por experiencia ajena aquellas publicaciones sobre el cannabis medicinal en otros países, tras su aprobación.

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METANÁLISIS

Como se ha dicho previamente en la introducción, el interés por este tema ha ido en aumento. Tanto es así que desde el año 2001 en adelante se han publicado 54 revisiones sistemáticas sobre cannabinoides y DN. De hecho, recientemente se ha publicado una revisión de revisiones (3), trabajo que desgana completamente cada una de ellas y sus riesgos de sesgo. En esas revisiones hay ensayos clínicos totalmente variados. Entre los analizados podemos encontrar desde ensayos clínicos con cigarrillos de cannabis fumado (4), hasta moléculas de THC puras, administradas por vía

sublingual (5), pasando por moléculas sintéticas como el dronabinol (6).

Sin embargo, estas revisiones sistemáticas no solo no son coincidentes, sino que muchas de ellas resultan en resultados contradictorios. Por ejemplo, el trabajo de Meng sobre 11 ensayos clínicos de moléculas sintéticas (dronabinol, nabilona y otros nabiximoles en aerosol), en un total de 1219 pacientes, encontró una diferencia significativa con una disminución de tan solo 0,65 puntos en una escala de 11 puntos de valoración de dolor (7). Esta mejoría tan solo se reportó tras dos semanas de latencia, por ello le dieron una recomendación débil con evidencia de calidad moderada.

Otro trabajo sobre cannabis o cannabinoides para diferentes tipos de dolor no oncológico analizó 48 ensayos clínicos para DN (8). De los 48 solo pudieron analizar correctamente 7, con 1100 pacientes en total. De esos 11 ensayos encontró un *Ods Ratio* (OR) de 1,31 (con intervalo de confianza [IC] variando entre 1,02 y 1,69) para una reducción del dolor del 30 %. Pero si analizaba la reducción del dolor del 50 %, el OR era de 1,43 con un IC de 0,97 a 2,11. En este punto hay que recordar que cuando el IC está englobando el número 1, como es el caso, no existe significación. Por otra parte, la reducción del dolor de un 50 % es un requisito de las agencias de evaluación desde 2010 (9-11). Por lo tanto, para los requisitos actuales de las agencias evaluadoras, el resultado de esta revisión no encontró significación. Este resultado coincide con otra revisión reciente, de 2021 (12), sobre varios tipos de dolor. Cuando analizaron por tipo de dolor, particularmente en DN, solo 4 ensayos clínicos cumplían todos los criterios de valoración, con un total de 835 pacientes. Según estos, la diferencia de riesgo para una reducción del dolor del 30 % era tan solo de 0,03 puntos, con un IC desde -0,07 a 0,12. En las diferencias de riesgo, una valoración negativa va a favor del placebo, mientras que la positiva va a favor de la intervención. Sucede aquí como en el OR del 50 % valorada por Stockings (8).

De hecho, uno de los principales problemas de todas estas revisiones es la baja calidad de los propios ensayos clínicos y de las revisiones en sí mismas (3,13). Esto hace que, de manera confusa, proporcionen una amplia gama de conclusiones que van desde evidencia clara de eficacia hasta exactamente lo contrario. Si se desgranar todas estas revisiones sistemáticas se puede observar que solo 10 fueron para DN. De ellas, 1 fue

para *cannabis sativa*, otra para moléculas sintéticas (7), otra para cualquier tipo de preparación de cannabis en general. Las 7 restantes fueron para cannabinoides, sin precisar. De esas 10 revisiones, 1 revisó exclusivamente ensayos para la ruta inhalada o vaporizada, 3 indicaron que investigaban cualquier ruta. Pero en 6 casos no se pudo apreciar la ruta investigada, dado que no estaba definida. Y peor aún, si se analizan estos 10 ensayos clínicos por su valoración de la reducción del dolor, únicamente 2 de ellos evaluaron la reducción del dolor del 30 %, o del 50 %. En una de ellas directamente no se definió, en otras 2 se valoraron otros resultados diferentes, y en otras 5 no se pudo encontrar. Debido a todo esto, cuando se analizan los criterios AMSTAR (14) de estas revisiones sistemáticas, únicamente 1 tenía alta calidad. Otro era de calidad media. Y de los otros 8, 1 tenía baja calidad metodológica, siendo los 7 restantes “críticamente” baja.

Así pues, la información que se puede obtener de los ensayos clínicos y de las revisiones sistemáticas no solo es contradictoria y confusa, sino que además la calidad metodológica de estas es baja o críticamente baja. Por lo tanto, podemos concluir que los ensayos clínicos y las revisiones sistemáticas aportan más sombras que luces, por lo menos en lo que respecta al tratamiento del DN.

OPINIONES DE EXPERTOS (KEY OPINION LEADERS)

El siguiente paso, al comprobar que la evidencia científica supuestamente de alta calidad (ensayos clínicos y metanálisis) no lo es tanto, es buscar a los líderes de opinión para valorar qué parecer tienen estos con respecto a la información encontrada anteriormente. En 2018 se publicaron 3 artículos en ese sentido (15-17). Según la EFIC, por las siglas en inglés de la Federación Europea de Capítulos de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP – *International Association for the Study of Pain*), los cannabinoides estarían en tercera línea de tratamiento para el DN crónico (15). Además, para su tratamiento recomiendan lo siguiente:

1. Se debe evitar la monoterapia.
2. Se requiere una prueba terapéutica de mínimo 3 meses para evaluar su eficacia y seguridad.

3. Si las moléculas sintéticas orales (dronabinol o nabiximol) no fuesen efectivas, se podría considerar rotar a extracto de cannabis en aceite o inhalado.
4. No prescribir productos con alta concentración de THC (>12,5 %).
5. Una dosificación máxima de 1 inhalación cada 6 h para evitar la intoxicación y el deterioro cognitivo.
6. Utilizar únicamente dispositivos médicos aprobados para su uso en extractos de aceite en vaporizador o inhalación.
7. Y evitar la prescripción fumada.

Las otras dos publicaciones coinciden en sus recomendaciones (16,17) con la EFIC:

1. Recomendación débil y únicamente está recomendado para DN refractario.
2. Previamente se debe realizar una discusión (constatada en historia clínica) con el paciente sobre los beneficios y riesgos de iniciar este tratamiento.
3. El paciente debe tener un dolor persistente no menor a 3 meses, a pesar de terapia optimizada.
4. El tratamiento con cannabinoides debe ser el complemento a un mínimo de otros dos analgésicos.
5. Dan una recomendación fuerte a los productos farmacéuticos (nabilona o nabiximoles), y opinan que el THC solo, o en combinación con cannabidiol pero alta concentración de THC, no son opciones ideales. Sin embargo, opinan que una combinación de baja concentración de THC con cannabidiol o incluso altas dosis de cannabidiol podrían tener potencial, a pesar de no haber sido valoradas en ensayos clínicos.

Finalmente, hay otro grupo de expertos de opinión cuya voz no suele aparecer frecuentemente publicada. Qué mejor que preguntarle al paciente su opinión al respecto al tratamiento. En este caso, cuando se realiza un metanálisis sobre la opinión de la impresión de cambio (*patient global impresión of change* [PGIC]), el resultado es francamente positivo (8). El OR para la PGIC sobre 8 ensayos clínicos y 1250 pacientes fue de 2,0, con un IC de 1,37 a 2,94. Es decir, en los ensayos clínicos, los pacientes opinan que mejoran, y bastante. Esta diferencia con la valoración de la mejoría del

dolor puede ser por varios motivos. Uno de ellos es que los perfiles de beneficio-seguridad para los cannabinoides pueden ser más altos que para otros medicamentos de uso común para el DN, en gran parte porque contribuyen más a la calidad de vida y tienen un perfil de efectos secundarios más favorable (18). Cuando se les pregunta a los pacientes que ponderen el valor de preferencia general para las diferentes terapias para el DN, la seguridad sobrepasa holgadamente el beneficio (la mejora del dolor). Los pacientes quieren mejorar el dolor, pero sobre todo no quieren empeorar (de cualquier causa). Pero si estas dos opciones se desglosan, el beneficio está dividido en alivio del dolor y en mejora de calidad de vida, siendo esta última la que más pesa. En cambio, la seguridad queda subdividida en varios ítems que van desde diferentes efectos secundarios hasta la tolerancia o dependencia, sin que exista un predominio claro de ninguno de ellos sobre los otros, ponderando todos de manera aproximada. Así pues, en este caso, parece que la opinión de expertos sí da algo de luz, pero no mucha. El tratamiento quedaría supeditado a DN resistente y en combinación con otros tratamientos. Además, los pacientes parece que perciben una mejora en la calidad de vida mayor que en la reducción de dolor.

EXPERIENCIA AJENA

El mayor interés por este grupo terapéutico no solo se puede apreciar en el aumento de publicaciones. La situación del cambio legislativo que se dará en España ya ha ocurrido en algunos países previamente. Así pues, se puede aprovechar esa información para intentar adelantarse a situaciones futuras que puedan ocurrir. Para ello, algunos países han publicado resultados de estudios de cohortes prospectivos o incluso de datos en tiempo real (19-21).

En Tailandia se legalizó el uso del cannabis en enero de 2019. Durante los 12 meses previos, el número de pacientes que notificaban efectos adversos por exposición a cannabis permaneció constantemente bajo (19). Sin embargo, los 3-4 meses previos a su legalización, el número aumentó progresivamente, sobre todo en aquellos por uso de aceites. Y en los 4 meses siguientes a su legalización la pendiente de casos de efectos secundarios por aceite de cannabis aumentó considerablemente. Sin embargo,

la exposición a otras vías o productos permaneció en la misma constante que anteriormente. Este faro nos debe alertar que la exposición a aceites, y sus efectos secundarios, aquí en España, debe estar aumentando ya en estos momentos, y que su pendiente también puede incrementarse cuando finalice el proceso legislativo.

En Israel, en un estudio prospectivo con datos en tiempo real, aparecieron datos muy interesantes (20). La Intensidad del dolor disminuyó un 20 %. Un 43 % de los pacientes ya no usaban analgésicos. La dosis equivalente de morfina (DEM) disminuyó significativamente en el 42 % de los pacientes. La discapacidad mejoró un 19 %, y la calidad de vida otro 25 %. La ansiedad disminuyó un 40 % y la depresión otro 32 %, con una mejora en el catastrofismo del dolor del 17 %. Además, los pacientes reportaron una mejora del 33 % en las alteraciones del sueño, con un aumento de la duración del sueño del 14 %. Sin embargo, estos datos tan espectaculares contrastan con los obtenidos en Dinamarca (21). Allí se realizó otro estudio de cohortes prospectivo reciente, pero los datos que se obtuvieron no solo no fueron tan espectaculares, sino que algunos fueron en la dirección contraria. Por ejemplo, los usuarios de THC combinado con cannabidiol o THC puro usaron una mayor dosis diaria de cualquier analgésico que los controles. Esto incluye también un aumento de dosis de opioides, al contrario de la opinión de varios expertos y los resultados de algunos ensayos clínicos. Sin embargo, sí que disminuyeron el consumo de los medicamentos específicos para DN, tales como los gabapentinoides o antidepresivos; y el uso de los cannabinoides se asoció a un tiempo significativamente menor de días de hospitalización. Probablemente estas diferencias se deben al uso en población en general, sin tener en cuenta posibles factores de predicción positiva o negativa. Por ejemplo, en el estudio de Israel, la presencia de DN predijo tasas más bajas de éxito del tratamiento (20). En cambio, sí se pudo comprobar que tanto la duración del sueño normal, así como cifras de índice de masa corporal menores o puntuaciones bajas en la escala de depresión, todas ellas previas al consumo de cannabinoides, predecían tasas más altas de éxito del tratamiento.

Así pues, lo que se puede observar de estudios de cohortes poblacionales es que probablemente este tratamiento no sea beneficioso en todos los grupos de población. En algunos subgrupos las tasas de éxito serán mayores o menores, cosa que todavía

debe comprobarse más fehacientemente. De hecho, en una encuesta realizada recientemente a socios de la SED sobre diversos tratamientos para DN, también se preguntó al respecto de los cannabinoides (2). Interesantemente, un 20 % de los encuestados respondieron que los usaban ocasionalmente, y otro 20 % que no los usaba en la actualidad, pero que anteriormente sí lo había hecho. Y la mayoría de ellos había obtenido la información para su uso de las publicaciones recientes. En estudio Delphi que realizó el GT DN SED se obtuvieron algunas conclusiones que van en esta dirección. Los datos experimentales en laboratorio y en modelos animales muestran que los cannabinoides son una alternativa válida en el tratamiento de las DN. Los cannabinoides tienen recomendaciones de uso débiles y evidencia de calidad moderada. Consiguen pequeñas reducciones del dolor, con periodos de latencia, y deben administrarse en combinación con otros analgésicos. La combinación de concentraciones bajas de THC (<12,5 %) y altas de CBD parece ejercer mejores efectos analgésicos, pero hasta el momento ningún estudio ha evaluado productos farmacológicos basados en dicha combinación. Los mejores efectos analgésicos se logran a través de la vía de administración vaporizada, siendo el efecto pequeño por vía oral. El único tratamiento basado en cannabinoides disponible actualmente en España, ha demostrado beneficios analgésicos para el dolor central asociado a la esclerosis múltiple, la lesión por avulsión del plexo, el DN tras una lesión periférica y la neuropatía diabética. Aun así, no se han caracterizado los efectos secundarios a largo plazo ni el riesgo de adicción, pero los efectos a corto plazo son de leves a moderados, siendo los más graves los cognitivos agudos (particularmente sobre la memoria en dosis altas). Y no se recomienda su uso en pacientes menores de 25 años, en mujeres embarazadas o en pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias, psicosis o antecedentes de abuso de sustancias. Este tipo de recomendaciones no solo las ha hecho la SED. Otros autores están publicando también algoritmos de aproximación al tratamiento con cannabinoides, para tratar de perfilar a los mejores candidatos posibles (22). Entre estos, se recomienda en terapia combinada. Sin embargo, en una revisión reciente sobre combinación terapéutica para DN se encontró que agregar THC/CBD a un tratamiento preexistente para DN no mostró ningún beneficio para estos paciente (23). Esto puede deberse a que, en otra revisión

reciente, exclusivamente sobre cannabinoides, se encontró que el nabiximol (una mezcla de THC/cannabidiol) era superior a placebo, pero con un tamaño de efecto pequeño. Este tamaño puede ser insuficiente para crear una diferencia apreciable en una combinación de tratamientos. No obstante, en terapia combinada, junto con otros tipos de agentes (como antiepilépticos) el THC sin cannabidiol podría presentar como un adyuvante potencial.

CONCLUSIONES

Después de esta revisión se pueden sacar una serie de conclusiones que vuelven al título de luces y sombras (Tabla I) (24):

1. Las revisiones sistemáticas sobre medicamentos a base de cannabis y cannabis medicinal para el DN crónico llegan a conclusiones divergentes sobre la eficacia.
2. Las recomendaciones en los documentos de posición de las asociaciones científicas internacionales y las guías nacionales difieren (de “no recomendado” a “opción de tratamiento de tercera línea”) para los medicamentos a base de cannabis y el cannabis medicinal en el tratamiento del DN crónico.
3. Existen lagunas de investigación importantes. Se requiere más investigación para dilucidar los beneficios y los daños del uso terapéutico del cannabis y los cannabinoides para el tratamiento del DN.
4. Los médicos que deciden usar medicamentos a base de cannabis o cannabis medicinal deben tener en cuenta la limitada evidencia sólida del efecto y las preocupaciones por los daños de estos.

AGRADECIMIENTOS

Este texto es un resumen de la ponencia realizada en la Jornada del Grupo de Interés en Cannabinoides para el dolor. Particularmente es de agradecer la labor del Dr. Jesús de Santiago en la coordinación, organización y ejecución de dicho evento, además de la creación de este número especial.

CONFLICTO DE INTERESES Y FINANCIACIÓN

Este trabajo se ha realizado sin financiación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torres LM, Trinidad JM, Calderón E. Potencial terapéutico de los cannabinoides. Rev Soc Esp Dolor. 2013;20(3):132-6. DOI: 10.4321/S1134-80462013000300005.
2. Serrano A, Navarro A, Paramés E, Ochoa D, Gálvez R, Pérez C. Hábitos de prescripción para el abordaje del dolor neuropático en España: resultados de la encuesta del grupo de trabajo de dolor neuropático de la Sociedad Española del Dolor. Rev Soc Esp Dolor. 2021;28(3):137. DOI: 10.20986/resed.2021.3911/2021.
3. Moore RA, Fisher E, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, Haroutounian S, et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management: an overview of systematic reviews. Pain. 2021;162(Suppl 1):S67-S79. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001941.
4. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial of Cannabis Cigarettes in Neuropathic Pain. J Pain. 2008;9(6):506-21. DOI: 10.1016/j.jpain.2007.12.010.
5. Weizman L, Dayan L, Brill S, Nahman-Averbuch H, Hendler T, Jacob G, et al. Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity. Neurology. 2018;91(14):e1285-e1294. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006293.
6. Schimrigk S, Marziniak M, Neubauer C, Kugler EM, Werner G, Abramov-Sommariva D. Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients. Eur Neurol. 2017;78(5-6):320-9. DOI: 10.1159/000481089.
7. Meng H, Johnston B, Englesakis M, Moulin DE, Bhatia A. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. Anesth

- Analgesic. 2017;125(5):1638-52. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002110.
8. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 2018;159(10):1932-54. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001293.
 9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain [Internet]. European Medicines Agency [24 de enero de 2007]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-medicinal-products-intended-treatment-neuropathic-pain_en.pdf
 10. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Analgesic Indications: Developing Drug and Biological Products [Internet]. Food and Drug Administration [15 de enero de 2014]. Disponible en: <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/02/02-05-14-Analgesic.pdf>
 11. Gewandter JS, McDermott MP, Mbowe O, Edwards RR, Katz NP, Turk DC, et al. Navigating trials of personalized pain treatments: we're going to need a bigger boat. *Pain*. 2019;160(6):1235-9. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001504.
 12. Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. *Pain*. 2021;162(Suppl 1):S45-S66. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001929.
 13. Eisenberg E, Morlion B, Brill S, Häuser W. Medicinal cannabis for chronic pain: The bermuda triangle of low-quality studies, countless meta-analyses and conflicting recommendations. *Eur J Pain*. 2022;26(6):1183-5. DOI: 10.1002/ejp.1946.
 14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008.

15. Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krcevski-Skvarc N, Kress HG, Morlion B, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain*. 2018;22(9):1547-64. DOI: 10.1002/ejp.1297.
16. Allan GM, Ramji J, Perry D, Ton J, Beahm NP, Crisp N, et al. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician Med Fam Can*. 2018;64(2):111-20.
17. Casey S, Vaughan C. Plant-Based Cannabinoids for the Treatment of Chronic Neuropathic Pain. *Medicines*. 2018;5(3):67. DOI: 10.3390/medicines5030067.
18. Nutt DJ, Phillips LD, Barnes MP, Brander B, Curran HV, Fayaz A, et al. A Multicriteria Decision Analysis Comparing Pharmacotherapy for Chronic Neuropathic Pain, Including Cannabinoids and Cannabis-Based Medical Products. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2022;7(4):482-500. DOI: 10.1089/can.2020.0129.
19. Zinboonyahgoon N, Srisuma S, Limsawart W, Rice ASC, Suthisisang C. Medicinal cannabis in Thailand: 1-year experience after legalization. *Pain*. 2021;162(Suppl 1):S105-S109. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001936.
20. Aviram J, Pud D, Gershoni T, Schiff-Keren B, Ogintz M, Vulfsons S, et al. Medical cannabis treatment for chronic pain: Outcomes and prediction of response. *Eur J Pain*. 2021;25(2):359-74. DOI: 10.1002/ejp.1675.
21. Hjorthøj C, La Cour P, Nordentoft M, Posselt CM. Cannabis-based medicines and medical cannabis for patients with neuropathic pain and other pain disorders: Nationwide register-based pharmacoepidemiologic comparison with propensity score matched controls. *Eur J Pain*. 2022;26(2):480-91. DOI: 10.1002/ejp.1874.
22. Petzke F, Tölle T, Fitzcharles MA, Häuser W. Cannabis-Based Medicines and Medical Cannabis for Chronic Neuropathic Pain. *CNS Drugs*. 2022;36(1):31-44. DOI: 10.1007/s40263-021-00879-w.
23. Serrano Afonso A, Carnaval T, Videla Cés S. Combination Therapy for Neuropathic Pain: A Review of Recent Evidence. *J Clin Med*. 2021;10(16):3533. DOI: 10.3390/jcm10163533.

24. IASP Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia. International Association for the Study of Pain Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia position statement. Pain. 2021;162(Suppl 1):S1-S2.

Prepublicación

Tabla I. Luces y sombras en Cannabis medicinal para DN. Resultados.

	Luces	Sombras
Revisiones y metanálisis	<ul style="list-style-type: none"> – OR para PGIC en un metaanálisis de buena calidad 2.0 (IC 1,37-2,94) 	<ul style="list-style-type: none"> – ECCA de baja calidad – Revisiones sistemáticas de baja calidad – Resultados contradictorios
Sociedades científicas	<ul style="list-style-type: none"> – Recomendación débil – DN refractario – Recomendación fuerte para productos farmacéuticos sintéticos 	<ul style="list-style-type: none"> – No en monoterapia. Complementario a mínimo otros 2 analgésicos – No THC en alta concentración – Prueba terapéutica de 3 meses para comprobar efecto
Experiencia en otros países	<ul style="list-style-type: none"> – Disminución de DEM, intensidad de dolor, ansiedad y depresión (Israel) – Mejora alteraciones sueño, catastrofismo, calidad de vida (Israel) – Disminución de fármacos para tratar DN (Dinamarca) 	<ul style="list-style-type: none"> – Aumento de efectos secundarios (Tailandia) – Aumento de uso de analgésicos de cualquier tipo, incluyendo opioides (Dinamarca)

Tabla con los principales resultados de los hallazgos según las diferentes secciones. OR: Odds Ratio. PGIC: Patient Global Impresión of Change. IC: intervalo de confianza. ECCA: ensayos clínicos controlados aleatorizados. DN: dolor neuropático. THC: tetrahidrocannabinol. DEM: dosis equivalente de morfina.