



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

Título / Title:

Evidencia científica actualizada del tratamiento con cannabis medicinal en pacientes con dolor crónico
/ Current evidence of medical cannabis treatment in patients with chronic pain

Autores / Authors:

Juan Fernando García Henares, Jesús de Santiago Moraga

DOI: [10.20986/resed.2022.4024/2022](https://doi.org/10.20986/resed.2022.4024/2022)

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

García Henares Juan Fernando, de Santiago Moraga Jesús. Evidencia científica actualizada del tratamiento con cannabis medicinal en pacientes con dolor crónico / Current evidence of medical cannabis treatment in patients with chronic pain. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2022. doi: 10.20986/resed.2022.4024/2022.

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.

EVIDENCIA CIENTÍFICA ACTUALIZADA DEL TRATAMIENTO CON CANNABIS MEDICINAL EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO

CURRENT EVIDENCE OF MEDICAL CANNABIS TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC PAIN

J. F. García Henares¹ y J. de Santiago Moraga²

¹*Departamento de Anestesiología y Unidad del Dolor. Hospital Universitario San Juan de Alicante y Quironsalud. Alicante, España.* ²*Departamento de Anestesiología y Unidad del Dolor. Hospital Quironsalud Tenerife. Tenerife, España*

CORRESPONDENCIA:

Juan Fernando García Henares

Juanfernandogh@gmail.com

RESUMEN

El cannabis medicinal ha sido promovido por los medios de comunicación y por la opinión pública en general. La planta del cannabis y los medicamentos a base de cannabis (CbM) han pasado por alto los estudios tradicionales basados en la evidencia, y han sido legalizados en muchos países sin pasar por el camino habitual de aprobación de los medicamentos. La comunidad médica debe conocer la evidencia actual al respecto para poder asesorar de manera competente a los pacientes. Esta revisión explicará brevemente la situación actual de la evidencia, de los obstáculos encontrados y de los posicionamientos de las respectivas sociedades del dolor respecto a la utilización del cannabis medicinal para el tratamiento del dolor.

Palabras clave: Evidencia, cannabinoides, cannabis medicinal, THC, CBD, dolor crónico.

ABSTRACT

Medical cannabis has been promoted by the media and by public opinion. The cannabis herb and cannabis-based medicines have bypassed traditional evidence-based studies, and have been legalized in many countries without going through the usual path of drug approval. The medical community must be aware of the current evidence in this regard in order to appropriately advise patients. This review will explain the current status of the evidence, the obstacles encountered to obtain evidence, and the positions of the respective pain societies regarding the use of medicinal cannabis for the treatment of pain.

Key words: Evidence, cannabinoids, medical cannabis, THC, CBD, chronic pain.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia del dolor crónico en la población general es de entorno al 20 %. Alrededor del 30 % de los pacientes con dolor crónico presentan dolor persistente, a pesar de un correcto tratamiento¹. Los pacientes con dolor persistente suelen recurrir a la automedicación para tratar su dolor, con las consecuencias que pueden derivarse de ello en cuanto a mal control, efectos adversos y los riesgos de interacciones².

El porcentaje de pacientes con dolor crónico persistente es especialmente alto en los casos de dolor neuropático. El tratamiento eficaz del dolor neuropático sigue siendo una necesidad clínica insatisfecha, con menos del 50 % de los pacientes logrando un alivio sustancial del dolor con los medicamentos actualmente recomendados. Además, los efectos adversos asociados con los medicamentos habitualmente utilizados limitan su utilidad clínica³. Es por lo tanto necesario explorar otras opciones de tratamiento con diferentes modos de acción y distintas dianas farmacológicas.

El cannabis medicinal ha sido promovido por los medios de comunicación, por la industria y por la opinión pública en general. De esta manera, la planta del cannabis y los medicamentos a base de cannabis (CbM) han pasado por alto los estudios tradicionales basados en evidencia, y han sido legalizados en un número creciente de países sin pasar por el camino habitual de aprobación de medicamentos⁴.

Sin embargo, el uso de cannabis medicinal aún es muy cuestionado, debido a que sigue habiendo una falta de evidencia sólida sobre su eficacia y seguridad⁵. La comunidad médica debe conocer la evidencia actual al respecto para poder asesorar de manera competente a los pacientes. Los objetivos de este artículo son los siguientes: exponer una revisión de la situación actual de la evidencia, de los obstáculos encontrados (con las diferentes alternativas para conseguir esta evidencia) y de los posicionamientos de las respectivas sociedades del dolor respecto a la utilización del cannabis medicinal para el tratamiento del dolor.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos una búsqueda selectiva en PubMed con los términos de búsqueda (“Metanálisis” Y “Revisión sistemática” Y “dolor crónico” Y “cannabis”) para hacer una revisión de las revisiones sistemáticas y metanálisis más recientes.

Aunque la IASP categoriza desde 2019 el dolor crónico en nueve categorías⁶, con un objetivo didáctico utilizaremos los términos clásicos de dolor oncológico y no oncológico para analizar la evidencia existente sobre el uso de cannabis para el tratamiento del dolor.

DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

La primera revisión sistemática sobre la eficacia del cannabis en dolor crónico no oncológico data de 2011. En dicho trabajo, Lynch y cols.⁷ analizan en un total de 18 trabajos la efectividad analgésica del cannabis para el tratamiento de dolor neuropático, fibromialgia o artritis reumatoide, encontrando una eficacia modesta en sus conclusiones. En la misma línea, Chang y cols. realizan una revisión narrativa en 2021 englobando 151 artículos, encontrando una evidencia a favor para el uso de cannabis en este contexto pero cuantificada como débil (GRADE)⁸. En estudios como el de Fisher y cols., de 2021, se pone de manifiesto una vez más la escasez de estudios de calidad, y que con la evidencia disponible no es aconsejable recomendar con confianza el uso de cannabis medicinal en dolor crónico no oncológico⁹.

DOLOR NEUROPÁTICO

La revisión realizada para la Cochrane por Mücke y cols., en 2018, evalúa la evidencia existente del cannabis medicinal para el dolor neuropático en adultos. Una vez más se confirma la falta de estudios de calidad (aceptándose solo 16 estudios del millar preseleccionado)¹⁰. Se concluye que existe incertidumbre sobre la evidencia de los cannabinoides como tratamiento del dolor neuropático. Es quizá por ello que las guías de manejo de dolor neuropático de las sociedades canadiense o europea recomiendan el uso de cannabis como tercera o cuarta línea de tratamiento¹¹. Finalmente se puede concluir que, aunque en promedio se habla de mejoras en el VAS de hasta el 30 %¹², la evidencia de calidad baja o muy baja para su eficacia, efectos adversos y duración en el tiempo, no se puede recomendar el uso de cannabis como tratamiento de primera línea, reservándose para casos refractarios¹³.

DOLOR ONCOLÓGICO

El primer estudio sobre la utilidad del cannabis en dolor oncológico data de 1975. Los estudios preclínicos sugieren claros beneficios analgésicos mediados por: la inhibición de la liberación de neurotransmisores presinápticos, por la modificación de la excitabilidad postsináptica, por la activación de las vías inhibitorias descendentes y por la reducción de la neuroinflamación. Sin embargo, existe escasa evidencia para la recomendación y la traslación de sus resultados a la clínica, según varios metanálisis⁶. A pesar de la utilidad potencial del cannabis como ahorrador de morfínicos en plena epidemia de opioides, y con un aumento de la prevalencia del dolor oncológico (debido en parte a la mejoría de los tratamientos y por tanto de la supervivencia), los estudios actuales carecen de la calidad y por tanto de la evidencia necesaria para arrojar resultados concluyentes¹⁴.

POSICIONAMIENTO DE LAS DIFERENTES SOCIEDADES DEL DOLOR

En 2014, la Sociedad Canadiense del Dolor recomendó los cannabinoides como opción de tratamiento de tercera línea en el tratamiento del dolor neuropático crónico¹⁵. En 2018, el Grupo de Trabajo de la Federación Europea del Dolor (EFIC) declaró que los MBC/CM pueden considerarse como terapia de tercera línea para el dolor neuropático crónico¹⁶. Esta recomendación fue adoptada por la Sociedad Alemana del Dolor en el documento de posición del 2019¹⁷.

En 2020, el National Institute for Health Care Excellence (Reino Unido) recomendó que no se debía iniciar el tratamiento con cannabinoides para el dolor neuropático por falta de evidencia¹⁸. En 2020, el capítulo francés de la IASP y la Sociedad Francesa de Neurología concluyeron que no había pruebas concluyentes para el uso de cannabinoides (nabiximols oromucosos, THC oral) en el dolor neuropático debido a la gran cantidad de ensayos de alta calidad que arrojaron resultados negativos¹⁹. En marzo de 2021, la IASP emitió una declaración de que, en ese momento, no se podía respaldar el uso de cannabinoides para el tratamiento del dolor debido a la falta de evidencia de investigaciones de alta calidad. Añadía también que no se podían descartar las experiencias vividas por personas con dolor que se habían beneficiado del uso de cannabinoides²⁰.

PRINCIPALES OBSTÁCULOS PARA CONSEGUIR EVIDENCIA

Problemas regulatorios

En primer lugar, hasta diciembre del 2020 el cannabis estuvo en la lista IV de la Convención sobre drogas de 1961, un espacio reservado para las sustancias más perjudiciales y sin potencial médico reconocido. Esta circunstancia ha dificultado, ralentizado y encarecido durante muchos años la realización de ensayos clínicos debido a los problemas regulatorios con una sustancia ilegal hasta esa fecha. Es por ello que, hasta hace poco, los resultados de los estudios sobre seguridad y eficacia, que se han publicado en su mayoría, no son extrapolables al paciente con dolor, al haber sido obtenidos los datos de poblaciones que utilizaban el cannabis para uso recreativo.

En este entorno regulatorio, la dificultad de obtención de las muestras dificultó la realización de ensayos clínicos con tamaños muestrales adecuados y con una duración prolongada.

Múltiples sustancias con propiedades medicinales

En la planta del cannabis medicinal existen más de 450 sustancias activas medicinales con posible interacción sinérgica entre ellas. Entre los cannabinoides existen 11 familias, con un total de más 110 cannabinoides, siendo cuantificables en laboratorios convencionales alrededor de 25. El cannabis medicinal supone, por lo tanto, un reto para la realización de ensayos clínicos convencionales en donde se estudia una única molécula, de la cual se conoce su dosis exacta.

Heterogeneidad en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

Los ECA publicados hasta el momento varían considerablemente en el tamaño y las características de la población, tipo de dolor, los cannabinoides administrados (que van desde la planta de cannabis hasta el $\Delta 9$ -trans-tetrahidrocannabinol [THC] sintético), dosis y proporciones de los componentes principales THC y CBD, vía de administración, duración del tratamiento (horas a meses) y medidas de resultado primarias²¹.

CONCLUSIÓN

Existe evidencia terapéutica para el uso analgésico de cannabis, pero de baja calidad y enormemente heterogénea. Podemos concluir con alta o moderada calidad de evidencia que el uso de cannabinoides se asocia a una mejoría pequeña o muy pequeña del dolor, de la capacidad física y de la calidad del sueño en pacientes con dolor crónico²².

Son necesarias más líneas de investigación sobre receptores CB2 agonistas selectivos²³, CB1 periféricos restrictivos o inhibidores de la FAAH²⁴, junto con estudios clínicos de

calidad, para que las futuras guías clínicas puedan responder con seguridad, sobre la ruta y la indicación más conveniente para el uso de cannabis medicinal en el tratamiento del dolor crónico.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torralba A, Miquel A, Darba J. Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa "Pain Proposal". *Rev Soc Esp Dolor*. 2014;21(1):16-22. DOI: 10.4321/S1134-80462014000100003.
2. Rodríguez MJ, García AJ. Costes del dolor neuropático según etiología en las Unidades del Dolor en España. *Rev Soc Esp Dolor*. 2007;6:404-15.
3. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
4. Fitzcharles MA, Eisenberg E. Medical cannabis: a forward vision for the clinician. *Eur J Pain*. 2018;22(3):485-91. DOI: 10.1002/ejp.1185.
5. Fitzcharles MA, Shir Y, Häuser W. Medical cannabis: strengthening evidence in the face of hype and public pressure. *CMAJ*. 2019;191(33):E907-8. DOI: 10.1503/cmaj.190509.
6. Teede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases [ICD-11]. *Pain*. 2019;160(1):19-27. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
7. Lynch mE, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non cancer pain. a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 ;72(5):735-44.

8. Chang Y, Zhu M, Vannabouathong C, Mundi R, Chou RS, Bhandari M. Medical Cannabis for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review of Health Care Recommendations. *Pain Res Manag.* 2021;2021:8857948. DOI: 10.1155/2021/8857948.
9. 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.
10. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD012182. DOI: 10.1002/14651858.CD012182.pub2.
11. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician.* 2017;63(11):844-52.
12. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(24):2456-73. DOI: 10.1001/jama.2015.6358.
13. Sainsbury B, Bloxham J, Pour MH, Padilla M, Enciso R. Efficacy of cannabis-based medications compared to placebo for the treatment of chronic neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis. *J Dent Anesth Pain Med.* 2021;21(6):479-506. DOI: 10.17245/jdapm.2021.21.6.479.
14. Noori A, Miroshnychenko A, Shergill Y, Ashoorion V, Rehman Y, Couban RJ, et al. Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ Open.* 2021;11(7):e047717. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-047717.
15. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014;19(6):328-35. DOI: 10.1155/2014/754693.
16. 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.

17. Petzke F, Karst M, Gastmeier K, Radbruch L, Steffen E, Häuser W. Ad-hoc-Kommission der Deutschen Schmerzgesellschaft "Cannabis in der Medizin." Position paper on medical cannabis and cannabis-based medicines in pain medicine [in German]. *Schmerz*. 2019;33(5):449-65. DOI: 10.1007/s00482-019-00407-2.
18. National Institute for Health and Care Excellence Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2020.
19. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(5):325-52. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.01.361.
20. Haroutounian S, Arendt-Nielsen L, Belton J, Blyth FM, Degenhardt L, Di Forti M, et al. International Association for the Study of Pain Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia: research agenda on the use of cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management. *Pain*. 2021;162(Suppl. 1):S117-24. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002266.
21. 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.
22. Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2021;374:n1034. DOI: 10.1136/bmj.n1034.
23. Chung M, Kim HK, Abdi S. Update on cannabis and cannabinoids for cancer pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33(6):825-31. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000934.

24. Baswan SM, Klosner AE, Glynn K, Rajgopal A, Malik K, Yim S, et al. Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) for Skin Health and Disorders. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:927-42. DOI: 10.2147/CCID.S286411.

Prepublicación