

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

# Posibilidades terapéuticas de los cannabinoides en el dolor neuropático: una revisión sistemática

Egilea /Autor:

**Nerea Pérez Poyo**

Zuzendaria / Director/a:

**Cristina Miguélez Palomo**

© 2021, Nerea Pérez Poyo

## **ABREVIATURAS**

CBD: cannabidiol

EVA: escala visual análoga

FDA: Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos

NNT: número necesario a tratar

NPS: escala de dolor neuropático

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*

Receptor CB1: receptor cannabinoide 1

Receptor CB2: receptor cannabinoide 2

Receptor NMDA: receptor N-metil-D-aspartato

THC: delta-9-tetrahidrocannabinol

## INDICE

RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. DOLOR NEUROPÁTICO.....	1
1.1.1. Definición.....	1
1.1.2. Diagnóstico.....	3
1.1.3. Terapias actuales.....	4
1.1.3.1. Tratamientos de primera línea.....	4
1.1.3.2. Tratamientos de segunda línea.....	5
1.1.3.3. Tratamientos de tercera línea.....	5
1.1.3.4. Terapias intervencionistas.....	6
1.1.4. Estrategias terapéuticas emergentes.....	6
1.2. LOS CANNABINOIDES.....	7
1.2.1. Características generales y clasificación.....	7
1.2.2. Sistema endocannabinoide.....	9
1.2.3. Uso terapéutico .....	11
1.2.4. Efectos adversos.....	12
2. OBJETIVOS.....	13
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	13
3.2. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	14
3.2.1. Fuentes de datos.....	14
3.2.2. Estrategia de búsqueda.....	14
3.2.3. Selección de estudios.....	15
4. RESULTADOS.....	15
4.1. DISEÑO DE LOS ESTUDIOS.....	16

4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS.....	17
4.3. EFECTOS SOBRE EL ALIVIO DEL DOLOR.....	18
4.3.1. Eficacia del THC inhalado.....	18
4.3.2. Eficacia de cannabinoides mediante administración oral.....	20
4.3.3. Eficacia de administración tópica.....	21
4.4. SEGURIDAD DE LOS CANNABINOIDES.....	22
4.4.1. Efectos adversos del THC inhalado.....	22
4.4.2. Efectos adversos de los cannabinoides por vía oral.....	23
4.4.3. Efectos adversos del CBD tópico.....	24
5. DISCUSIÓN.....	24
6. CONCLUSIONES.....	28
7. BIBLIOGRAFÍA.....	29

## **RESUMEN**

El dolor neuropático es un proceso que afecta aproximadamente a un 3-17% de la población y que tiene lugar tras una lesión o enfermedad primaria del sistema nervioso somatosensorial, pudiendo provocar una transmisión alterada y desordenada de señales sensoriales en la medula espinal y el cerebro. Esta patología tiende a cronificarse y a responder cada vez menos a los analgésicos convencionales, alterando gravemente la calidad de vida de los pacientes.

Los fármacos más estudiados para el tratamiento del dolor neuropático son los antidepresivos y los antiepilépticos, sin embargo, con el tiempo éstos tienden a disminuir su eficacia siendo necesaria la investigación de nuevas alternativas. Dentro de estas nuevas alternativas estudiadas para el tratamiento de esta patología se encuentran los cannabinoides, tanto naturales como sintéticos, que mediante la acción sobre receptores cannabinoides (CB1 y CB2) producen efecto analgésico.

El objetivo de esta revisión sistemática consiste en analizar la eficacia y la seguridad de distintos cannabinoides en diferentes tipos de dolor neuropático.

Los resultados obtenidos demuestran una mayor eficacia analgésica del THC inhalado en comparación con otros cannabinoides orales. En cuanto a los efectos adversos y psicoactivos, en general no fueron graves ni limitantes de la dosis.

Por tanto, los cannabinoides podrían ser a largo plazo una alternativa en el tratamiento del dolor neuropático resistente a los tratamientos convencionales. Sin embargo, se necesitan más estudios que determinen si el beneficio supera a los posibles riesgos y efectos adversos.

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. DOLOR NEUROPÁTICO**

#### **1.1.1. Definición**

El dolor neuropático se puede definir como un proceso que ocurre después de una lesión o enfermedad primaria del sistema nervioso somatosensorial (1,2). Este

sistema permite la percepción del tacto, la presión, el dolor, la temperatura, la posición, el movimiento y la vibración; y una lesión en el mismo puede provocar una transmisión alterada y desordenada de señales sensoriales en la medula espinal y el cerebro (3). Fisiopatológicamente es importante diferenciar, sobre todo a la hora del tratamiento, el dolor neuropático de otros tipos de dolor crónico como el nociceptivo. Este último, se produce cuando un estímulo químico, térmico o mecánico activa los receptores para el dolor; y es la consecuencia de una lesión que se produce en ese momento y no a causa de alteraciones en las estructuras nerviosas (4).

El dolor neuropático es el resultado de una serie de diferentes mecanismos patológicos y se suele describir en función de la localización anatómica o etiología. En la mayoría de casos, las condiciones y estados fisiopatológicos que determinan la aparición de este tipo de dolor son trastornos metabólicos (p.ej., neuropatía diabética periférica), neuropatías asociadas a infecciones virales (p. ej., neuralgia postherpética, VIH, lepra), trastornos autoinmunes que afectan al sistema nervioso (p.ej., esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barre), neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia, daño al sistema nervioso de origen traumático (p.ej., lesión de la medula espinal y amputación), trastornos inflamatorios, neuropatías hereditarias y canalopatías (3,5) (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Características del dolor neuropático (5)

Localización	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Central: medula espinal, tronco cerebral, tálamo y corteza)</li> <li>- Periférico: nervio, plexo, ganglio raíz dorsal, raíz</li> </ul>
Distribución	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Localizado: área bien delimitada y consistente de máximo dolor</li> <li>- Difuso</li> </ul>
Etiología	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trauma</li> <li>- Isquemia o hemorragia</li> <li>- Inflamación</li> <li>- Neurotoxicidad</li> <li>- Neurodegeneración</li> <li>- Paraneoplásico</li> <li>- Metabólico</li> <li>- Déficit vitamínico</li> <li>- Cáncer</li> </ul>
Mecanismos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Descargas ectópicas</li> <li>- Pérdida de inhibición</li> <li>- Sensibilización periférica</li> <li>- Sensibilización central</li> </ul>

En cuanto a los signos y síntomas relacionados con la presencia de dolor neuropático se encuentran la alodinia (dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor), hiperalgesia (un aumento en la percepción del dolor generado por un estímulo que provoca dolor) y parestesia (una condición que determina la percepción de sensaciones anómalas comparables a hormigueo, picazón e incluso pérdida de sensibilidad). En los pacientes que lo sufren, el dolor percibido suele ser espontáneo, manifestándose sin necesidad de estímulo (6). Los síntomas persisten y tienden a volverse crónicos y a responder menos a los analgésicos. Las alteraciones del sueño, la ansiedad y la depresión son frecuentes y graves en pacientes con dolor neuropático, y la calidad de vida está más deteriorada en pacientes con dolor neuropático crónico que en aquellos con dolor crónico no neuropático que no proviene de nervios dañados o irritados (7,8).

Debido a la falta de consenso sobre la definición de dolor neuropático, la incidencia y la prevalencia del mismo en la población mundial son difíciles de estimar. Afecta a aproximadamente a un 3-17 % de la población, alcanzando un pico entre los 50 y 64 años. Además, es más prevalente entre las mujeres (60,5% de los pacientes) (9).

### **1.1.2. Diagnóstico**

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor elaboró un sistema para determinar el nivel de certeza con el que el dolor en cuestión es neuropático en contraposición, por ejemplo, al dolor nociceptivo (8). Si el historial del paciente sugiere la presencia de una lesión o enfermedad neurológica y el dolor podría estar relacionado con tal, mediante el uso de herramientas de detección validadas, y la distribución del dolor es neuroanatomicamente plausible, se denomina dolor neuropático “posible”. Por otro lado, el dolor neuropático “probable” requiere pruebas de apoyo obtenidas mediante un examen clínico de los signos sensoriales, como pruebas de cabecera y pruebas sensoriales cuantitativas. Por último, el dolor neuropático “definido” requiere que una prueba de diagnóstico objetiva confirme la lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial, para ello se podrían emplear pruebas neurofisiológicas y biopsia de piel. Un hallazgo mínimo probable de dolor neuropático debe conducir al tratamiento (3).

Partiendo del supuesto de que existen cualidades características indicativas de dolor neuropático en la percepción sensorial, se han desarrollado varias herramientas de detección para identificar las condiciones de dolor neuropático o los componentes neuropáticos de los síndromes de dolor crónico (10). Estos cuestionarios informados por el paciente son fáciles de usar, por ejemplo, el cuestionario Douleur Neuropathique-4 items o painDETECT (11,12). Sirven para evaluar tanto los síntomas característicos del dolor neuropático como para distinguir dolor neuropático y no neuropático con especificidad y sensibilidad cuando se aplica en pacientes con dolor crónico. Otras herramientas, como el Inventario de síntomas del dolor neuropático (13), se han desarrollado más específicamente para la cuantificación de los síntomas y las dimensiones neuropáticas y han contribuido a realizar un fenotipo adicional de pacientes individuales, especialmente para ensayos clínicos.

Por otro lado, cabe mencionar una herramienta menos específica pero de las más utilizadas en la práctica clínica para medir el dolor, la Escala Visual Análoga (EVA). Partiendo de la base de que el dolor es una experiencia subjetiva, y por ello difícilmente cuantificable, mediante esta escala el paciente tiene que numerar su dolor del 0 al 10; siendo 0 ausencia de dolor y 10 el mayor dolor o el más insoportable que pueda experimentar una persona (14).

### **1.1.3. Terapias actuales**

El manejo del dolor neuropático generalmente se enfoca en tratar los síntomas porque la causa del dolor rara vez puede tratarse, y además, el tratamiento de las afecciones etiológicas, como la diabetes mellitus, suele ser insuficiente para aliviar el dolor. Los pacientes con dolor neuropático generalmente no responden a analgésicos como AINEs u opioides débiles como la codeína. El enfoque tradicional para el tratamiento es comenzar con terapias farmacológicas y complementarias conservadoras antes de utilizar estrategias de intervención, como bloqueos nerviosos y neuromodulación. Sin embargo, la eficacia limitada de los fármacos, el envejecimiento de la población, la polifarmacia en pacientes de edad avanzada y los efectos adversos relacionados con los opioides han dado lugar a un uso cada vez mayor de terapias intervencionistas (3) (**Tabla 2**).

#### **1.1.3.1. Tratamientos de primera línea**

Los antidepresivos y antiepilépticos han sido los fármacos más estudiados en el dolor neuropático. Entre los antidepresivos, los tricíclicos como la amitriptilina, y los inhibidores de la receptación de serotonina-noradrenalina como la duloxetina, han confirmado su eficacia en diversas afecciones de dolor neuropático (15).

Entre los antiepilépticos, la eficacia de la pregabalina y la gabapentina, se establece mejor para el tratamiento de dolor neuropático periférico y, en menor medida, para el dolor por lesión de medula espinal. Sin embargo, el número de ensayos con resultados negativos ha aumentado en los últimos 5 años (16).

La combinación de pregabalina o gabapentina con un antidepresivo tricíclico u opioide en dosis más bajas ha obtenido efectos beneficiosos en comparación con la monoterapia en el dolor neuropático periférico (17–19). Estos estudios proporcionan una justificación para el uso de combinaciones de fármacos, en dosis moderadas, en pacientes que no pueden tolerar la monoterapia en dosis altas.

#### 1.1.3.2. Tratamientos de segunda línea

En este grupo se encuentran la lidocaína y la capsaicina, los cuales se recomiendan en pacientes con dolor neuropático periférico. Los parches de lidocaína reducen localmente la descarga nerviosa ectópica espontánea mediante el bloqueo de los canales de sodio activados por voltaje. Por su parte, la capsaicina es un potente agonista del receptor vainilloide tipo 1 en las fibras nociceptivas, lo que lleva a la desensibilización y desfuncionalización de este receptor (20).

Por otro lado, también se considera tratamiento de segunda línea el tramadol, un agonista opioide e inhibidor de la receptación de serotonina-noradrenalina, el cual se ha demostrado que es eficaz principalmente en el dolor neuropático periférico (18).

#### 1.1.3.3. Tratamientos de tercera línea

La toxina botulínica A es una potente neurotoxina comúnmente utilizada para el tratamiento de la hiperactividad muscular focal y ha demostrado tener un papel beneficioso en el tratamiento del dolor neuropático periférico (dolor neuropático diabético, neuralgia postherpética y neuralgia del trigémino) (21–23).

La oxycodona y la morfina son dos opioides potentes recomendados como tercera línea por su complejidad de seguimiento y control y por sus posibles efectos secundarios adversos del abuso de drogas (20).

#### 1.1.3.4. Terapias intervencionistas

Los tratamientos intervencionistas como los bloqueos nerviosos o los procedimientos quirúrgicos que administran medicamentos en áreas específicas, o la modulación de estructuras neurales específicas, brindan estrategias de tratamiento alternativas en pacientes seleccionados con dolor neuropático refractario (24,25). Aunque generalmente son seguras, la estimulación de la medula espinal y la estimulación de nervios periféricos se han asociado con complicaciones biológicas como infecciones o efectos relacionados con la programación o el tratamiento (incluidas parestesias dolorosas) (26,27).

#### 1.1.4. Estrategias terapéuticas emergentes

La mayoría de los tratamientos disponibles para el dolor neuropático tienen una eficacia moderada y presentan efectos secundarios que limitan su uso; por lo tanto, es necesario desarrollar nuevos enfoques terapéuticos que palien estas diferencias. En este sentido, se han estudiado en varios estudios clínicos y preclínicos con buenos resultados antagonistas del receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA), como la ketamina y la memantina. Los receptores NMDA son receptores ionotrópicos de glutamato, y las alteraciones de sus funciones están implicadas en diversos trastornos del sistema nervioso, como el dolor neuropático, por ello se investigan ampliamente como posibles dianas terapéuticas. La memantina es un antagonista del receptor NMDA no competitivo y ha sido aprobado por la Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (1).

Por otro lado, varios ensayos clínicos sugieren la eficacia de los derivados de *Cannabis Sativa* en la modulación del dolor neuropático. El *Cannabis Sativa* es una planta compleja que contiene alrededor de 100 cannabinoides, de los cuales el delta-

9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta$ -9-THC) es el más estudiado por sus propiedades psicoactivas (1).

También existen técnicas de estimulación transcraneal no invasiva, con un enfoque terapéutico útil en pacientes con dolor neuropático refractario que incluyen la estimulación magnética transcraneal repetitiva, la cual produce corrientes eléctricas en la corteza, y estimulación transcraneal de corriente directa (28).

La estimulación de la columna dorsal constituye otra terapia alternativa útil para los pacientes que no responden al tratamiento estándar. Es una técnica invasiva que implica la estimulación de las columnas dorsales de la medula espinal mediante la administración de impulsos eléctricos a frecuencias de alrededor de 50Hz que son capaces de suprimir la hiperexcitabilidad neuronal central (1).

**Tabla 2.** Resumen de las opciones terapéuticas en el dolor neuropático.

Tratamientos de primera línea	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antidepresivos: tricíclicos e inhibidores de la receptación de serotonina-noradrenalina.</li> <li>- Antiepilépticos: pregabalina y gabapentina.</li> </ul>
Tratamientos de segunda línea	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lidocaína</li> <li>- Capsaicina</li> <li>- Tramadol</li> </ul>
Tratamientos de tercera línea	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxina botulínica A</li> <li>- Oxiconona</li> <li>- Morfina</li> </ul>
Terapias intervencionistas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bloqueos nerviosos</li> <li>- Procedimientos quirúrgicos que administran medicamentos en áreas específicas</li> <li>- Modulación de estructuras neurales específicas</li> </ul>
Estrategias terapéuticas emergentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antagonistas del receptor glutamatérgico NMDA: ketamina y la memantina</li> <li>- Derivados de <i>Cannabis Sativa</i></li> <li>- Estimulación transcraneal no invasiva</li> <li>- Estimulación de la columna dorsal</li> </ul>

## 1.2. LOS CANNABINOIDES

### 1.2.1. Características generales y clasificación

Como se ha mencionado anteriormente, el dolor neuropático en ocasiones es difícil de manejar, volviéndose resistente a los tratamientos convencionales. Dentro de las nuevas estrategias terapéuticas se contempla el posible uso de los cannabinoides

como alternativa en los casos en los que los tratamientos actuales no son capaces de controlar este tipo de dolor.

La planta *Cannabis Sativa*, cuyos principios activos son los cannabinoides, es la especie vegetal más ampliamente difundida y consumida mundialmente como droga ilícita recreacional. Además, posee el más prolongado record histórico atribuible a su uso por la humanidad con fines medicinales (29). Esta planta contiene más de 400 sustancias, de las cuales unas 61 tienen estructura cannabinoide, similar a la de su principio activo más importante, el THC. Éste es el responsable de la mayoría de las acciones psicoactivas y efectos terapéuticos atribuidos al cannabis, como los efectos antiemético, analgésico, sedante y estimulante del apetito (30).

Los cannabinoides son definidos como todas aquellas sustancias químicas, independientemente de su origen o estructura, que se enlazan a proteínas receptoras específicas (receptores CB1, CB2 y otros). Según la farmacognosia, estas sustancias se clasifican en 2 grupos: cannabinoides naturales y sintéticos. Dentro del primer grupo se encuentran los fitocannabinoides, componentes primordiales de la planta *Cannabis Sativa* y representados por el THC (29). Al respecto, se han reconocido 10 familias de fitocannabinoides, entre las cuales destacan: delta-trans-tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), delta-8-tetrahidrocannabinol, cannabidiol (CBD), cannabigerol, cannabinol y cannabitriol (31).

Asimismo, también pertenecen a los cannabinoides naturales los endocannabinoides, ligandos endógenos naturales (mediadores químicos) que son producidos por los organismos animales y humanos y que están estrechamente vinculados con los receptores cannabinoides. Los más conocidos de este grupo son la anandamida (N-araquidonil-etanolamida) y el 2-araquidonil-glicerol (32).

Finalmente se encuentran los cannabinoides sintéticos, como el dronabinol o la nabilona, que son compuestos totalmente creados en el laboratorio a partir de finales de los 80, momento en el que se comenzaron a diseñar como herramientas para la caracterización estructural de los receptores cannabinoides, teniendo en cuenta sus similares propiedades con los cannabinoides naturales (33).

A día de hoy existe una gran controversia entre los que todavía promueven la utilización de sus principios activos con fines terapéuticos y los que consideran que

aún es temprana su introducción en la clínica, dada la necesidad de continuar los estudios de sus efectos farmacológicos para la salud humana (29).

La realización de ensayos clínicos para aprobar su uso como medicamento es difícil por razones logísticas (es difícil conseguir financiación y la planta o sus extractos), metodológicos (difícil el enmascaramiento y el control de la variabilidad inter e intraindividual de los efectos así como encontrar variables que midan objetivamente las mejorías sintomáticas subjetivas de los pacientes) y legales (en la mayoría de países es una droga de abuso ilegal) (30).

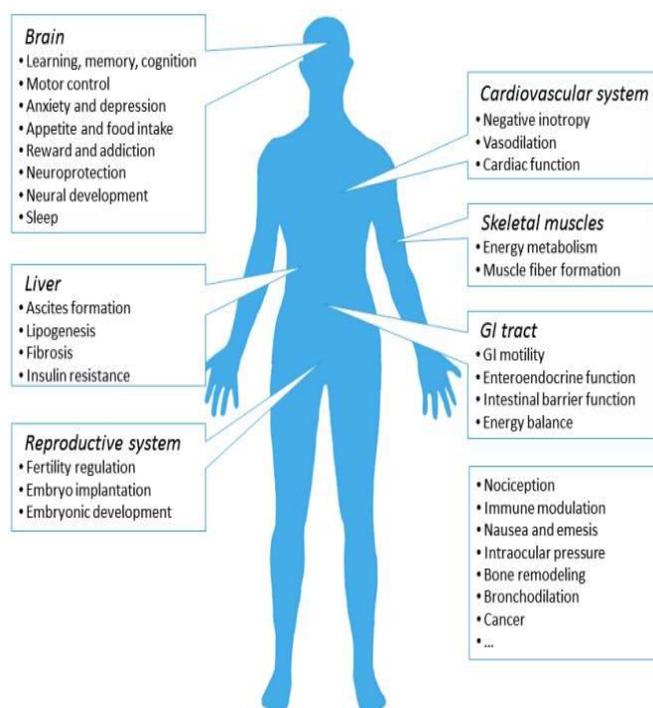
### **1.2.2. Sistema endocannabinoide**

Para comprender los efectos fisiológicos y farmacocinéticos de cualquiera de los tres tipos de cannabinoides, es preciso entender el funcionamiento del sistema cannabinoide endógeno, el cual es un complejo sistema de señalización constituido por cuatro elementos (34):

- Receptores cannabinoide CB1 y CB2 acoplados a proteínas G.
- Endocannabinoides endógenos.
- Enzimas responsables de la biosíntesis y metabolismo de los endocannabinoides.
- Mecanismos específicos que participan en la acumulación celular de endocannabinoides.

Los receptores cannabinoides mayormente investigados son los CB1 y CB2, localizados en la membrana celular neuronal, especialmente en las terminales presinápticas (35). Ambos receptores pertenecen a la extensa familia de receptores acoplados a proteínas G, diferenciándose en el modo de transmitir la señal y en su distribución por los diferentes tejidos (36). Los CB1 se encuentran principalmente en las neuronas de la corteza, la médula espinal y el sistema nervioso periférico; aunque también están presentes en ciertos órganos y tejidos periféricos como glándulas endocrinas, glándulas salivales, leucocitos, bazo, corazón y en determinadas zonas de los aparatos reproductor, urinario y gastrointestinal (37). Estos receptores se encuentran en las regiones del cerebro responsables del movimiento (ganglios basales, cerebelo), del procesamiento de la memoria (hipocampo, corteza cerebral) y de la modulación del dolor (ciertas partes de la medula espinal, sustancia gris

periacueductal). Sin embargo, su presencia en el tronco cerebral es baja, lo cual puede explicar la ausencia de efectos adversos a este nivel como resultado del consumo de cannabis. Existen receptores CB1 en las terminaciones de los nervios, tanto centrales como periféricos, que inhiben la liberación de algunos neurotransmisores. De este modo, la activación de los receptores CB1 protege al sistema nervioso frente la sobreactivación o sobreinhibición provocada por los neurotransmisores. En la **figura 1** se observan los principales sitios de localización y funciones asociadas al receptor CB1 (38). Por otro lado, los receptores CB2 se encuentran principalmente en las células inmunitarias, entre ellas los leucocitos, el bazo y las amígdalas. (39). Una de las funciones de los receptores cannabinoides en el sistema inmunitario es la modulación de la liberación de las citoquinas, responsables de la inflamación y regulación del sistema inmunológico. Puesto que los compuestos que activan selectivamente los receptores CB2 no causan efectos psicológicos, estos receptores se están convirtiendo cada vez más en blanco de la investigación de las aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides como analgésicos, antiinflamatorios y antineoplásicos (37).



**Figura 1: localización y funciones asociadas al CB1 en el cuerpo humano.** Figura obtenida de Zou y Kumar (38)

Tras la identificación de los receptores cannabinoides se descubrieron los ligandos endógenos para los mismos, conocidos como endocannabinoides y que en el cerebro actúan como neuromoduladores. Entre los endocannabinoides identificados hasta ahora se encuentran la anandamida (N-araquidonil-etanolamida), el 2-araquidonil-glicerol, el éter del 2-araquidonil-glicerol (éter de noladín), el O-araquidoniletanolamina (virodhamina) y la N-araquidonil-dopamina (39). Una de las características de la señalización endocannabinoide es que estas moléculas no se sintetizan ni almacenan en las células nerviosas, sino que son generadas a partir de sus precursores y liberadas a demanda (40).

La amplia variedad de acciones biológicas asociadas a los cannabinoides ha abierto la posibilidad de desarrollar compuestos farmacológicamente activos para actuar sobre estos receptores cannabinoides o sobre los mecanismos de regulación de los ligandos endógenos, los cuales pueden ser útiles en el tratamiento de diversas patologías (41).

### **1.2.3. Uso terapéutico**

Los productos a base de cannabis para uso medicinal contienen cannabinoides derivados de la planta de cannabis, incluido el THC, CBD o una combinación de ambos. Los cannabinoides sintéticos para uso medicinal suelen imitar los efectos de cannabinoides específicos como el THC. Existen varios productos diferentes para uso medicinal y estos difieren en el perfil, la formulación, las indicaciones autorizadas y las condiciones de prescripción de THC/CBD. (42)

*Sativex*® (Nabiximol) es un aerosol oral que contiene THC y CBD en una proporción de 1:1, y está autorizado para el tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple en 29 países (42). Además, es el único medicamento con cannabinoides autorizado para uso humano aprobado en España (43).

*Epidolex*® (CBD), fue autorizada por la FDA en el 2018 para el tratamiento de las convulsiones en dos formas raras y graves de epilepsia infantil: el síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Dravet (42). Esta fue la primera aprobación de la FDA para un medicamento cannabinoide derivado de plantas (44).

*Marinol*® (Dronabinol) y *Cesament*® (Nabilona), son medicamentos sintéticos que imitan los efectos del THC. El dronabinol tiene una estructura idéntica al THC, mientras que la nabilona tiene una estructura relacionada y es más potente que el dronabinol, requiriendo dosis más bajas para lograr la eficacia clínica. Países como EE.UU., Países Bajos, Alemania, Austria y Croacia han autorizado el uso de ambos productos. Están autorizados para el tratamiento de la pérdida de peso en pacientes con sida y de náuseas y vómitos en personas que reciben quimioterapia y que no han respondido adecuadamente a los antieméticos convencionales (42).

En cuanto al uso en el dolor neuropático, algunas guías como la Canadian Pain Society recomienda los medicamentos con base de cannabis como tratamiento de tercera línea para los síndromes de dolor neuropático crónico si los tratamientos establecidos han fracasado. Si bien es cierto que existen ensayos clínicos que demuestran su eficacia, todavía no existe evidencia de alta calidad para el uso clínico de los cannabinoides en esta patología (45).

#### **1.2.4. Efectos adversos**

Los efectos adversos de los cannabinoides dependen sobre todo de la vía de administración y de la duración de la exposición, causando efectos lesivos a varios niveles. Neurológicamente pueden causar convulsiones, somnolencia, ataxia y dolor de cabeza. En cuanto al sistema cardiovascular pueden producir hipertensión arterial, dolor de pecho y arritmias. A nivel neuropsicológico se ha descrito psicosis, agitación, ansiedad, alteraciones de la memoria, alucinaciones, ataques de pánico, agresividad, alucinaciones, paranoia y desregulación del estado de ánimo. Por último, los cannabinoides pueden asociarse a náuseas, vómitos e incremento del apetito (46).

En cuanto a las alteraciones neuropsicológicas asociadas al consumo crónico de cannabinoides, tienen lugar principalmente en las funciones ejecutivas y en la memoria a corto plazo, pero mayormente se observan en el aprendizaje debido a que se altera la capacidad para la atención y la concentración (47).

Cabe destacar que el consumo de cannabinoides sintéticos en individuos jóvenes se ha relacionado, además de las ideas suicidas y psicosis, con cuadros clínicos similares a la esquizofrenia (29).

En cuanto a la tolerancia y la dependencia, a menudo se desarrollan de manera paralela y en algunos casos la severidad de la dependencia física se relaciona directamente con la magnitud de la tolerancia. Por tanto, dado que la utilización continuada de cannabinoides conduce a cambios adaptativos en la señalización endocannabinoide, se puede aceptar también que estos cambios contribuyen al desarrollo de dependencia física del cannabis. Este síndrome de abstinencia puede variar de leve a moderado, siendo sus síntomas más destacados la irritabilidad, anorexia, ansiedad y aumento de la vigilia (41).

Por otro lado, cabe destacar el problema de la adicción, un peligro que afecta alrededor del 9% de las personas que prueban el cannabis. El número se eleva a aproximadamente 1 de cada 6 entre las personas que empiezan a fumarla en la adolescencia, y de entre 25-50% entre quienes la consumen a diario (48).

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo general de esta revisión sistemática es valorar, analizando la evidencia científica, si los cannabinoides podrían ser una alternativa terapéutica en el manejo del dolor neuropático resistente a los tratamientos convencionales. Para ello, se han planteado los siguientes objetivos específicos:

1. Evaluar la eficacia de distintos cannabinoides en el tratamiento de distintos tipos de dolor neuropático.
2. Analizar la seguridad y posibles efectos adversos de la terapia con cannabinoides.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se ha realizado un análisis bibliográfico sobre el uso terapéutico de los cannabinoides en el manejo de diversos tipos de dolor neuropático mediante una revisión sistemática de artículos publicados en bases de datos médicas online. Para

esta revisión se ha seguido la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*).

## 3.2. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

### 3.2.1. Fuentes de datos

La búsqueda bibliográfica se ha basado en artículos disponibles en la base de datos PubMed.

### 3.2.2. Estrategia de búsqueda

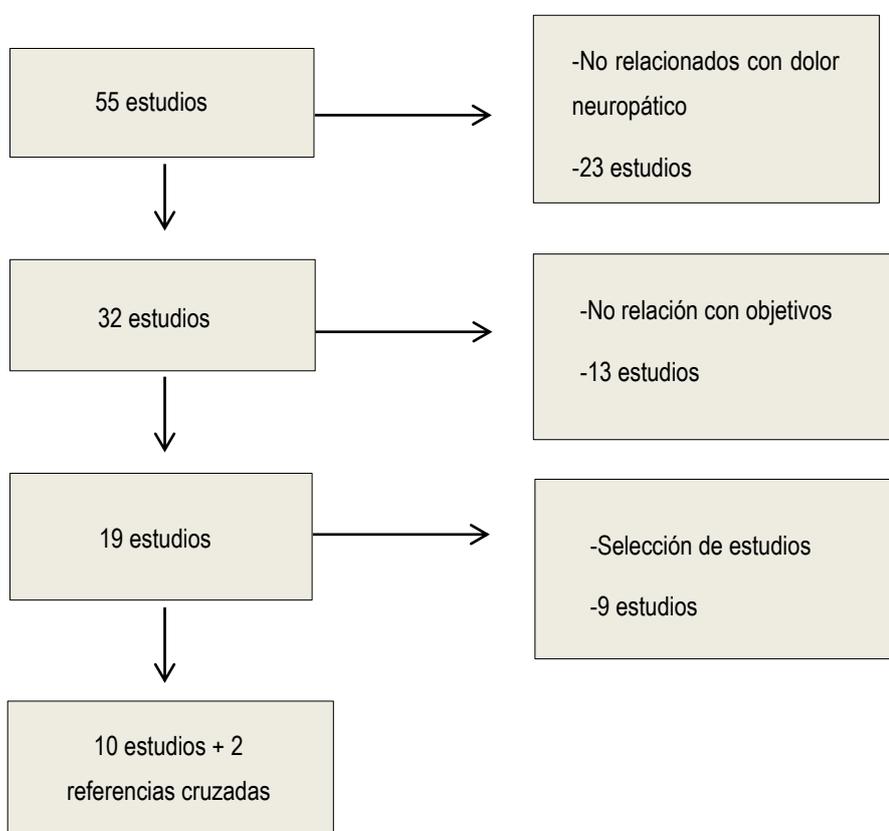
Los artículos utilizados para esta revisión se encontraron en la base de datos PubMed entre Septiembre y Diciembre de 2020 usando la siguiente estrategia de búsqueda: (cannabidiol OR THC OR cannabis OR cannabinoid) AND (neuropathic pain OR chronic pain). Los filtros empleados fueron los siguientes: artículos tipo ensayo clínico, realizados en humanos, escritos en castellano o inglés y publicados desde el año 2008 hasta la actualidad. Se excluyeron aquellos artículos que no estaban centrados en el dolor crónico de tipo neuropático y los que no estaban relacionados con los objetivos de este estudio (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Resumen de la búsqueda bibliográfica.

	Fuente : PubMed
Palabras clave	(cannabidiol OR THC OR cannabis OR cannabinoid) AND (neuropathic pain OR chronic pain).
Filtros	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayo clínico</li> <li>- Humanos</li> <li>- Castellano o Ingles</li> <li>- 2008-2020</li> </ul>
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No centrados en dolor neuropático</li> <li>- No relación con objetivos de la revisión</li> </ul>
Numero de resultados	<b>55</b>
Artículos seleccionados	<b>10+2 referencias cruzadas</b>

### 3.2.3. Selección de estudios

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica con los filtros mencionados, se consultaron los títulos de los artículos resultantes y se excluyeron aquellos que no presentaban interés. Posteriormente, se consultaron los resúmenes de los artículos restantes y se excluyeron aquellos que no tenían relación con nuestro objetivo. Finalmente se procedió a la lectura completa de los artículos restantes para la extracción de información (**Figura 2**).



**Figura 2.** Proceso de selección de los estudios de esta revisión.

## 4. RESULTADOS

De los 55 artículos encontrados tras la búsqueda bibliográfica, se incluyeron 9 de ellos de acuerdo con los criterios establecidos anteriormente. Además, se completó la revisión con 2 referencias cruzadas, por lo que analizamos 11 artículos centrados en

la eficacia y seguridad de distintos tipos de cannabinoides en diferentes tipos de dolor crónico neuropático.

#### 4.1. DISEÑO DE LOS ESTUDIOS

Todos los estudios seleccionados fueron de tipo ensayo clínico, de los cuales 9 fueron controlados con placebo y 1 fue comparado con otro fármaco (dihidrocodeína) (49). Todos ellos fueron doble ciego y todos menos uno (50) fueron aleatorizados. A continuación se muestran las características de los estudios seleccionados (**Tabla 4**).

**Tabla 4.** Características del diseño los estudios.

Estudio (referencia)	Diseño	Nº participantes
Frank <i>et al.</i> , 2008 (49)	Ensayo clínico Cruzado Aleatorizado Doble ciego	96
Ware <i>et al.</i> , 2010 (51)	Ensayo clínico controlado Aleatorizado Cruzado Doble ciego	21
Wallace <i>et al.</i> , 2015 (52)	Ensayo clínico controlado Aleatorizado Cruzado Doble ciego Fase II	16
Wilsey <i>et al.</i> , 2013 (53)	Ensayo clínico controlado Aleatorizado Cruzado Doble ciego Fase II	39
Weizman <i>et al.</i> , 2018 (54)	Ensayo clínico controlado Aleatorizado Cruzado Doble ciego	15
Wilsey <i>et al.</i> , 2016 (55)	Ensayo clínico controlado Aleatorizado	42

	Cruzado Doble ciego Fase II	
Ellis <i>et al.</i> , 2009 (50)	Ensayo clínico controlado Cruzado Doble ciego Fase II Un solo brazo	127
Schimrigk <i>et al.</i> , 2017 (56)	Ensayo clínico controlado Aleatorizado Doble ciego Paralelo Fase III +periodo abierto de 32 semanas	240
Selvarajah <i>et al.</i> , 2010 (57)	Ensayo clínico prospectivo controlado Aleatorizado Doble ciego Paralelo	30
Xu <i>et al.</i> , 2020 (58)	Ensayo clínico controlado Aleatorizado Doble ciego + periodo cruzado de 4 semanas	29

## 4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Los sujetos que forman parte de los estudios realizados son pacientes hombres y mujeres que presentaban distintos tipos de dolor crónico neuropático: neuropatía diabética dolorosa, dolor neuropático post-traumático o post-quirúrgico, dolor neuropático central o periférico, dolor neuropático radicular, dolor neuropático asociado a lesión de la medula espinal, dolor neuropático en relación con el VIH y dolor neuropático asociado a esclerosis múltiple.

En cuanto al tratamiento de estudio, la forma de presentación varía entre los diferentes estudios: 1 utilizó Nabilona (49), 4 emplearon THC inhalado (51–53,55), 1 THC sublingual (54), 1 THC fumado (50), 1 dronabinol (56), 1 Sativex (57). En la

siguiente tabla se exponen más detalladamente las características de los distintos estudios (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Resumen de los estudios seleccionados.

Nº estudio (referencia)	Nº pacientes	Edad	Tratamiento comparativo	Forma de presentación	Dosis	Patología
Frank <i>et al.</i> , 2008 (49)	92	23-84	Dihidrocodeina	Nabilona (oral)	240mg de dihidrocodeina y 2mg de nabilona	DN crónico
Ware <i>et al.</i> , 2010 (51)	21	>18	Placebo	THC inhalado	25mg al 0, 2,5, 6 y 9%	DN postraumático o posquirúrgico
Wallace <i>et al.</i> , 2015 (52)	16	>18	Placebo	THC inhalado	1%, 4% y 7%	Neuropatía diabética
Wilsey <i>et al.</i> , 2013 (53)	39	Edad media 50	Placebo	THC vaporizado	3,53 % y 1,29%	DN central y periférico
Weizman <i>et al.</i> , 2018 (54)	17	27-40	Placebo	THC sublingual	Media 15,4 +/- 2,2 mg	DN radicular crónico
Wilsey <i>et al.</i> , 2016 (55)	42	>18 y ≤ 70	Placebo	THC vaporizado	400mg al 2,9 o 6,7 %	DN por lesión en medula espinal
Ellis <i>et al.</i> , 2009 (50)	127		Placebo	THC fumado	1% y 8%	DN en el VIH
Schimrigk <i>et al.</i> , 2017 (56)	240	18-70	Placebo	Dronabinol (oral)	Entre 7,5 y 15 mg	DN asociado a EM
Selvarajah <i>et al.</i> , 2010 (57)	30	>18	Placebo	Sativex	THC [27mg/ml] y cannabidiol [25mg/ml]	Neuropatía diabética
Xu <i>et al.</i> , 2020 (58)	29	>18	Placebo	CBD tópico	4 aplicaciones/día	Neuropatía periférica de extremidades inferiores

### 4.3. EFECTOS SOBRE EL ALIVIO DEL DOLOR

#### 4.3.1. Eficacia del THC inhalado

En los estudios analizados, el componente cannabinoide mayoritariamente probado fue el THC inhalado en dosis variables. Esto es importante ya que a mayor dosis,

también aumentan los posibles efectos adversos. En general, no se encontraron grandes diferencias entre las distintas dosis activas, pero si entre las dosis activas y el placebo.

En el estudio de Wilsey *et al.* (55) las dosis activas se asociaron significativamente con menos dolor en comparación con el placebo ( $p < 0.05$ ), sin embargo, el impacto sobre el dolor no mostró distinción entre las dosis más bajas y más altas de THC. El número necesario a tratar (NNT) para lograr una reducción del dolor del 30% durante el periodo de 8 horas fue de 4 (IC: 95%) para la dosis más baja frente a placebo, y 3 (IC: 95%) para la dosis más alta versus placebo. En otro estudio del mismo autor (53) y de características similares, ambas dosis de dosis activas de THC (1,29% y 3,53%) produjeron respuestas equianalgésicas que fueron significativamente mejores que el placebo (placebo frente a dosis baja  $p = 0,0069$ ; placebo frente a dosis media  $p = 0,0023$ ). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los resultados de los grupos de dosis activa ( $p > 0,05$ ). Además, en ambos estudios se utilizaron mediciones de la Escala de dolor neuropático (NPS), las cuales determinaron que el THC afectó positivamente a varios de los descriptores de dolor multidimensional asociados con el dolor neuropático.

En el estudio de Ware *et al.* (51) se vio que la dosis alta de THC (9,4%) tiene una eficacia superior comparado con el placebo a la hora de reducir la intensidad del dolor, siendo la intensidad media diaria del dolor significativamente menor (IC: 95%,  $p = 0,023$ ). En cuanto a las preparaciones con potencia intermedia, produjeron grados de alivio intermedios pero no significativos. En resumen, una sola inhalación de 25mg de THC al 9,4% tres veces al día durante cinco días redujo la intensidad del dolor y fue bien tolerado. Por su parte, Wallace *et al.* (52) demostró una diferencia significativa en las puntuaciones de dolor entre las dosis ( $p < 0,001$ ). La puntuación media de intensidad del dolor en la dosis placebo fue más alta en comparación con las dosis baja ( $p = 0,031$ ), media ( $p = 0,04$ ) y alta ( $p < 0,001$ ) de THC. Por otro lado, no hubo diferencia estadística entre la dosis baja y la media ( $p = 0,92$ ); pero sí que hubo diferencia entre la dosis alta y las dosis media y baja (ambas  $p < 0,001$ ). En la **tabla 6** se resumen las diferencias estadísticas entre las distintas dosis.

**Tabla 6.** Resumen de las diferencias estadísticas entre las diferentes dosis en cuanto a la intensidad del dolor según Wallace *et al.*

Wallace <i>et al.</i> (52)	
Puntuación media de intensidad de dolor	
Placebo > dosis baja	P=0,031
Placebo > dosis media	P=0,04
Placebo > dosis alta	P<0,001
Dosis baja y dosis media	P=0,92
Dosis alta > dosis media y baja	Ambas p<0,001

Por último, Ellis *et al.*(50) concluyó que la reducción del dolor fue significativamente mayor con el cannabis en comparación con el placebo (diferencia mediana en la reducción del dolor=3,3 puntos DDS; p=0,016). La proporción de sujetos que lograron una reducción del dolor del 30% o más fue mayor para el cannabis activo que para la semana de cannabis placebo (0,46 frente a 0,18) (IC: 95%, p=0,043). El NNT para lograr una reducción del dolor del 30% (cannabis activo frente a placebo) fue de 3,5 (IC: 95%).

#### 4.3.2. Eficacia de cannabinoides mediante administración oral

En este apartado se incluyen distintos estudios que utilizan diferentes formulaciones, tanto sintéticas como naturales, mediante la administración por vía oral. El dronabinol fue estudiado por Schimrigk *et al.* (56), determinando que la intensidad del dolor durante las 16 semanas de tratamiento con dronabinol y placebo se redujo en 1,92 y 1,81 puntos sin diferencias significativas entre ellos (p=0,676). La reducción del dolor fue clínicamente relevante en ambos grupos, y durante el seguimiento a largo plazo su intensidad se mantuvo en un nivel bajo. También se estudió el efecto analgésico de Sativex®, único medicamento a base de cannabinoides autorizado en España. Selvarajh *et al.* (57) evaluó su eficacia y concluyó que no hubo diferencias significativas en el cambio medio de la puntuación total del dolor entre Sativex y placebo (IC: 95%, p=0,40). Por su parte, las diferencias en la NPS tampoco alcanzaron significación estadística (p=0,62). Por tanto, en comparación con el placebo, Sativex no logró mostrar mejoras estadísticamente significativas.

Weizman *et al.* (54) no solo realizó evaluaciones del dolor antes y después del tratamiento, sino que también emplearon escáneres funcionales en estado de reposo al inicio del estudio y después. Examinaron la conectividad funcional de la corteza cingulada anterior (ACC) y la dinámica de la red relacionada con el dolor. Para ello, emplearon aceite de THC o aceite de placebo por vía sublingual. En comparación con el placebo, el THC redujo significativamente el dolor continuo percibido subjetivo clasificado mediante la EVA antes e inmediatamente después de la exploración por resonancia magnética funcional ( $p < 0,05$ ). La analgesia inducida por el THC se correlacionó con una reducción en la conectividad funcional entre la corteza cingulada anterior y la corteza sensorimotora. Asimismo, se demostró una reducción en la conectividad de la red en áreas involucradas en el procesamiento del dolor, y específicamente en la corteza prefrontal dorsolateral, que se correlacionaron con la reducción del dolor individual.

Por último, en el estudio de Frank *et al.* (49) se compararon los efectos analgésicos de la nabilona con la dihidrocodeína; un opioide débil que a menudo se prescribe en atención primaria para el tratamiento del dolor crónico. La dihidrocodeína fue un tratamiento estadísticamente mejor para el dolor neuropático crónico que la nabilona. Un mayor porcentaje de pacientes tuvo un alivio del dolor clínicamente significativo con la dihidrocodeína, aunque un pequeño número de pacientes respondió bien a la nabilona.

#### **4.3.3. Eficacia de administración tópica**

La administración tópica es un método de administración interesante ya que se evitarían los efectos sistémicos de los cannabinoides, reduciendo así también sus efectos adversos. en el estudio de Xu *et al.* (58) se empleó aceite de CBD tópico mediante la aplicación en la zona del dolor 4 veces al día. En comparación con el placebo, con el CBD se observó una reducción significativa en diferentes tipos de dolor medidos por la NPS: dolor agudo ( $p = 0,025$ ), dolor desagradable ( $p = 0,018$ ) y dolor superficial ( $p = 0,013$ ). En cuanto al dolor profundo, aunque no se observó una diferencia significativa entre ambos grupos ( $p = 0,064$ ), sí que se produjo una reducción mayor del dolor en el grupo de tratamiento activo.

#### **4.4. SEGURIDAD DE LOS CANNABINOIDES**

En general, en ninguno de los estudios se produjeron efectos adversos graves, pero sí diversas reacciones físicas y psicológicas, evaluadas mediante diferentes pruebas o cuestionarios, que cabe tener en cuenta a la hora valorar el riesgo-beneficio de este tipo de sustancias.

##### **4.4.1. Efectos adversos del THC inhalado**

En el estudio de Wallace *et al.* (52) los efectos adversos del cannabis se definieron como experiencias de euforia y somnolencia. La proporción de participantes que experimentaron euforia osciló entre el 100% para el cannabis en dosis altas y casi 60% para el placebo. Las proporciones fueron significativas para las dosis altas ( $p=0,002$ ) y medias ( $p=0,042$ ) en contraste con el placebo. En cuanto a la somnolencia, solo la dosis alta tuvo una proporción significativamente mayor en comparación con el placebo de participantes que manifestaron dicho síntoma.

Ellis *et al.* (50) observó que el THC fumado produjo efectos adversos limitantes de la dosis y que la frecuencia de efectos adversos no limitantes del tratamiento fue mayor con el cannabis que con el placebo. Estos incluyeron dificultades de concentración, fatiga, somnolencia o sedación, aumento de la duración del sueño, reducción de la salivación y sed. Los efectos adversos moderados o graves tendieron a ser más frecuentes durante la administración activa que durante la de placebo. Además, utilizó diferentes mediciones (Profile of Mood States, Sickness Impact Profile y Brief Symptom Inventory) mediante las cuales se vio que hubo mejoras similares en la alteración total del estado de ánimo, la discapacidad física y la calidad de vida para los tratamientos con cannabis y placebo.

En el estudio de Ware *et al.*(51) se notificaron 248 efectos adversos leves y 6 moderados, tales como aumento del dolor, somnolencia o entumecimiento. Sin embargo, no se observaron efectos adversos graves o inesperados. Los efectos adversos más frecuentes informados en el grupo que recibió THC al 9,4% fueron dolor de cabeza, ojos secos, sensación de ardor, mareos, entumecimiento y tos. Además, los participantes que usaron la dosis máxima de THC informaron significativamente más somnolencia e informaron que se dormían más fácilmente,

más rápido y con menos periodos de vigilia en comparación con los que usaron placebo ( $p < 0,05$ ). A su vez, en los participantes que usaron esta dosis máxima, mejoraron la ansiedad y la depresión en comparación con el placebo según la escala European Quality of Life-5 Dimensions ( $p < 0,05$ ).

Wilsey *et al.* (53) observó que los efectos psicoactivos fueron mínimos y bien tolerados. En cuanto a los efectos neuropsicológicos, la mayoría se observó a nivel de la memoria y el aprendizaje. Sin embargo, éstos fueron de duración limitada y fácilmente reversibles en 1-2 horas. En otro estudio de Wilsey *et al.* (55) se midieron diferentes efectos secundarios psicoactivos, tales como “alterado”, “sedado” “confundido”, “dificultad para recordar cosas” y “dificultad para prestar atención”. Muchos de los efectos secundarios psicoactivos dependían de la concentración de THC y se observaron efectos mayores en la dosis más alta en comparación con la dosis más baja; y ambas dosis activas indujeron una respuesta más alta que el placebo.

#### **4.4.2. Efectos adversos de los cannabinoides por vía oral**

Con el dronabinol (56), el 92,9% de los pacientes experimentaron al menos un efecto adverso durante los periodos de doble ciego y abierto. En el periodo doble ciego, la proporción de pacientes que experimentaron efectos adversos fue mayor en el grupo de dronabinol que en el grupo placebo, sin embargo, la proporción de pacientes que sufrieron efectos adversos graves fue baja. Las reacciones adversas también se observaron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento activo en comparación con el placebo. Por otro lado, durante el periodo de etiqueta abierta, los pacientes que cambiaron de placebo a dronabinol experimentaron más efectos adversos que los pacientes que continuaron con el tratamiento activo. Las reacciones adversas más frecuentes fueron el mareo, vértigo, fatiga, náuseas, dolor de cabeza... También se valoraron síntomas de abstinencia, los cuales se notificaron en 6 pacientes después del periodo abierto y en 4 pacientes después del seguimiento a largo plazo. Los síntomas descritos fueron alteraciones del sueño, excitabilidad y nerviosismo. En cuanto a la dependencia, solo se documentaron signos leves de la misma en un paciente y ninguno mostró ningún signo de abuso de drogas.

Frank *et al.* observó que la nabilona se asociaba con síntomas como somnolencia, náuseas o dolor de cabeza mientras que la dihidrocodeína se asoció a cansancio o pesadilla. Sin embargo, no se produjeron eventos adversos importantes en ninguno de los dos grupos. En cuanto al análisis de las pruebas psicométricas, no se encontraron diferencias significativas entre ambos fármacos.

Por último, en el estudio de Selvarajh *et al.* se emplearon diferentes cuestionarios para evaluar la calidad de vida de los participantes, tras la administración de Sativex, como medidas secundarias del estudio. El cuestionario de dolor de McGill y el Quality of life no mostraron diferencias en la escala sensorial ( $p=0,65$ ), en la escala afectiva ( $p=0,81$ ), EVA ( $p=0,24$ ) y la intensidad del dolor presente ( $p=0,57$ ). Los cuestionarios SF-36 Health Survey y European Quality of Life mostraron una mejora en ambos grupos, pero las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas.

#### **4.4.3. Efectos adversos del CBD tópico.**

En cuanto al tratamiento tópico, cabe destacar que en el estudio de Xu *et al.*(58) no se observaron efectos adversos.

## **5. DISCUSIÓN**

El dolor neuropático se trata de un proceso que ocurre después de una lesión o enfermedad primaria del sistema somatosensorial, resultado de diferentes mecanismos patológicos. Los síntomas principales son la alodinia, la hiperalgesia y la parestesia, los cuales tienden a volverse crónicos y a responder menos a los analgésicos, afectando de manera importante a la calidad de vida de los pacientes.

El diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático es complejo, sin embargo, se están realizando grandes avances que desembocarán en nuevos tratamientos y métodos diagnósticos. El objetivo frente a un paciente con dolor neuropático siempre será el alivio del mismo y diagnosticar la causa, aunque ésta rara vez puede tratarse (59).

Esta revisión incluye diferentes ensayos clínicos en los que se evalúa la eficacia de los cannabinoides como posible alternativa en el tratamiento del dolor neuropático refractario a los tratamientos convencionales. El más estudiado es el THC,

cannabinoide más importante y responsable de la mayoría de las acciones psicoactivas y efectos terapéuticos. Además del THC inhalado, se han estudiado otro tipo de compuestos de administración por vía oral como el dronabinol, la nabilona o Sativex.

La medida de resultado primaria de todos los estudios analizados fue la reducción de la intensidad del dolor antes y después del tratamiento. En cuanto al THC inhalado, fumado o vaporizado, todos los estudios mostraron una reducción del dolor mayor con las dosis activas que con el placebo. Sin embargo, cabe destacar que no hubo diferencias relevantes entre las diferentes dosis activas. Este es un factor importante a tener en cuenta ya que las dosis altas se relacionan con un aumento de los efectos adversos, por tanto dosis bajas o intermedias podrían conllevar una reducción significativa del dolor sin aumentar el riesgo de efectos indeseados.

La eficacia de los cannabinoides administrados por vía oral no fue tan significativa estadísticamente en comparación con el THC inhalado. Con Sativex y dronabinol no hubo diferencias significativas en la reducción de la intensidad del dolor, y al comparar la nabilona con la dihidrocodeína, aunque hubo una reducción del dolor en ambos grupos, la dihidrocodeína fue un tratamiento estadísticamente mejor. El único cannabinoide administrado por vía oral que demostró una eficacia significativa fue el aceite de THC sublingual estudiado por Weizman *et al.*(54), y además, con el fin de estudiar diversas áreas relacionadas con el dolor realizó evaluaciones mediante escáneres cerebrales funcionales. Observó que la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal dorsolateral, 2 áreas principales de modulación cognitivo-emocional, y sus conexiones con áreas somatosensoriales, están funcionalmente involucradas en el efecto analgésico del THC en el dolor crónico. Por tanto, este efecto puede estar mediado por la inducción de la desconexión funcional entre las regiones afectivas reguladoras de orden superior y la corteza sensorimotora. La conectividad funcional de referencia entre estas áreas del cerebro podría servir como un predictor del grado de alivio del dolor inducido por el THC.

El efecto analgésico de los cannabinoides esta mediado por la activación de los receptores cannabinoides, siendo el THC es el principal componente responsable de la actividad farmacológica así como de los efectos psicoactivos. La unión al

receptor CB1 disminuye la percepción central del dolor y produce un descenso de la actividad espontánea y evocada, mientras que los receptores CB2 periféricos parecen modular la liberación de mediadores inflamatorios y proinflamatorios (60). Los receptores CB1 son altamente expresados en nociceptores aferentes primarios y los CB2 modulan la liberación de citoquinas pro-inflamatorias como la interleucina-6, interleucina-1 y el factor de necrosis tumoral, siendo de este modo los responsables de la actividad analgésica de los cannabinoides (61).

Un factor importante que puede determinar la eficacia analgésica de los cannabinoides es la vía de administración. Tanto para los cannabinoides naturales como para los sintéticos, la biodisponibilidad y el metabolismo se ven modificados según si esta vía es inhalada u oral o sublingual (62). Los efectos del THC por vía intrapulmonar son de aparición casi inmediata, intensos y de relativa corta duración; absorbiéndose rápidamente tras ser inhalado (63). Por otro lado, la biodisponibilidad por vía oral es mucho menor, con un pico de efectos más gradual. Éstos se inician entre 30 minutos y 2 horas después de su ingestión y duran de 2 a 6 horas (30). De cara a investigaciones futuras, sería importante explorar los beneficios de los diferentes métodos de administración. Las preparaciones farmacológicas orales evitan los efectos deletéreos sobre el sistema respiratorio, sin embargo, tal y como hemos visto en los estudios analizados esta vía de administración no conlleva una reducción tan significativa del dolor. Por otro lado sería recomendable estudiar si a largo plazo la vaporización o inhalación de THC podría aumentar el riesgo de secuelas pulmonares (55).

A la hora de contemplar el uso terapéutico de los cannabinoides y su posible aplicación clínica, es necesario determinar sus posibles riesgos y efectos adversos tanto a corto como a largo plazo. En los estudios analizados, con las dosis activas se produjeron tanto efectos adversos como efectos en la calidad de vida o psicoactivos. Los efectos adversos más frecuentes fueron la sedación, somnolencia o mareo, sin embargo, fueron escasos los efectos adversos graves y limitantes. En relación a los efectos psicoactivos, algunos de los estudios se objetivaron sensaciones tales como “alterado”, “cambios en la percepción del tiempo” o “confundido”, siendo todos estos efectos dosis dependientes. En relación a estos resultados y de cara al posible uso terapéutico de los cannabinoides, interesaría utilizar dosis terapéuticas bajas con

el fin de lograr una reducción del dolor eficaz sin producir efectos adversos graves o limitantes del tratamiento. Por último, cabe destacar la ausencia de efectos adversos mediante la administración tópica de CBD.

Uno de los principales problemas que plantea el uso de los cannabinoides y que limita su utilidad terapéutica es la presencia de efectos psicoactivos, siendo el principal responsable de los mismos el THC, el cual produce mediante la activación de receptores CB1 sensación de relajación, alegría, locuacidad, psicosis, comportamientos depresivos y problemas de memoria a largo plazo. Debido a su capacidad de activar el sistema de recompensa, el cannabis tiene un potencial adictivo y su consumo crónico genera tolerancia y dependencia. Sin embargo, el síndrome de abstinencia que presenta no es tan severo como en otras drogas de abuso y se caracteriza por irritabilidad, alteraciones de la frecuencia cardíaca, hipersudoración, insomnio y diarrea (61,64,65). Debido a que el mecanismo responsable de todos estos efectos psicoactivos característicos del cannabis es la activación de receptores CB1 centrales, el empleo de cannabinoides no psicoactivos como el CBD y agonistas selectivos CB2, o el desarrollo de formulaciones de acción local que no atraviesen la barrera hematoencefálica suponen una buena estrategia para solventar estos efectos negativos y aprovechar el potencial uso terapéutico de los cannabinoides (61). Otra de las estrategias para separar los efectos terapéuticos de los psicotrópicos es la combinación de THC y otros cannabinoides, como la combinación de THC y CBD (66). Cabe destacar el papel del CBD, cannabinoide no psicoactivo y muy valioso desde el punto de vista farmacológico, ya que posee una alta actividad antioxidante, y antiinflamatoria junto con propiedades antibióticas, neuroprotectoras, ansiolíticas y anticonvulsivas (67).

A pesar de sus efectos adversos, el cannabis es extremadamente seguro. La ausencia de receptores cannabinoides en el tronco cerebral, particularmente en los núcleos responsables del control de la respiración y de la función cardiovascular, contribuye en gran medida a su buen perfil de seguridad (68).

En cuanto al uso de cannabinoides sintéticos, uno de los inconvenientes es que se suprimen las interacciones positivas entre los distintos componentes de la planta de cannabis. El compuesto sintético no tiene la oportunidad de interactuar con otros

compuestos que la planta tiene para ofrecer y obtener un efecto farmacológico similar al que tiene el CBD sobre el THC.

Además del dolor neuropático, la eficacia y seguridad del cannabis medicinal se ha evaluado en otras afecciones como la esclerosis múltiple, trastornos del movimiento (síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson), afecciones psiquiátricas, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, dolor agudo y crónico, síntomas relacionados con el cáncer (emesis y anorexia por quimioterapia), trastornos reumáticos, síntomas relacionados con el VIH, glaucoma y EPOC. La evidencia de la eficacia en estas afecciones es heterogénea con respecto a las conclusiones y la calidad de los estudios recopilados. La mayoría de las conclusiones extraídas se clasificaron como “probablemente beneficiosas” y “poco claras”. Además, para algunas de estas patologías las conclusiones alegadas por las revisiones sistemáticas eran inconsistentes e incluso contradictorias (69).

Si bien es cierto que aún no hay evidencia de alta calidad de la eficacia de los cannabinoides en ninguna afección con dolor neuropático crónico, algunas guías clínicas, como la Sociedad Canadiense del dolor, y revisiones sistemáticas actuales consideran este tipo de terapia como tratamiento de tercera o cuarta línea si han fracasado los tratamientos establecidos (70–72). Sin embargo, debido a la falta de suficientes estudios sólidos que determinen que los cannabinoides pueden ser una opción segura de tratamiento en el dolor neuropático, todavía no es posible su aplicación clínica en esta patología.

## **6. CONCLUSIONES**

En conclusión, el THC inhalado mostró una reducción significativa del dolor en varios estudios, no habiendo diferencias relevantes entre las distintas dosis. Por el contrario, los cannabinoides orales no demostraron una eficacia significativa. La forma de administración inhalada podría ser un limitante a la hora de usarlo en la práctica clínica.

Aunque se produjeron efectos adversos en ambas vías de administración, sobre todo con las dosis más altas, éstos en su mayoría no fueron graves ni limitantes. A pesar de que aparentemente el perfil de seguridad es aceptable, son necesarios más estudios

que valoren el impacto a largo plazo de estos efectos para poder determinar el riesgo-beneficio del uso de esta terapia.

La evidencia del uso de cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático aun escasa, por lo que actualmente no se contempla como terapia alternativa en los casos refractarios al tratamiento convencional.

En un futuro, con la realización de más estudios que apoyen su uso, podría considerarse una opción de tratamiento en el dolor neuropático crónico.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019 Dec;33:2058738419838383.
2. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011 Oct;152(10):2204–5.
3. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primer*. 2017 Feb 16;3:17002.
4. Carretero Colomer M. Dolor crónico intenso. Nuevas perspectivas en el tratamiento. *Offarm*. 2008 Feb 1;27(2):85–6.
5. Diagnóstico y clasificación del dolor neuropático - IASP [Internet]. [cited 2021 Apr 17]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsletterIssue.aspx?ItemNumber=2083>
6. International Association for the Study of Pain (IASP) [Internet]. [cited 2021 Apr 6]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/>
7. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *Pain*. 2011 Dec;152(12):2836–43.
8. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016 Aug;157(8):1599–606.

9. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014 Apr;155(4):654–62.
10. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*. 2007 Feb;127(3):199–203.
11. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005 Mar;114(1–2):29–36.
12. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006 Oct;22(10):1911–20.
13. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. 2004 Apr;108(3):248–57.
14. Epidemiología del dolor crónico [Internet]. [cited 2020 Nov 11]. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=72161>
15. Yalcin I, Choucair-Jaafar N, Benbouzid M, Tessier L-H, Muller A, Hein L, et al. beta(2)-adrenoceptors are critical for antidepressant treatment of neuropathic pain. *Ann Neurol*. 2009 Feb;65(2):218–25.
16. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorkin LS, Stauderman KA, Williams ME, et al. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2001 Mar 15;21(6):1868–75.
17. Finnerup NB, Attal N. Pharmacotherapy of neuropathic pain: time to rewrite the rulebook? *Pain Manag*. 2016;6(1):1–3.

18. 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 Feb;14(2):162–73.
19. Vinik AI, Perrot S, Vinik EJ, Pazdera L, Jacobs H, Stoker M, et al. Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study. *BMC Neurol*. 2016 Dec 6;16(1):251.
20. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Feb;175(1–2):46–50.
21. Attal N, de Andrade DC, Adam F, Ranoux D, Teixeira MJ, Galhardoni R, et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016 May;15(6):555–65.
22. Shackleton T, Ram S, Black M, Ryder J, Clark GT, Enciso R. The efficacy of botulinum toxin for the treatment of trigeminal and postherpetic neuralgia: a systematic review with meta-analyses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016 Jul;122(1):61–71.
23. Lakhan SE, Velasco DN, Tepper D. Botulinum Toxin-A for Painful Diabetic Neuropathy: A Meta-Analysis. *Pain Med Malden Mass*. 2015 Sep;16(9):1773–80.
24. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur J-P, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2007 Sep;14(9):952–70.
25. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja SN, Stacey BR, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain*. 2013 Nov;154(11):2249–61.
26. Mekhail NA, Mathews M, Nageeb F, Guirguis M, Mekhail MN, Cheng J. Retrospective review of 707 cases of spinal cord stimulation: indications and complications. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. 2011 Apr;11(2):148–53.

27. Eldabe S, Buchser E, Duarte RV. Complications of Spinal Cord Stimulation and Peripheral Nerve Stimulation Techniques: A Review of the Literature. *Pain Med Malden Mass.* 2016 Feb;17(2):325–36.
28. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) - PubMed [Internet]. [cited 2021 Apr 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25034472/>
29. Pascual Simón JR, Fernández Rodríguez BL. Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides. *MEDISAN.* 2017 Mar;21(3):334–45.
30. Delmàs MD, Hereu DC. Uso terapéutico de los cannabinoides. *Adicciones.* 2004 Jun 15;16(2):143–52.
31. Merroun I. Efecto de los cannabinoides en la regulación de la ingesta y en el aprovechamiento digestivo y metabólico de nutrientes [Internet] [<http://purl.org/dc/dc/type/Text>]. Universidad de Granada; 2008 [cited 2020 Nov 10]. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=71675>
32. Rodríguez C, Antonio P. Efectos centrales y periféricos de la administración crónica del agonista cannabinoide win 55,212-2, y su utilización en algunas alteraciones producidas por el cisplatino en rata. 2010 [cited 2020 Nov 10]; Available from: <https://ciencia.urjc.es/handle/10115/5507>
33. Mechoulam R. Marihuana chemistry. *Science.* 1970; 168(3936):1159-66.
34. Aplicaciones terapéuticas por acción de los cannabinoides [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87901>
35. Rodríguez Carranza R. Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud Ment.* 2012 Jun;35(3):247–56.
36. Hermanson DJ, Marnett LJ. Cannabinoids, endocannabinoids, and cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011 Dec;30(3–4):599–612.
37. BASES MOLECULARES DE LA INMUNOTOXICOLOGÍA EXPERIMENTAL DE LA MARIHUANA [Internet]. [cited 2021 Jan 8]. Available

from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0120-00112006000400008&lng=e&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-00112006000400008&lng=e&nrm=iso&tlng=es)

38. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 13;19(3).

39. Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*. 2006 Jan 1;1:10–4.

40. Pertwee RG. Receptors and pharmacodynamics: natural and synthetic cannabinoids and endocannabinoids. *Med Uses Cannabis Cannabinoids*. 2004 Jul;103–39.

41. TESIS Pablo Antonio Cabezos Rodríguez.pdf [Internet]. [cited 2021 Apr 12]. Available from: <https://burjcdigital.urjc.es/bitstream/handle/10115/5507/TESIS%20Pablo%20Antonio%20Cabezos%20Rodr%C3%ADguez.pdf?sequence=3&isAllowed=y>

42. Freeman TP, Hindocha C, Green SF, Bloomfield MAP. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *The BMJ* [Internet]. 2019 Apr 4 [cited 2021 Apr 6];365. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6447998/>

43. Medicamentos que contienen THC - Sativex, Marinol, Cesament [Internet]. Kanaturia. [cited 2021 Apr 6]. Available from: <https://www.kanaturia.com/es/cannabis-medicinal/uso-terapeutico-thc/thc>

44. Aprobación reglamentaria de los medicamentos cannabinoides | Fundación CANNA: Investigación y análisis de Cannabis [Internet]. [cited 2021 Apr 6]. Available from: <https://www.fundacion-canna.es/aprobacion-reglamentaria-de-los-medicamentos-cannabinoides>

45. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 7;3:CD012182.

46. Casadiego-Mesa AF, Lastra-Bello SM. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. 2015;63(3):10.

47. tesis54.pdf - UNIVERSIDAD DE COSTA RICA SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO ALTERACIONES NEUROPSICOL\u00d3GICAS POR EL CONSUMO CRONICO DE CANNABIS SATIVA | Course Hero [Internet]. [cited 2020 Nov 20]. Available from: <https://www.coursehero.com/file/45875376/tesis54pdf/>
48. drugfacts\_marihuana\_medicamento\_7\_2015.pdf [Internet]. [cited 2020 Nov 20]. Available from: [https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/drugfacts\\_marihuana\\_medicamento\\_7\\_2015.pdf](https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/drugfacts_marihuana_medicamento_7_2015.pdf)
49. Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JNS, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ*. 2008 Jan 26;336(7637):199–201.
50. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2009 Feb;34(3):672–80.
51. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2010 Oct 5;182(14):E694-701.
52. Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *J Pain*. 2015 Jul;16(7):616–27.
53. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain*. 2013 Feb;14(2):136–48.
54. 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 Oct 2;91(14):e1285–94.
55. Wilsey B, Marcotte TD, Deutsch R, Zhao H, Prasad H, Phan A. An Exploratory Human Laboratory Experiment Evaluating Vaporized Cannabis in the

Treatment of Neuropathic Pain From Spinal Cord Injury and Disease. *J Pain*. 2016 Sep;17(9):982–1000.

56. 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.

57. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, Tesfaye S. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(1):128–30.

58. Xu DH, Cullen BD, Tang M, Fang Y. The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020;21(5):390–402.

59. Bendaña JE. Dolor neuropático: actualización en definiciones y su tratamiento farmacológico. *REV MED HONDUR*. 2020;88(1):4.

60. Abanades S, Cabrero-Castel A, Fiz J, Farré YM. Farmacología clínica del cannabis. :12.

61. Fraguas Sánchez A, Fernández-Carballido A, Torres-Suarez A. Cannabinoides: una prometedora herramienta para el desarrollo de nuevas terapias. *An Real Acad Farm*. 2014 Jun 15;

62. Pertwee RG. Evidence for the presence of CB1 cannabinoid receptors on peripheral neurones and for the existence of neuronal non-CB1 cannabinoid receptors. *Life Sci*. 1999;65(6–7):597–605.

63. Rodriguez F., Gorriti M.A., Fernández-Ruiz J.J., Palomo T., Ramos J.A. (1994a) Down- regulation of rat brain cannabinoid binding sites after chronic D9-tetrahydrocannabinol treatment. *Pharmacol. Biochem Behavior*. 47:33-40.

64. Danovitch I, Gorelick DA. State of the Art Treatments for Cannabis Dependence. *Psychiatr Clin North Am*. 2012 Jun;35(2):309–26.

65. Szulakowska A, Milnerowicz H. Cannabis sativa in the Light of Scientific Research. *Adv Clin Exp Med*. 2007 Nov 28;16:807–15.

66. Iuvone T, Esposito G, Esposito R, Santamaria R, Di Rosa M, Izzo AA. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa*, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *J Neurochem*. 2004 Apr;89(1):134–41.
67. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. *Cannabis sativa* L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *BioMed Res Int* [Internet]. 2018 Dec 4 [cited 2021 Apr 17];2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6304621/>
68. Institute of Medicine (US). *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base* [Internet]. Joy JE, Watson SJ, Benson JA, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999 [cited 2021 Mar 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK230716/>
69. Montero-Oleas N, Arevalo-Rodriguez I, Nuñez-González S, Viteri-García A, Simancas-Racines D. Therapeutic use of cannabis and cannabinoids: an evidence mapping and appraisal of systematic reviews. *BMC Complement Med Ther* [Internet]. 2020 Jan 15 [cited 2021 Apr 8];20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7076827/>
70. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Mar 7 [cited 2021 Apr 8];2018(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6494210/>
71. 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 Dec;19(6):328–35.
72. Petzke F, Enax-Krumova EK, Häuser W. [Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids for chronic neuropathic pain: A systematic review of randomized controlled studies]. *Schmerz Berl Ger*. 2016 Feb;30(1):62–88.