



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

Título / Title:

Cannabinoides y dolor PARTE II / Cannabinoid and pain Part II

Autores / Authors:

Esperanza Regueras, Luis Miguel Torres, Ignacio Velazquez

DOI: [10.20986/mpj.2024.1053/2023](https://doi.org/10.20986/mpj.2024.1053/2023)

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

Regueras Esperanza, Torres Luis Miguel, Velazquez Ignacio. Cannabinoides y dolor PARTE II / Cannabinoid and pain Part II. MPJ 2024;4:1-11. DOI: 10.20986/mpj.2024.1053/2023.



Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la *Revista de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor*. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de prepublicación. 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 Multidisciplinar del Dolor*.

CANNABINOIDES Y DOLOR (PARTE I)

CANNABINOIDS AND PAIN (PART I)

Esperanza Regueras¹, Ignacio Velázquez² y Luis M. Torres³

¹Farmacéutica y Doctora en Farmacia por la Universidad de Navarra. Vocal de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor. ²Coordinador del Plan Andaluz de Atención a las Personas con Dolor y Presidente de la Asociación Andaluza del Dolor. Miembro de la Junta de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor. ³Presidente de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor. Jefe de Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Puerta del Mar. Cádiz, España

CORRESPONDENCIA:

Esperanza Regueras

eregueras@unav.es

Recibido: 12-04-2023

Aceptado: 13-07-2024

RESUMEN

Los cannabinoides son un grupo de sustancias que se clasifican en tres tipos: endocannabinoides (AEA o 2-AG) (que son las sustancias producidas endógenamente), fitocannabinoides (sustancias exógenas proceden del cannabis o la planta) y cannabinoides sintéticos (los fabricados artificialmente). Todos ellos actúan, de maneras distintas, sobre el sistema endocannabinoide endógeno. Dado el interés reciente que estas sustancias han despertado como potenciales tratamientos del dolor, en este trabajo repasamos la evidencia científica del uso de los cannabinoides en dolor y los estudios clínicos que están en marcha en esta indicación.

Palabras clave: Cannabinoides, THC, CBD, dolor crónico.

ABSTRACT

Cannabinoids are a group of substances that are classified into three types: endocannabinoids (AEA or 2-AG) which are substances produced endogenously, phytocannabinoids or exogenous substances from cannabis or the plant and synthetic cannabinoids that are artificially manufactured. They all act, in different ways, on the endogenous endocannabinoid system. Given the recent interest that these substances have aroused as potential treatments for pain, in this paper we review the scientific evidence of the use of cannabinoids in pain and the clinical studies that are underway in this indication.

Key words: Cannabinoid, THC, CBD, chronic pain.

INTRODUCCIÓN

La reciente epidemia de opioides en Estados Unidos ha desencadenado una ola de opiofobia que se ha extendido a nivel mundial. Las medidas de control de opioides de prescripción implementadas en aquel país han llevado a buscar sustitutos para el tratamiento del dolor, como el uso del llamado “cannabis medicinal”.

Este artículo es una continuación del artículo “Cannabinoides y dolor. Parte I”, y ambas partes forma una unidad. La parte I aporta, por tanto, las definiciones, los conceptos y el contexto que son necesarios para comprender y seguir el presente artículo.

En la parte I se revisaron las definiciones y clasificación de los cannabinoides, el funcionamiento y composición del sistema endocannabinoide, así como los efectos de los endocannabinoides y los fitocannabinoides. Esta segunda parte tiene el objetivo de revisar la evidencia científica de los cannabinoides en dolor.

FÁRMACOS CANNABINOIDES COMERCIALIZADOS

Recordemos que, actualmente, disponemos de 4 medicamentos aprobados en Europa y/o Estados Unidos. Estos fármacos se basan en 4 moléculas: nabiximols, droanbinol,

cannabidiol y nabilona; dos de ellos son extractos y otros dos son moléculas sintéticas. La mayoría de estos fármacos tienen acción THC, menos el extracto de cannabidiol de GW pharmaceuticals. Las formulaciones son vía oral en todos los casos.

Respecto a las indicaciones aprobadas, nabiximols (Sativex®) está aprobado en España para la espasticidad en esclerosis múltiple (EM). En Canadá está también aprobado para el dolor neuropático en EM.

El dronabinol (Marinol®, Syndros®) está aprobado por la FDA para la anorexia en portadores del virus VIH en etapa SIDA y para náuseas-vómitos en quimioterapia. Está en desarrollo en varias indicaciones: en neuropatía en EM, en fase I para dolor en metástasis y como *add-on* a opioides en dolor crónico, mientras que el programa en glioblastoma fue retirado. Está en desarrollo en fase II para cáncer de páncreas. Una formulación de tableta en microgránulos de THC de Echo Pharma® está en fase II para anorexia, y una formulación a dosis bajas de RespireRx® está en desarrollo para apnea del sueño.

Por su parte, el cannabidiol (Epidiolex®) está aprobado en España en trastornos epilépticos y en esclerosis compleja.

Por último, nabilona (Cesamet®) están aprobado en náuseas y vómitos en quimioterapia y está en desarrollo en dolor neuropático y crónico. Una formulación de liberación rápida y controlada (Canemes®) está en desarrollo para espasticidad asociada a dolor en párkinson.

Pasaremos a revisar la evidencia de los fármacos cannabinoides en el tratamiento del dolor.

FÁRMACOS CANNABINOIDES Y DOLOR

La Tabla I resume el papel en dolor y los efectos adversos de los 4 fármacos cannabinoides disponibles.

Respecto al dolor, se cree que los cannabinoides actúan a varios niveles nociceptivos:

- La activación de CB1 aumenta la respuesta a estímulos nocivos.
- A nivel espinal, produce la activación de receptores opioides y, de hecho, se observa un efecto sinérgico con estos fármacos.

- En la vía descendente producen liberación de norepinefrina.
- Finalmente, se ha observado también una interacción con dopamina y receptores D2 (1).

Estudios clínicos según fase de cannabinoides en dolor

La medicina basada en la evidencia es la piedra angular de nuestro sistema sanitario y la garantía de que la eficacia-seguridad es valorada en profundidad antes de exponer a los pacientes a cualquier tratamiento farmacológico. Esta metodología no es infalible, pero ha sido abrumadoramente exitosa, de manera que en los últimos años han sido muy escasas las ocasiones en las que algún fármaco, sometido a este escrutinio, ha tenido que ser retirado tras su aprobación.

Con esta intención, hemos realizado una revisión de la evidencia científica y de los estudios clínicos que están actualmente en marcha en el tratamiento de dolor. La Tabla II resume los estudios actualmente en fase III que estudian los efectos de diversos tipos de cannabinoides en dolor.

Se observa que algunos de estos estudios están utilizando fármacos actualmente aprobados como dronabinol, nabilona, cannabidiol. Otros estudios están utilizando fármacos en vías de desarrollo (MPL 001, GW 1000-02) y otros están utilizando extractos naturales con diferentes composiciones y proporciones de THC y CBD. Es destacable que solo 8 de los 20 estudios están esponsorizados por la industria farmacéutica.

Respecto al tipo de dolor, encontramos estudios en dolor postcirugía, dolor neuropático, fibromialgia, dolor de espalda, migraña o dolor crónico sin especificar. La mayoría, en cualquier caso, están centrados en dolor no-oncológico.

Los estudios en fase II se presentan en la Tabla III. Del total de estudios en fase II, en la Figura 1 encontramos su distribución, según la sustancia que se está utilizando.

En cuanto a los tipos de dolor que se están analizando en fase II, encontramos 5 estudios en dolor neuropático, 5 en osteoartritis de rodilla, 4 en dolor crónico, 4 en fibromialgia y 7 sin especificar.

Pasamos a continuación a revisar la evidencia científica disponible en dolor, en artritis reumatoide y en fibromialgia.

Evidencia actual en dolor

La evidencia clínica del uso de cannabis en dolor es muy limitada (2,3). En este apartado vamos a revisar la evidencia científica disponible tanto para los fármacos como para las demás sustancias cannabinoides.

Los datos actuales muestran el uso de cannabinoides sintéticos en dolor neuropático, oncológico, en náuseas-vómitos y en esclerosis múltiple, que son las indicaciones aprobadas. El CBD solo tiene evidencia preclínica y su potencial papel en dolor está todavía por demostrar. Esta sustancia actuaría activando los receptores de adenosina y serotonina, pero faltan estudios clínicos que confirmen su eficacia y seguridad.

Estudios con fármacos cannabinoides

Respecto a la combinación de THC-CBD, el Sativex® está aprobado para pacientes con EM y está en estudio para dolor neuropático crónico (2,3).

El reciente metanálisis de Bilabo y cols., de 2022 (4), concluye que dronabinol mejora significativamente el dolor crónico (-0,31) y nabilona tiene evidencia baja pero potencialmente también reduciría el dolor (-0,41). Sin embargo, el único estudio randomizado de CBD *versus* placebo y de dronabinol *versus* sustancia activa no reportó beneficios. Cuando estudiamos con más detenimiento los estudios incluidos en este metanálisis observamos los siguientes datos:

- Dronabinol *versus* placebo: 15 estudios con 1395 pacientes muestran una reducción de dolor de 0,31.
- Dronabinol *versus* activo: 1 estudio *versus* difenhidramina en dolor de espalda en 14 pacientes muestra una reducción de 0,73.
- Nabilona *versus* placebo: 9 estudios con 363 pacientes muestran una reducción de 0,41.

- Nabilona *versus* activo: en 3 estudios en los que se comparó con amitriptilina (en fibromialgia), ibuprofeno 400 mg (en dolor de cabeza) o dihidrocodeína (en dolor neuropático), no se vio diferencia (0,08).
- Cannabidiol *versus* placebo: en 1 estudio con 129 pacientes no hubo diferencias (0,01).
- Nabiximols *versus* placebo: en 21 estudios clínicos con 3238 pacientes, se estudia un efecto bajo en el dolor (0,23).

Observamos, por tanto, que la mayor parte de la evidencia de estos fármacos *versus* placebo presenta resultados bajos y que las comparaciones con sustancias activas son decepcionantes, tanto por el resultado como por la sustancia usada en la comparación. Los resultados indicarían que las moléculas estudiadas son equivalentes a unos comparadores como difenhidramina, ibuprofeno 400, dihidrocodeína o amitriptilina. Respecto a la evidencia en estudios clínicos, no metanálisis, encontramos los expuestos en la Tabla IV.

En base a estos estudios podemos concluir que la evidencia de eficacia en dolor es escasa y controvertida. Los parámetros de intensidad de dolor parecen reducirse en algunos casos, pero no en otros. Las diferencias respecto a placebo no se han visto en nabiximols, aunque en un estudio en pacientes terminales sí mostró un efecto significativo. En 2 estudios se observa el potencial uso que estos fármacos podrían tener para reducir las dosis de opioides. En cualquier caso, parece que la eficacia en dolor, si está presente, es baja y necesitaría de la presencia de otros fármacos complementarios.

Estudios a más largo plazo

Como vimos en la parte I, existen grandes dudas sobre los efectos y toxicidad de los cannabinoides a largo plazo. Los estudios descritos hasta ahora utilizaban estas sustancias en periodos muy cortos de tiempo. Los siguientes estudios muestran datos a 8 semanas, 16 semanas y hasta 1 año.

El estudio de Van de Dock y cols. (10) en fibromialgia comparó una dosis única del vapor inhalado de 3 variedades de THC-CBD (Bedrocan 22,4 mg THC + < 1 mg CBD; Bediol 13,4 mg THC 17,8 mg CBD; Bedroite 18,4 mg CBD + < 1 mg THC) *versus* placebo. Incluyó 20 pacientes en este estudio randomizado, cruzado y controlado con placebo. Ninguno de los 3 productos fue superior a placebo en las respuestas espontáneas o eléctricas de dolor, aunque los sujetos que recibieron Bediol tuvieron una reducción de dolor del 30 % *versus* placebo (90 % vs. 55 %, $p = 0,01$). Los productos que tenían THC aumentaron el umbral de dolor por presión de forma significativa *versus* placebo ($p < 0,01$). La inhalación de cannabidiol aumenta las concentraciones de THC en plasma, pero reduce los efectos analgésicos, indicando unos efectos sinérgicos entre ambos cannabinoides a nivel farmacocinético pero un antagonismo farmacodinámico. Además, una dosis única puede tener efectos adversos relevantes a nivel pulmonar y psicogénico. Este pequeño estudio muestra que el comportamiento de los cannabinoides inhalados es muy complejo en pacientes con dolor crónico y que se asocia a un efecto analgésico pequeño.

El estudio de Chaves y cols. (11) randomizado, doble-ciego y controlado con placebo, comparó el tratamiento con aceite de cannabis rico en THC (24,44 mg/ml + 051 mg/ml CBD) en 17 mujeres con fibromialgia durante 8 semanas. La dosis inicial fue de 1 gota al día (1,22 mg de THC) con subsiguientes aumentos de dosis según los síntomas. Se observó una reducción del FIQ (*Fibromyalgia Impact Questionnaire*) en el grupo tratado *versus* placebo ($p = 0,005$) y en comparación con el basal. Los parámetros concretos en los que se observó la mejoría fueron: “encontrarse bien”, “dolor”, “no trabajar” o “fatiga”. El grupo placebo mostró una mejoría significativa en depresión.

El estudio fase III de Schimrigk y cols. (12) de 16 semanas más 32 semanas en fase abierta, comparó el dronabinol con placebo en pacientes con dolor neuropático por esclerosis múltiple. Se incluyeron 240 pacientes de los que 100 continuaron la fase abierta hasta 119 semanas. La intensidad del dolor se redujo en 1,92 puntos y 1,81 puntos en los grupos dronabinol y placebo respectivamente sin diferencia significativa entre los grupos. La reducción de dolor fue significativa respecto al basal en ambos grupos. La dosis utilizada fue de $12,7 \pm 2,9$ mg durante una media de 382 días. El 92,2 % de los pacientes experimentaron efectos adversos durante la fase abierta. En la fase

doble-ciego, los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo dronabinol (87,9 %) que en el grupo placebo (73,3 %) y los efectos adversos severos fueron también más frecuentes en el grupo activo (9,7 % *versus* 6 % con placebo). Los efectos adversos más frecuentes en la fase doble-ciego fueron mareos (17,4 % vs. 8,5 %), vértigo (9,7 % vs. 5,1 %), fatiga (6,9 % vs. 8,5 %) y sequedad de boca (6,3 % vs. 1,7 %).

El estudio de Johnson y cols. (13) analizó la seguridad y tolerabilidad a largo plazo en 43 pacientes, con cáncer terminal y dolor refractario a opioides, de THC/CBD en spray oral-mucosa (39 pacientes) y del spray oral de THC (4 pacientes). Se trató de un estudio abierto en el que los pacientes se auto-titulaban. Los pacientes podrían continuar con su medicación analgésica, aunque se podía reducir o discontinuar en el caso de alivio. Se observó una reducción de las puntuaciones de dolor desde el basal y los productos fueron bien tolerados en general, aunque 23 de 39 pacientes (59 %) en el grupo activo discontinuó el tratamiento por efectos adversos. El 95 % de pacientes en el grupo THC-CBD presentó algún efecto adverso (el 100 % en grupo THC) siendo los trastornos psiquiátricos especialmente frecuentes, con un 41 % en grupo THC-CBD y un 50 % en el grupo THC. En este estudio, los pacientes con historia de trastorno psiquiátrico fueron excluidos salvo aquellos con depresión. Teniendo esto en cuenta, es de especial importancia la alta incidencia de los trastornos psiquiátricos como efecto adverso del tratamiento, aunque la publicación de este estudio no detalla el tipo de trastorno psiquiátrico.

El estudio de Hoggart y cols. (9) multicéntrico, abierto y de seguimiento a 38 semanas, estudió los efectos, tolerancia y seguridad de un spray oral-mucosa de THC-CBD en 380 pacientes con dolor neuropático asociado a diabetes o alodinia. El tratamiento se añadió a los analgésicos que estaba tomando el paciente de forma que hasta un 84 % tenían analgésicos concomitantes. 234 pacientes completaron el estudio y se vio una disminución de dolor en NPS (*Neuropathic Pain Scale*). A los 9 meses se observó una reducción media de 4,2 puntos en NRS. El 59 % de los pacientes presentó efectos adversos relacionados con el tratamiento siendo los más frecuentes los del SNC (37 %) y gastrointestinales (26 %).

Serpell y cols. (14) realizaron un estudio abierto sobre el uso de Sativex® a largo plazo en 146 pacientes con espasticidad por esclerosis múltiple. La dosis fue titulada por el paciente hasta un máximo de 130 mg THC y 120 mg CBD al día. Los pacientes recibieron el tratamiento durante una media de 334 días y recibieron una media de 7,3 sprays por día. El 81,5 % de los pacientes reportó algún tipo de efecto adverso, un 45 % por trastornos del SNC, un 40 % por trastornos gastrointestinales y un 21 % por trastornos psiquiátricos. El 36 % de los pacientes discontinuó el primer año, un 14 % de ellos por efectos adversos y un 9 % por falta de eficacia. Los efectos adversos más comunes fueron mareos (24,7 %) y fatiga (12,3 %). No se observó el desarrollo de tolerancia.

La revisión de 2018 de Stockings y cols. (15) publicada en PAIN, concluye que el cambio conjunto de los cannabinoides en la intensidad del dolor es de -0,14 respecto a placebo, equivalente a 3 mm de reducción en una escala analógica visual de 100 mm. La ratio conjunta de efectos adversos fue de 81,2 % *versus* un 66,2 % en placebo. El número de pacientes a tratar para perjudicar fue de 6. No se encontró impacto significativo en las funciones físicas o emocionales. Los números sugieren que el volumen de pacientes a tratar para alcanzar un beneficio es alto mientras que el número a tratar para producir daño es bajo, por lo que es poco previsible que los cannabinoides vayan a ser altamente efectivos en el tratamiento de dolor crónico no oncológico.

Evidencia en artritis reumatoide (AR)

Existen pocos estudios en humanos, principalmente retrospectivos y observacionales y con muestras pequeñas y metodologías inconsistentes. En estudios preclínicos se ha observado una reducción de la inflamación.

Blake y cols. (16) publicaron el único estudio randomizado preliminar en 2006 comparando Sativex® y placebo en 58 pacientes con AR. La dosis media al final de tratamiento fue de 5,4 sprays. Sativex® mejoró significativamente el dolor al movimiento, dolor en reposo y la calidad de sueño. No hubo mejoría en la rigidez matinal y los efectos adversos fueron leves o moderados, sin registrarse abandonos

por efectos adversos.

“Parece prometedor en el laboratorio, pero nuestro conocimiento actual termina ahí”
(3).

Evidencia en fibromialgia

Existen pocos y pequeños estudios en esta indicación.

El estudio de Chaves y cols. (10), que vimos anteriormente, mostró un potencial beneficio en la puntuación FIQ.

El estudio randomizado de Ware y cols. (8) en 29 pacientes mostró una mejoría del sueño en el grupo con nabilona respecto a amitriptilina. Los efectos adversos más frecuentes fueron mareos, náuseas y boca seca. El producto se administró una vez al día, a dosis bajas (0,5 a 1 mg) antes de la hora de acostarse.

Otro estudio (17) en 40 pacientes mostró una reducción significativa en dolor y ansiedad *versus* placebo. Se registró una reducción de 2 puntos en la escala analógica visual respecto al basal a las 4 semanas de tratamiento. La ratio de efectos adversos fue de 1,58 y 1,54 a las 2 y 4 semanas en el grupo tratado.

El estudio randomizado controlado de Van de Donk y cols. (10) comparó 3 formulaciones diferentes de cannabis inhalado THC y CBD en 20 pacientes, mostrando una reducción de dolor solo en la formulación que combinaba ambos cannabinoides.

Adicionalmente, algunos estudios observacionales muestran una mejoría del dolor y la actividad funcional.

Por lo tanto, los datos disponibles en fibromialgia son escasos y no nos permiten obtener una clara conclusión. Los estudios han sido realizados en muestras pequeñas, usando productos diferentes y vías de administración distintas. En esta línea, el metanálisis de Walitt y cols. (18) de 2016, concluyó que no existe evidencia convincente que sugiera el beneficio de tratar con nabilona a pacientes con fibromialgia.

DISCUSIÓN

La evidencia disponible muestra que los estudios realizados con fármacos cannabinoides son todavía escasos, con muestras pequeñas y realizados con una alta diversidad de moléculas, formulaciones y vías de administración. No hay evidencia suficiente.

El conocimiento que tenemos sobre el mecanismo de acción de los endocannabinoides y los fitocannabinoides parece indicar un potencial efecto analgésico, pero los pocos estudios realizados hasta el momento indican que en caso de darse este efecto es de baja magnitud y se presenta cuando se usan ambos cannabinoides juntos (THC, CBD) y en combinación con otros analgésicos habituales. Es importante también tener en cuenta que los efectos adversos registrados en los estudios son muy frecuentes.

El impacto global de este grupo de fármacos en la reducción del dolor crónico se estima que podría ser de una magnitud pequeña (en torno a los 3 mm en una escala de 100 mm). Los cannabinoides estarían asociados a un bajo número de pacientes a tratar para producir daño (6), mientras que el número de pacientes a tratar para alcanzar beneficio es muy alto, por lo que el papel de estos tratamientos en el dolor crónico no parece que vaya a ser muy eficaz.

La mayoría de los estudios se han realizado a corto plazo, por lo que existen grandes dudas sobre los efectos a largo plazo, sabiendo que la toxicidad neuropsiquiátrica es alta en este grupo de sustancias.

Es importante tener en cuenta que la mayoría de los estudios permitían el uso de los analgésicos de base, por lo que la eficacia identificada en ellos corresponde a un uso en combinación.

Por último, recordar que los resultados son inconsistentes y sin datos más allá de unas pocas semanas. La eficacia no se ha comparado con fármacos analgésicos y en las pocas comparaciones realizadas se comparó con sustancias de muy baja potencia (dihidrocodeína, difenhidramina, ibuprofeno 400 mg o amitriptilina) y no consiguió en ningún caso ser superior.

Según Boyaji (19): *"Sustained benefit on short-term outcomes and over a longer term is unclear and the clinical effectiveness of THC/CBD oral spray in comparison with other pharmacological treatments is lacking"*.

En la medicina basada en la evidencia tenemos que confirmar el beneficio-riesgo de cualquier fármaco que se administre a los pacientes con fin terapéutico y se ha de obtener esta evidencia a través de estudios clínicos suficientemente sólidos para confirmar, con cierto grado de consistencia, que los beneficios son esperables en un grupo concreto de pacientes y en una indicación concreta asegurando, al mismo tiempo que el daño que sufrirán esos pacientes a consecuencia del tratamiento es asumible. En la medicina moderna nos vemos sometidos al escrutinio de las agencias regulatorias, la EMA y la FDA, que son las encargadas de analizar y garantizar que los beneficios superan a los riesgos. Cuanto mayor es el riesgo, es decir el daño potencial que puede producir un tratamiento, mayor ha de ser el beneficio que aporta de cara a ser considerado apto para su comercialización. Los productos mal llamados “cannabis medicinal” no han superado ninguna de las fases de escrutinio regulatorio y, aquellos fármacos cannabinoides que quieran ser considerados tratamientos farmacológicos para el dolor, deberán pasar todas las fases de desarrollo exigidas para cualquier otro medicamento.

Por el lado de la seguridad, recordemos que son especialmente preocupantes los efectos a nivel cognitivo y psiquiátrico, tal como vimos en la parte I. Parece que estos efectos son reversibles a corto plazo, pero no sabemos cómo de reversibles son con un uso a largo plazo. Los estudios vistos parecen indicar que la incidencia de esquizofrenia y trastorno bipolar en adolescentes usuarios de cannabis es alta y permanente, por lo que los riesgos son tremendamente serios y, de hecho, no se recomienda su uso en menores de 25 años. Por otro lado, parece no asociarse a un riesgo de muerte por sobredosis, pero no hay datos de adicción a largo plazo, pero se sabe que son sustancias que generan adicción.

Quedan muchas preguntas por responder. A nivel de la formulación habría que saber si es necesario administrar THC, CBD o ambos para obtener un efecto beneficioso. El único estudio que comparó estas opciones parece indicar que se precisan de los dos cannabinoides para obtener algún beneficio. También se tendrá que definir si son mejores los extractos (potencialmente más sustancias incluidas) o los productos sintéticos. Sabemos que existe el efecto séquito, por lo que las sustancias sintéticas individuales podrían no tener el beneficio esperado.

Existen también dudas sobre la mejor vía de administración (oral o inhalada). Respecto a la farmacocinética, existen también dudas sobre cuáles son los metabolitos activos, las dosis adecuadas de cada sustancia y sobre la farmacocinética según el perfil del paciente. En la farmacodinamia se plantean preguntas sobre la eficacia en cada tipo de dolor, el mecanismo de acción o las interacciones con otros analgésicos, siendo este último punto de gran importancia, ya que se ha visto que el beneficio analgésico se observa en combinación con otros fármacos. Son muy relevantes también las interacciones con otros fármacos que se usan de forma muy frecuente (warfarina, clopidogrel, antifúngicos, etc.). Finalmente, no está claro el papel de estas sustancias en el dolor agudo o crónico o si se consigue reducir o no las dosis de opioides cuando se usa en combinación. Algunos estudios parecen indicar que sería posible, pero no existe evidencia suficiente. Tampoco se ha descrito el perfil de dolor o de paciente que sería elegible para el uso de estas sustancias como analgésico.

En definitiva, existen muchas preguntas, muchos interrogantes y poca evidencia científica que pueda avalar el uso de estas sustancias en el tratamiento del dolor. Será necesario esperar a que los estudios clínicos que están actualmente en marcha arrojen datos que puedan ayudar a definir el verdadero papel que los fármacos cannabinoides puedan tener en el campo del dolor.

CONCLUSIONES

Sobre el uso de fármacos cannabinoides en dolor, existe poca y errática evidencia y grandes dudas a nivel de la formulación, la farmacocinética, farmacodinamia y los efectos adversos a largo plazo. Hay varios estudios clínicos en marcha en diversas fases de desarrollo que potencialmente demostrarán el beneficio-riesgo de estas sustancias. En este caso, los productos deberán someterse al escrutinio regulatorio de las agencias, como cualquier fármaco. La escasa evidencia disponible parece indicar que se precisa del uso de ambos cannabinoides (THC y CBD) para producir un efecto, que este efecto es de baja magnitud *versus* placebo y que sería equivalente a analgésicos de baja potencia (ibuprofeno 400 mg o dihidrocodeína). De especial relevancia es la falta de datos de seguridad a largo plazo, sabiendo que son sustancias

asociadas a efectos adversos diversos, siendo los cognitivos y psiquiátricos los más preocupantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stella B, Baratta F, Della Pepa C, Arpicco S, Gastaldi D, Dosio F. Cannabinoid Formulations and Delivery Systems: Current and Future Options to Treat Pain. *Drugs*. 2021;81(13):1513-57. DOI: 10.1007/s40265-021-01579-x.
2. Alves P, Amaral C, Teixeira N, Correia-da-Silva G. Cannabis sativa: Much more beyond Δ 9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Res*. 2020;157:104822. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104822.
3. Nowell WB, Gavigan K, L Silverman S. Cannabis for Rheumatic Disease Pain: a Review of Current Literature. *Curr Rheumatol Rep*. 2022;24(5):119-31. DOI: 10.1007/s11926-022-01065-7. DOI: 10.1007/s11926-022-01065-7.
4. Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Med*. 2022;20(1):259. DOI: 10.1186/s12916-022-02459-1.
5. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain*. 2012;13(5):438-49. DOI: 10.1016/j.jpain.2012.01.003.
6. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(2):179-188.e1. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001.
7. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2007;133(1-3):210-20. DOI: 10.1016/j.pain.2007.08.028.

8. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2010;110(2):604-10. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181c76f70.
9. van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain.* 2019;160(4):860-9. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001464.
10. Chaves C, Bittencourt PCT, Pelegrini A. Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Med.* 2020;21(10):2212-8. DOI: 10.1093/pm/pnaa303.
11. Schimrigk S, Marziniak M, Neubauer C, Kugler EM, Werner G, Abramov-Sommariva D. Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients. *Eur Neurol.* 2017;78(5-6):320-9. DOI: 10.1159/000481089.
12. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46(2):207-18. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2012.07.014.
13. Hoggart B, Ratcliffe S, Ehler E, Simpson KH, Hovorka J, Lejčko J, et al. A multicentre, open-label, follow-on study to assess the long-term maintenance of effect, tolerance and safety of THC/CBD oromucosal spray in the management of neuropathic pain. *J Neurol.* 2015;262(1):27-40. DOI: 10.1007/s00415-014-7502-9.
14. Serpell MG, Notcutt W, Collin C. Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013;260(1):285-95. DOI: 10.1007/s00415-012-6634-z.
15. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain.* 2018;159(10):1932-54. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001293.

16. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(1):50-2. DOI: 10.1093/rheumatology/kei183.
17. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9(2):164-73. DOI: 10.1016/j.jpain.2007.09.002.
18. Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD011694. DOI: 10.1002/14651858.CD011694.pub2.
19. Boyaji S, Merkow J, Elman RNM, Kaye AD, Yong RJ, Urman RD. The Role of Cannabidiol (CBD) in Chronic Pain Management: An Assessment of Current Evidence. *Curr Pain Headache Rep*. 2020;24(2):4. DOI: 10.1007/s11916-020-0835-4.

Tabla I. Papel en dolor y efectos adversos de fármacos cannabinoides.

Molécula	Marca	Estudios en dolor	Papel en dolor	EA
Nabiximols	Sativex	21	Resultados no concluyentes Negativos: dolor espinal, diabetes, dolor en quimioterapia Estudio Alemania: 70% mostró una mejoría del dolor superior al 50% a 12 w	Mareos, desorientación, disociación, euforia, letargia, somnolencia, alteración memoria, alteración equilibrio, vértigo, anorexia, fatiga
Dronabinol	Marinol Syndros	17	Negativo en dolor neuropático Poca evidencia en dolor crónico no-onco No evidencia en Reuma	Sedación, letargia, somnolencia, bajo apetito, diarrea, fatiga, debilidad, insomnio, infecciones
Cannabidiol	Epidiolex	1	Incierto papel analgésico Estudio Austria: NO beneficio en dolor agudo Estudio en 20 pacientes crónicos: superior a placebo	Somnolencia, pérdida apetito, diarrea, fatiga, astenia, insomnio, trastorno sueño, infecciones (neumonía, urinaria). Controlar conducta suicida
Nabilone	Cesamet	12	Evidencia pequeña en dolor crónico no-onco No evidencia en AR Mal tolerado en fibromialgia	Vertigo, mareo, boca seca, euforia, trastorno sueño, disforia, dolor cabeza, desorientación, despersonalización, depresión, trastornos visuales, dificultad concentración, hipotension, astenia, anorexia, anemia

Elaboración propia.

Tabla II. Estudios fase III de cannabinoides en dolor.

NCT Number	Title	Indicación	Producto	Intervenciones	Phases	Enrollment	Funded Bys
NCT04057456	Cannabinoids and an Anti-inflammatory Diet for the Treatment of Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury	Dolor Neuropático	Nabilone	Other: Placebo diet/Other: Anti-inflammatory diet/Drug: Nabilone Capsules/Other: Placebo capsules	Phase 3	140	Other
NCT03825865	Cannabinoids vs. Placebo on Persistent Post-surgical Pain Following TKA: A Pilot RCT	OA rodilla	MPL_001	Drug: MPL-001 (CBD: THC 25:1)/Drug: Placebo oil for oral use	Phase 3	40	Other
NCT03675971	COPE: Cannabinoids to Obviate Pain: Experiment After Knee Replacement	Artroplastia rodilla	Cannabidiol	Drug: Cannabidiol/Drug: Placebo oral capsule	Phase 2/Phase 3	220	Other
NCT01806189	A Study to Compare Sublingual Cannabis Based Medicines Extracts With Placebo to Treat Brachial Plexus Injury Pain	Dolor	GW-1000-02	Drug: GW-1000-02/Drug: GW-2000-02 Drug: Placebo	Phase 3	46	Industry
NCT00872144	Sativex for Treatment of Chemotherapy Induced Neuropathic Pain	Dolor Neuropático	Sativex	Drug: Sativex	Phase 3	16	Other
NCT04816994	Effect of Cannabis Extract on Acute Radicular Pain and on Analgesic Requirement	Dolor agudo radicular	Cannabis oil	Drug: Single-dose of cannabis oil/Drug: Control	Phase 3	200	Other
NCT05416697	Effectiveness of Cannabinoids on Appetite in Scleroderma	Esclerosis sistémica	CBD oil	Drug: CBD oil/Drug: Placebo	Phase 3	40	Other
NCT01035281	Efficacy Study of Nabilone in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain	Neuropatía diabética	Nabilone	Drug: Nabilone, flexible dosing	Phase 3	60	Other
NCT04298528	A RCT Comparing Dronabinol to a Placebo for Post-operative Pain in Total Joint Arthroplasty	OA rodilla	Dronabinol	Drug: Dronabinol/Other: Placebo	Phase 3	460	Other
NCT02283281	Anesthetic Premedication With a Cannabis Extract (Cannaguard)	Post-quirugía	THC	Drug: Tetrahydrocannabinol/Drug: Dummy cromosomal	Phase 2/Phase 3	200	Other/Industry
NCT00153192	Study to Evaluate the Efficacy of Dronabinol (Marinol) as Add-On Therapy for Patients on Opioids for Chronic Pain	Dolor crónico	Dronabinol	Drug: Marinol (dronabinol)	Phase 2/Phase 3	30	Other/Industry
NCT04808531	Nanabis™ an Oro-buccal Administered delta9-Tetrahydrocannabinol (d9-THC) & Cannabidiol (CBD) Medication for the Management of Bone Pain From Metastatic Cancers	Dolor onco	Nanabis	Drug: Nanabis™/Drug: Oxycodone CR/Drug: Placebo Spray/Drug: Placebo Tablet/Drug: Oxycodone IR	Phase 3	360	Industry/Other
NCT04527003	Cannabidiol and Management of Endometriosis Pain	Dolor pélvico	CBD	Drug: Cannabidiol (CBD) Extract/Drug: Norethindrone Acetate/Other: Placebo	Phase 3	36	Other
NCT05283161	CBD (Cannabidiol)/THC (Tetrahydrocannabinol) Solution as a Pharmacological Strategy for Patients With Fibromyalgia (FibroCann)	Fibromialgia	CBD/THC	Drug: cannabidiol and tetrahydrocannabinol/Drug: Placebo	Phase 2/Phase 3	40	Industry/Other
NCT05052544	Safety and Efficacy of Oral Cannabis in Chronic Spine Pain	Lumbar y Cervical	CBD/THC	Drug: THC/CBD/Drug: THC/Drug: Placebo	Phase 3	157	Other
NCT02351882	Safety and Efficacy of Nabilone in Alzheimer's Disease	Dolor	Nabilone	Drug: Nabilone/Drug: Placebo	Phase 2/Phase 3	38	Other
NCT00959218	Efficacy and Safety of the Pain Relieving Effect of Dronabinol in Central Neuropathic Pain Related to Multiple Sclerosis	Dolor Neuropático	Dronabinol	Drug: Dronabinol/Drug: Placebo	Phase 3	240	Industry
NCT00552604	Multiple Sclerosis and Extract of Cannabis (MUSEC) Study	Espasticidad	Cannabis	Drug: standardized cannabis extract/Drug: Placebo	Phase 3	279	Other/Industry
NCT05046522	A Study Evaluating the Effectiveness of FEA Compared to Placebo for Reducing Pain Severity and Duration of Migraines	Migraña		Drug: Palmitylethanolamide sold as Levagan /Drug: Placebo comparator - maltodextrin and microcrystalline cellulose mix	Phase 3	80	Industry
NCT05335252	Dronabinol After Arthroscopic Surgery	OA rodilla	Dronabinol	Drug: Dronabinol/Drug: Placebo	Phase 3	30	Other

Elaboración propia.

Tabla III. Estudios fase II de cannabinoides en dolor.

NCT Number	Indicación	Producto	Phases	Enrollment	Funded By
NCT00384410	Dolor	Nabilone	Phase 2	16	Other Industry
NCT03564648	BTP	PPP001	Phase 2	20	Industry
NCT00699634	Neuropático	Nabilone	Phase 2	50	Other Industry
NCT01222468	Espasticidad	Nabilone	Phase 2	12	Other
NCT04992962	OA rodilla	CBD-THC	Phase 2	66	Industry
NCT04992624	OA rodilla	Dronabinol	Phase 2	200	Other NIH
NCT00272207	Fibromialgia	Nabilone	Phase 2	40	Other Industry
NCT03675971	Artroplastia rodilla	Cannabinal	Phase 2 Phase	220	Other
NCT04091789	Migraña		Phase 2	30	Industry
NCT05351801	Neuropático	Dronabinol Epidolex Nabiximol	Phase 2	320	U.S. Fed
NCT03086563	OA rodilla		Phase 2	80	Other NIH
NCT05519111		Dronabinol	Phase 2	60	Other NIH
NCT03099005	Neuropático	Cannabis	Phase 2	120	Other
NCT01771731		Cannabis	Phase 1 Phase	27	Other NIH
NCT00176163	Fibromialgia	THC	Phase 2	240	Other
NCT02901275			Phase 2	29	Other
NCT03635593	No-cancer crónico	CBD THC	Phase 2	309	Other
NCT02283281	Post-cirugía	THC	Phase 2 Phase	200	Other Industry
NCT01318369	Pancreatitis	Namisol	Phase 2	24	Other
NCT04576507	Hiperalgia	Cannabis	Phase 2	16	Other Industry
NCT00153192	Crónico	Dronabinol	Phase 2 Phase	30	Other Industry
NCT04596644	Hiperalgia	Cannabis	Phase 2	16	Other NIH
NCT02324777	OA rodilla	Cannabis	Phase 2	40	Industry Other
NCT03680287	Lumbar		Phase 2	250	Other NIH
NCT04036968	Dolor		Phase 2	40	Other NIH
NCT03639064	Parkinson	Cannabis	Phase 2	15	Other
NCT01608217	Dolor	THC	Phase 2	50	Other
NCT00723918	Neuropático	SAB378	Phase 2	0	Other NIH
NCT05299944	OPD	CBD	Phase 2	150	Other
NCT05283161	Fibromialgia	CBD THC	Phase 2 Phase	40	Industry Other
NCT05272865	Onco	THC	Phase 1 Phase	334	Industry
NCT03948074	Dolor	Cannabis	Phase 2	150	Other
NCT04239469	Fibromialgia	KL 16012	Phase 2	44	Industry
NCT03928015	Trauma agudo	Dronabinol	Phase 2	0	Other
NCT01562483	Post-cirugía	THC	Phase 2	36	Other
NCT03766269	Crónico	Dronabinol	Phase 2	280	Industry
NCT00659490	Dolor	AZD1940	Phase 2	151	Industry
NCT02351882		Nabilone	Phase 2 Phase	38	Other
NCT01551511	Crónico	THC	Phase 2	29	Other
NCT02460692	Neuropático	Dronabinol	Phase 2	131	Other NIH
NCT00377468	Síndrome regional	THC	Phase 2	100	Other
NCT05026164			Phase 2	40	Industry
NCT01790555	Dolor	Namisol	Phase 2	40	Other
NCT00530764	Onco	Sativex	Phase 2	360	Industry
NCT05269628	EM	CBD THC	Phase 2	166	Other NIH
NCT01319929	OA rodilla	LY2826360	Phase 2	39	Industry
NCT03944447	Crónico	Cannabis	Phase 2	200000	Other
NCT00743119	Dolor	Cannabis	Phase 2	34	Other NIH
NCT04299490			Phase 2	200	Other NIH
NCT05317676	Fractura		Phase 2	50	Other
NCT00123201	Migraña	Dronabinol	Phase 2		Industry

Figura 1. Moléculas cannabinoides testadas en fase II.

Tabla IV. Estudios clínicos en dolor.

Estudio	Pacientes	Tratamientos	Duración	Resultados
Portenoy y cols. (5)	263 pacientes Cáncer avanzado, refractarios a opioides	Nabiximols dosis baja (1-4 spray/día) Dosis media (6-10 spray/día) Dosis alta (11-16 sprays/día) Placebo	5 semanas	No diferencia vs. placebo en respondedores Reducción de dolor diario medio en análisis secundario
Lichtman y cols (6)	397 pacientes Cáncer avanzado y dolor, dosis optimizada de opioides	Nabiximols Placebo	3 semanas	No mejoría significativa de scores de dolor Pacientes de USA: mejor resultado (tenían menor dosis de opioides)
Nurmikko y cols. (7)	125 pacientes Dolor neuropático periférico	Sativex Placebo	5 semanas	Reducción media de intensidad de dolor vs. placebo
Blake y cols. (8)	58 pacientes con AR	Sativex Placebo		Mejoría significativa de dolor en movimiento, dolor en reposo No mejoría de intensidad de dolor
Johnson y cols. (9)	Terminales cáncer	Nabiximols THC Placebo		No efecto de THC Efecto significativo nabiximols Reducción dosis de BTP

Elaboración propia.

