

**EVIDENCIA SOBRE LA EFICACIA DE CANNABINOIDES EN EL
DOLOR NEUROPÁTICO ONCOLÓGICO.**

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Facultad de Medicina – División De Postgrados
Bogotá, Junio de 2016

EVIDENCIA SOBRE LA EFICACIA DE CANNABINOIDES EN EL DOLOR NEUROPÁTICO ONCOLÓGICO.

AUTORES

Maria Cristina Barbosa Villada

Trabajo de grado para optar al título de Toxicología Clínica

Diana Catalina Borda Restrepo

Trabajo de grado para optar al título de Medicina del Dolor y Cuidado Paliativo

Asesor temático

Dr. John Jairo Hernández

Dra. Pilar Julieta Acosta

Asesor metodológico

Dra. Mariana Villaveces

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Facultad de Medicina – División De Postgrados

Bogotá, Junio de 2016

Autores

Maria Cristina Barbosa Villada

Médico Universidad San Martín – sede Bogotá

Estudiante Especialización Toxicología Clínica

email: cristibar25@gmail.com

Diana Catalina Borda Restrepo

Médico Universidad Colegio Mayor del Rosario

Estudiante Especialización Medicina del Dolor y Cuidado Paliativo

email: dianisbordare@gmail.com

Nota de responsabilidad institucional

La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

*Este trabajo está dedicado a mi esposo y a mi hija, quienes estuvieron a mi lado en éste
arduo proceso, a mis pacientes y a Dios que guía mis pasos.*

Cristina

Agradezco a Dios, mi familia, maestros y pacientes, que son la razón de este esfuerzo.

Diana

Agradecimientos

Agradecemos a nuestros tutores temáticos Dr. John Jairo Hernandez y Dra. Pilar Julieta Acosta por su guía y paciencia. A nuestra tutora metodológica Mariana Villaveces por su dedicación y acompañamiento en la realización de este proyecto. Al Dr. Juan Carlos Sabogal por sus valiosos aportes. Con todo el corazón a nuestras familias a quienes tuvimos que robar valiosos momentos para dar vida a este sueño.

Tabla de contenido

	pág.
1. Introducción	13
2. Planteamiento del problema	14
3. Justificación	15
4. Marco teórico	17
4.1 Generalidades del dolor	17
4.2 Bases de la fisiología del dolor	18
4.3 Percepción del dolor	19
4.4 Fisiopatología del dolor neuropático oncológico	19
4.4.1 Neuropatía periférica por quimioterapia	21
4.5 Evaluación y tratamiento del dolor en cáncer	21
4.6 Calidad de vida en pacientes con cáncer	23
4.7 Antecedentes históricos del cannabis	24
4.8 Cannabinoides	25
4.9 Mecanismo de acción de los cannabinoides	26
4.10 Sistema endocannabinoide y dolor	28
4.11 Uso actual del cannabis	29
5. Objetivos	30
5.1 Objetivo General	30
5.2 Objetivos específicos	30
6. Propósito	31
7. Metodología	32
7.1 Tipo de investigación	32
7.2 Planteamiento de hipótesis	32
7.3 Estrategia PICOT	32
7.4 Diagrama del protocolo	33
7.5 Técnicas de recolección de información	33
7.5.1 Estrategia de búsqueda para identificación de	33

	estudios	
	7.5.2 Bases de datos	34
	7.5.3 Identificación de estudios	34
7.6	Criterios de elegibilidad	34
7.7	Desenlaces medibles	35
7.8	Control de errores y evaluación de estudios incluidos	36
7.9	Plan de análisis	37
8.	Consideraciones éticas	38
9.	Aspectos administrativos	39
9.1	Cronograma	39
9.2	Presupuesto	39
9.3	Organigrama	40
10.	Resultados	41
11.	Análisis de Resultados	51
12.	Conclusiones y Recomendaciones	54
13.	Bibliografía	57

Lista de tablas

	pag
Tabla 1 Causas de dolor neuropático oncológico	20
Tabla 2 Escala para la clasificación de la evidencia	37
Tabla 3 <i>Resultados de la búsqueda en la literatura por bases de datos.</i>	42
Tabla 4 Causas de exclusión	42
Tabla 5 <i>Evaluación de la calidad metodológica según la escala de evidencia y tipo de estudio</i>	43
Tabla 6 <i>Análisis de los resultados</i>	52

Lista de figuras

	pág.
Figura 1 <i>Escala numérica para evaluación de dolor</i>	22
Figura 2 <i>Escalera del manejo del dolor propuesta con cuarto y quinto nivel en el cual se propone terapia implantable y neurocirugía</i>	23
Figura 3 <i>Diagrama del protocolo</i>	33
Figura 4 <i>Flujograma de selección de artículos (Declaración Prisma)</i>	41

Lista de siglas

AEA	Anandamida
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
APME	Asta posterior de la médula espinal
CB1	Receptor 1 cannabinoide
CB2	Receptor 2 cannabinoide
CB	Cannabinoides
CBD	Cannabidiol
CBN	Canabinol
EN	Escala numérica para calificación del dolor
<i>GABA</i>	<i>Acido gama aminobutírico</i>
<i>DN</i>	<i>Dolor neuropático</i>
<i>DNC</i>	<i>Dolor neuropático oncológico</i>
FAK	Quinasas de adhesión focal
GPR55	Receptores huérfanos
IARC	Agencia Internacional Para La Investigación Del Cáncer
IASP	<i>Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (de su traducción en inglés (International Association for the Study of Pain)</i>
<i>MAPK</i>	<i>Protein-quinasa activada por mitógeno</i>
<i>NADA</i>	<i>N-araquidonoil-dopamina</i>
sCBe	Sistema cannabinoide
TRPV1	Receptor vanilloide 1
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
2-AG	2 – Araquidonilglicerol
2-AGE	2-Araquinodilglicerileter
9-THC	9-Tetrahidrocannabinol

Resumen

Contexto: La eficacia de los cannabinoides en el dolor neuropático es desconocida. El control del dolor es determinante en los pacientes ya que genera un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.

Objetivo: El presente trabajo pretende demostrar la evidencia sobre la eficacia de los medicamentos cannabinoides en el control del dolor neuropático oncológico, mediante la evaluación de la literatura disponible.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de literatura incluyendo estudios experimentales, observacionales y revisiones sistemáticas en un periodo de 15 años. Se incluyeron todos los estudios desde el años 2000 con evidencia IB según la escala de evidencia de Oxford.

Resultados: Cuatro estudios cumplieron criterios para su inclusión, sin embargo la evidencia es baja y no permite recomendar o descartar los cannabinoides como terapia coadyuvante en control del dolor neuropático oncológico. La combinación de THC/CDB (Sativex®) parece ser un medicamento seguro pues no se reportaron muertes asociadas a su uso, sin embargo la presentación de eventos adversos a nivel gastrointestinal y neurológico podría aumentar el riesgo de interacciones medicamentosas y tener un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

Conclusiones: No hay suficiente literatura y la evidencia no es suficiente para recomendar o descartar el uso de los cannabinoides en dolor neuropático oncológico. Futuros estudios deben realizarse para analizar el beneficio de estos medicamentos. Aunque ética y socialmente hay resistencia para el uso de los cannabinoides, actualmente hay una gran discusión política en el mundo y en Colombia para su aceptación como terapia en el control del dolor.

Palabras clave: Cáncer, Dolor Neuropático por cáncer, Cannabinoides.

Abstract

Background: The efficacy of cannabinoids in neuropathic pain is still unknown. Pain management is critical for patients because it creates a negative impact on the quality of life of patients.

Objective: This study aims to demonstrate the evidence towards the effectiveness of cannabinoid drugs in controlling oncological neuropathic pain, by evaluating the available literature.

Methodology: A systematic review of literature was conducted including experimental, observational studies and systematic reviews over a period of 15 years. All studies since 2000 with Oxford evidence scale as IB were included.

Results: Four studies met criteria for its inclusion, but the evidence is low and does not allow to recommend or discard cannabinoids as adjunctive therapy in cancer control neuropathic pain. The combination of THC / CBD (Sativex) appears to be safe for its use, and is not associated with deaths reported, however the presentation of adverse gastrointestinal and neurological level events could increase the risk of drug interactions and have a negative impact on the quality of life of cancer patients.

Conclusions: There is not enough literature and evidence is not sufficient to recommend or discard the use of cannabinoids in neuropathic cancer pain. Future studies should be conducted to analyze the benefit of these drugs. Although ethically and socially there is resistance to the use of cannabinoids, there is currently a great political discussion in the world and in Colombia for acceptance as therapy in pain control.

Keywords: Cancer, Neuropathic cancer pain, cannabinoids.

Key words: Cancer, Neuropathic pain, oncologic pain, cannabinoids.

1. Introducción

La caracterización del sistema endocannabinoide y su implicación en el sistema de modulación descendente del dolor se encuentra bajo investigación y ha abierto la puerta a un cambio en la mentalidad de la sociedad para la aceptación de éstas sustancias con fines médicos. Estudios en fase preclínica han mostrado que los agonistas cannabinoides mejoran el dolor inducido por quimioterapia (3) y que los cannabinoides suprimen los efectos de sensibilización periféricos y centrales que contribuyen en estados patológicos del dolor (4). Los cannabinoides y los opioides tienen efecto sinérgico en el control de la analgesia en estudios realizados en animales (5) tanto en dolor agudo como crónico, esto sugiere que el uso adyuvante de los cannabinoides con opioides podría beneficiar a los pacientes con dolor oncológico, sin embargo se desconoce su evidencia.

El dolor neuropático oncológico (DNC) tiene múltiples causas y su fisiopatología es compleja. El dolor crónico es altamente prevalente en pacientes con cáncer avanzado (1). Se calcula que el dolor neuropático oncológico relacionado con la quimioterapia y/o la radioterapia está presente en casi un 40-50% de los sobrevivientes (2) y es particularmente resistente a los tratamientos analgésicos convencionales, aunque los opioides son la piedra angular de tratamiento, la OMS y la IASP recomiendan terapias multimodales para optimizar el control del dolor, por tanto la consecución de otros medicamentos como alternativa o coadyuvantes es una necesidad creciente.

2. Planteamiento del problema

Las opciones terapéuticas para el manejo del dolor oncológico son variadas, sin embargo, en el tratamiento del dolor neuropático oncológico (DNC) las alternativas son un poco más limitadas y su manejo resulta un verdadero reto para el clínico. La prevalencia del dolor neuropático es de aproximadamente del 17% en pacientes con dolor crónico y de 6-8% en la población general. El dolor por cáncer se caracteriza por presentar una fisiopatología muy compleja de acuerdo a las estructuras afectadas; la proliferación de células neoplásicas puede afectar huesos, tejidos blandos, vísceras y plexos nerviosos entre otros. Es por ésto, que es usual encontrar síndromes dolorosos mixtos con características inflamatorias, neuropáticas e isquémicas (6).

Si bien es cierto que la fisiopatología del DNC difiere con respecto al dolor neuropático no oncológico (DN), se tienen pocos datos y recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo específico del DNC, lo cual ha llevado a tratar estas dos entidades de manera indistinta (6). En consecuencia, esto ha generado gran interés científico en estudiar los mecanismos fisiopatológicos y la farmacoterapia para el manejo del DNC como una entidad única.

En un estudio realizado por Rayment et al (7) se afirma que hasta el 39% de los pacientes con cáncer presenta dolor neuropático y adicionalmente se relaciona con pobre control del dolor, mayor sufrimiento, uso de dosis más altas de analgésicos y peor calidad de vida.

La caracterización del sistema endocannabinoide y su implicación en el sistema de modulación descendente del dolor, ha permitido el desarrollo de nuevas terapias en el manejo del dolor crónico neuropático, así como en el manejo de la espasticidad de enfermedades neurodegenerativas, náuseas y vómito inducidos por agentes quimioterapéuticos.

Pregunta de investigación

Cúal es la evidencia sobre la eficacia de los medicamentos cannabinoides en el control del dolor neuropático oncológico, según la literatura hasta la fecha?

3. Justificación

La Organización Mundial de la Salud reconoce la necesidad de un adecuado control del dolor en los pacientes con cáncer y en aquellos que se encuentran padeciendo enfermedades al final de la vida (8). Es por esto, que el dolor es acogido por la IASP como el quinto signo vital, y es descrito como el principal síntoma que presentan los pacientes con cáncer en cualquier estadio de la enfermedad. La evaluación del dolor resulta muy compleja porque es subjetiva y se encuentra influenciada por múltiples factores sociales, culturales, genéticos y anímicos entre otros.

Por otro lado, existen barreras del sistema de salud como la accesibilidad al sistema, la desigualdad social que lleva a la falta de poder adquisitivo para obtener una atención médica apropiada. Otro punto importante, es la falta de programas académicos en la formación de médicos especialistas en dolor y cuidado paliativo que lleva al desconocimiento en el adecuado manejo del dolor. Como consecuencia, el paciente con cáncer tiene diversos factores que generan impacto negativo la calidad de vida (9).

Es por esto, que para hacer frente a estas necesidades se deben generar cambios desde el sistema de salud hasta el manejo multidisciplinario del dolor, tanto desde el punto de vista psicológico, espiritual, y sociocultural, como farmacológico. Es en este último en donde se debe tener en cuenta un modelo analgésico basado en el mecanismo fisiopatológico siempre de la mano de un manejo farmacológico multimodal. (10).

Dentro del espectro de tratamiento farmacológico, los opioides han sido pilar fundamental en el control del dolor. Pese a su buena respuesta en el dolor oncológico, en ocasiones las dosis requeridas para lograr alivio del dolor son muy altas llevando a efectos adversos no deseados y no esperados. Por otro lado, el uso de opioides en el dolor neuropático ha sido motivo de controversia debido a los limitados estudios que no permiten hacer conclusiones definitivas sobre la eficacia de los opioides en la reducción de la intensidad de este tipo de dolor. (11)

Como consecuencia, hoy en día se adopta la analgesia multimodal como pilar en el tratamiento del dolor, en la que se usan medicamentos con dos objetivos principales: disminuir efectos adversos y mejorar el control del dolor. Esta necesidad ha abierto la puerta a la investigación del potencial efecto analgésico de los cannabinoides adyuvantes en el control del dolor por cáncer.

Sin embargo, aún no es claro el papel que juegan los cannabinoides en el control del dolor neuropático por cáncer. El propósito de esta revisión es conocer la eficacia de los medicamentos cannabinoides en el manejo del dolor neuropático oncológico y si existe evidencia para establecer terapias formales con estos fármacos.

4. Marco Teórico

4.1 Antecedentes históricos del cannabis

La medicina cannabinoide para el alivio del dolor no es una idea nueva, de hecho los primeros datos que se tienen del uso medicinal del cannabis se remontan al año 2700 a.c en el reconocido texto “*El Herbario*” del emperador Shen Nung. Luego en la antigua Grecia Dioscórides registró el cannabis en su farmacopea, por aquel entonces el cannabis se usaba para tratar hemorragias nasales, dolor de oído e inflamación. (12)

En la era moderna el uso terapéutico del cannabis se introduce en Inglaterra en 1839 por el cirujano irlandés O’Shaughnessy que la había usado con buenos resultados en su estancia en la India, para el manejo de espasmos musculares, reumatismo, asma y convulsiones.(12) Luego, a mitades del siglo XIX se promulgó su uso por médicos de Europa y Norteamérica para el tratamiento sintomático de la migraña. Pero más adelante se le empieza a dar uso como droga de abuso, es así como en 1925 en el convenio de Ginebra se incluyó como sustancia ilegal junto con el opio, heroína y cocaína.

En 1937 la marihuana se consideró ilegal en Estados Unidos mediante la promulgación “Marihuana Tax Act”. Como consecuencia de esta nueva legislación todas las preparaciones derivadas del cannabis fueron eliminadas, y no fué hasta la década de los 90 en que se inició nuevamente en el mundo el debate sobre las propiedades medicinales del Cannabis.

En nuestro país, en concordancia con los convenios internacionales, el cannabis era considerado una sustancia sujeta a restricciones especiales. Es sólo hasta 2014 donde la discusión sobre sus propiedades medicinales empieza a tener un mayor auge gracias a la presentación del proyecto de ley que buscaba legalizar el uso del cannabis con fines medicinales, terapéuticos y científicos, “una medida compasiva para reducir el dolor y la ansiedad de los pacientes con enfermedades terminales...” dijo el Presidente Santos al referirse al proyecto. (13)

Para diciembre del 2015, este proyecto es avalado por el Presidente de la República y el Ministerio de Salud y Protección Social en el decreto 2467 de 2015 (14) .

En éste decreto se reglamenta la legalización de los cultivos y la transformación del cannabis como insumo exclusivo para productos medicinales y científicos (15).

Aunque el decreto es un paso importante, el senador Juan Manuel Galán continuó liderando los debates para la firma del proyecto de ley. Para mayo de 2016, el congreso aprobó la ley, que aún está a espera de ser sancionada por el Presidente de la República (16). A diferencia del decreto, la ley da más seguridad jurídica y reglamenta de manera más clara el cultivo, distribución y uso de aceites, gotas, spray, cremas, ungüentos, tabletas, entre otros, del cannabis para fines medicinales y científicos (17).

4.2 Cannabinoides

Cannabis sativa es una planta, especie de las herbáceas procedente de Asia Central, que ha sido utilizada durante siglos como agente terapéutico y fuente de fibras textiles (18). Los cannabinoides, terpenos y compuestos fenólicos están siendo estudiados no solo por ser productores de cáñamo, petróleo y biomasa, sino además por su potencial farmacológico (19). Los cannabinoides (CB), son componentes activos de la planta *Cannabis sativa* y son los compuestos a los que se les atribuye las propiedades terapéuticas y recreativas (psicotrópicas) de la planta y se denominan así debido a su capacidad cannabinomimética (20). En la década de 1960 fue identificado y sintetizado el Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), principal componente psicoactivo del cannabis, desde entonces un gran número de análogos biológicamente activos del Δ^9 -THC han sido sintetizados (21). Actualmente, hay aproximadamente 60 terpenofenoles derivados de la planta *C. Sativa*, que se han clasificado en categorías de acuerdo a su estructura química, tales como Δ^9 -tetrahydrocannabinol, 8-tetrahydrocannabinol, cannabinol (CBN), cannabidiol (CBD) y cannabicyclol (22). Los cannabinoides se clasifican en fitocannabinoides (derivados de *C. Sativa*) por ejemplo cannabidiol (CBD) y Δ^9 -tetrahydrocannabinol; endocannabinoides eCBs (neurotransmisores de sistema nervioso central en los humanos) como araquidonoiletanolamida (AEA) y 2 araquidonilglicerol (2-AG); y cannabinoides sintéticos (medicamentos en desarrollo o algunos usados como sustancias psicoactivas de abuso) como JWH 073, JWH 398 y JWH 018 (23).

Los endocannabinoides son ligandos endógenos para los receptores cannabinoides (CB1 y CB2); son derivados del ácido araquidónico y actúan en sistema nervioso central como mensajeros retrógrados, que inhiben y modulan la liberación de otros neurotransmisores

(24). El primer endocannabinoide que se identificó en 1992 (25) fue N-araquidonoil-etanolamida (anandamida o AEA). Posteriormente se descubrieron otros como 2-araquinonilglicerol (2-AG), 2-araquinodilglicerileter (2-AGE), *O*-araquidonoil-etanolamina (virohdamine) y *N*-araquidonoil-dopamina (NADA) (26).

El primer receptor cannabinoide (CB1) fué clonado y caracterizado en 1991 (27) y el segundo receptor (CB2) fué identificado en 1993 (28). En el año 2001 se descubrió que los endocannabinoides mediaban señalizaciones retrógradas en las sinapsis centrales (29) y se estableció que los endocannabinoides modulaban la eficacia sináptica y la actividad neural (30). Los receptores CB1 y CB2 son los principales receptores del sistema endocannabinoide, pero presentan una distribución diferente; CB1 se expresa principalmente en el sistema nervioso central (SNC) y CB2 predomina en el sistema inmune; lo que parece indicar que CB1 es el principal responsable de los efectos psicoactivos y las acciones fisiológicas de los cannabinoides en SNC (31).

4.3 Mecanismo de acción de los cannabinoides

El sistema endocannabinoide (sCBe) comprende dos receptores acoplados a proteínas Gi /O (receptor cannabinoide CB1 y CB2), sus ligandos lipídicos endógenos (endocannabinoides eCBs), y las enzimas implicadas en su biosíntesis y biotransformación (21). El sistema endocannabinoide (sCBe) está implicado en una variedad de procesos fisiológicos que incluyen la nocicepción, apetito, metabolismo de los lípidos, motilidad gastrointestinal, estado de ánimo y memoria entre otros (32).

Los receptores CB1 tienen mayor expresión en zonas del cerebro como la corteza, sistema límbico, hipocampo, cerebelo, tronco cerebral y varios núcleos de los ganglios basales que están asociados con la emoción, la cognición, la memoria y las funciones ejecutivas y motoras. Estos receptores también se expresan en áreas del cerebro involucradas en la transmisión y el procesamiento nociceptivo, incluyendo el área gris periacueductal, corteza anterior cingulada, tálamo y el asta dorsal de la médula espinal (33). Los receptores CB1 se encuentran principalmente en las terminales presinápticas, en los axones, en los cuerpos celulares y en las dendritas de las neuronas centrales y periféricas, en donde normalmente

median la inhibición de liberación de neurotransmisores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) (34), glutamato (35), glicina (36), acetilcolina (37), norepinefrina (38), dopamina (39) y serotonina (40).

Los receptores CB2 se expresan en las células microgiales perivasculares y los astrocitos de sistema nervioso central, donde modulan respuestas inmunes; también son regulados positivamente en respuesta al dolor crónico (41). Periféricamente los receptores CB2 se expresan en las células del sistema inmune como linfocitos B, macrófagos y *natural killer*, también en osteoclastos, músculo y aparato reproductor (42).

Los receptores CB1 y CB2 son receptores con 7 dominios transmembrana acoplados a proteína Gi/o. La activación de estos receptores inhibe la función de la adenilato ciclasa y por tanto la producción de AMPc, esto modula varios tipos de canales iónicos: inhibe los canales de calcio activados por voltaje y estimula la apertura de canales rectificadores de potasio, dando como resultado una reducción en la liberación de neurotransmisores tanto excitatorios como inhibitorios; la activación de CB1 y CB2 también regula enzimas dependientes de AMPc como la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), fosfatidil inositol 3-quinasa (PI3K /Akt) y quinasas de adhesión focal (FAK) (43).

En algunos estudios farmacológicos hechos en ratones con déficit de receptores CB1 y/o CB2 no se ha observado una eliminación total de los efectos de los agonistas cannabinoides en dichos receptores, por lo que existen hipótesis de que los cannabinoides pueden actuar también a través de otros posibles tipos de receptores CB o relacionados con éste sistema (44). Algunas de las posibilidades que se han sugerido incluirían un posible tipo de receptor CB, para algunos denominado receptor CB3, que estaría localizado en sistema cardiovascular; también los receptores huérfanos GPR55 y GPR119 (45). El receptor GPR55 que presenta una baja homología en relación con los receptores CB1 y CB2, se ha encontrado en los ganglios basales, en el hipocampo, en el tálamo y en el cerebelo, también se ha encontrado en órganos periféricos (hígado, bazo e intestino) (46). Por otro lado, también habría que mencionar la relación del llamado receptor vanilloide

TRPV1 con la actividad de algunos eCBs (anandamida y N-araquidonoil-dopamina) y de sus análogos (47).

4.4 Sistema endocannabinoide y dolor

Después una lesión del nervio periférico los opioides pierden efectividad por que hay una disminución en la expresión del receptor opioide en el asta dorsal espinal (48). Existe evidencia de que los endocannabinoides ejercen una acción natural en suprimir el dolor (49) pues los estímulos fisiológicos generan un aumento rápido y transitorio de los endocannabinoides cerebrales, que activan los receptores CB1, modulando a su vez canales iónicos e inhibiendo la neurotransmisión; mientras que las condiciones patológicas como el dolor conducen a aumentos más lentos y sostenidos (horas o días) que pueden cambiar la expresión génica y la implementación de mecanismos moleculares que impiden la producción y difusión de mediadores lesivos (49).

Mientras que una proporción de los efectos analgésicos periféricos de los endocannabinoides se puede atribuir a un mecanismo de acción neuronal a través de los receptores CB1 expresados en las neuronas aferentes primarias, las acciones antiinflamatorias de los endocannabinoides son mediados a través de los receptores CB2, que al parecer también participan en la modulación del dolor (50).

El estudio realizado por Thiago y colaboradores proporciona evidencia de que los endocannabinoides Anandamida y N-palmitoil-etanolamina inducen antinocicepción periférica por activación de los receptores CB1 y CB2 que generan estimulación de la vía noradrenérgica que a su vez activa los receptores adrenérgicos periféricos induciendo nocicepción (51).

La activación del receptor CB1 inhibe la liberación de neurotransmisores de las fibras aferentes primarias en sistema nervioso central y periférico (52). La liberación de GABA y glutamato dentro de la sustancia gris periacueductal y la médula ventrolateral rostral se inhiben. El agonismo de los receptores CB2 pueden generar analgesia mediante la activación de la liberación de endorfinas en respuesta a la estimulación de los CB2

expresados en los queratinocitos humanos, otros estudios han relacionado el sistema cannabinoide y los efectos de los opioides a través de la interacción con los receptores opioides primarios y sus efectos cascada abajo de segundos mensajeros (53).

El agonismo de los receptores cannabinoides en el dolor por cáncer probablemente genera las siguientes acciones: Inhibición presináptica en médula espinal mediado por CB1, inhibición de nociceptores aferentes periféricos mediado por CB1, regulación de los receptores de glutamato NMDA en la médula espinal mediado por CB2, liberación de opioides endógenos periféricos y por la médula espinal mediado por CB1 y CB2. (54)

4.5 Generalidades de dolor

El dolor es definido por la IASP como *“una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial”* (55)

El dolor se considera un mecanismo de defensa necesario para sobrevivir.

Este se puede clasificar según su tiempo de presentación (agudo y crónico) y según su mecanismo fisiopatológico.

Según la Fisiopatología

Dolor nociceptivo es aquel causado por la activación de nociceptores A-δ y C en respuesta a un estímulo nocivo, a su vez este se divide en somático (lesión de tejidos como piel, músculo, articulaciones y hueso) y visceral (lesión de un órgano interno o sus serosas) (56).

Por otra parte el dolor neuropático en contraste con el dolor nociceptivo, no tiene un efecto protector y en este no hay activación de nociceptores. Se genera posterior a la lesión nerviosa en cualquier parte de su recorrido desde las terminales nerviosas del nociceptor hasta las neuronas centrales corticales. El dolor neuropático se divide a su vez en dolor neuropático central (originado a partir del daño del sistema nervioso central) y dolor neuropático periférico (aquel que se origina a partir de lesión de nervios periféricos, plexos nerviosos y raíces nerviosas) (57).

4.6 Bases de la Fisiología del Dolor

Mecanismos periféricos de la nocicepción cutánea: Traducción

El dolor inicia en las fibras sensoriales nociceptoras especializadas mediante el proceso de *traducción*, la característica principal del nociceptor es la capacidad para diferenciar entre estímulos inocuos y nocivos, ésto se logra gracias a su alto umbral de estimulación.

El sistema nociceptivo es el encargado de detectar y procesar la información dolorosa, utilizando en primer lugar las terminaciones nerviosas libres de la neurona aferente primaria, llamados nociceptores. Los nociceptores son neuronas sensoriales del ganglio de la raíz dorsal (GRD) encargados de alertarnos de estímulos potencialmente dañinos como temperaturas extremas ($>40^{\circ}\text{C}$ - 45°C O $<15^{\circ}\text{C}$), químicos potencialmente lesivos y fuerzas mecánicas intensas (58).

Los nociceptores son de dos clases: 1.) A- δ , fibras mielinizadas de rápida conducción con un diámetro de aproximadamente 2- 5 mc de velocidad 12- 30 m/s y 2.) C, fibras amielínicas con diámetros 0.4-1-2 mc de velocidad 0.5-2 m/s. En general los nociceptores son eléctricamente silentes, cumplen la ley del todo o nada, generando potenciales de acción únicamente cuando son estimulados.(59)

Haz espinotalámico anterolateral- vía del Dolor. Trasmisión

La *transmisión* por su parte es el proceso mediante el cual las fibras aferentes primarias que contienen los nociceptores periféricos ingresan a la médula espinal, ésto lo hacen por el surco posterolateral a nivel del tracto de Lissauer en donde se ramifican ascienden y descienden hasta hacer sinapsis con las neuronas ubicadas en las láminas de Rexed del asta posterior de la médula espinal (APME) (60).

Las neuronas ubicadas en el APME se dividen en tres clases: neuronas de proyección, neuronas propio-espinales e interneuronas locales. Las neuronas de proyección transfieren información sensitiva desde la médula espinal hacia centros cerebrales pasando por el tálamo hacia el sistema límbico, hipotálamo, corteza somatosensitiva primaria y secundaria entre otras. Las neuronas propio-espinales permiten la integración de la información desde un segmento medular hacia otro, y finalmente las interneuronas pueden ser excitatorias e inhibitorias, cumplen un papel homeostático en el proceso de la trasmisión del dolor. (60)

4.7 Percepción del Dolor

El dolor es una experiencia consciente que se interpreta de forma diferente en cada individuo, éste es influenciado por múltiples factores como los emocionales, la memoria, genética y cognición (61). De ésta forma el dolor no necesariamente es directamente proporcional a la intensidad del estímulo aplicado sino que es una experiencia subjetiva de cada individuo. El procesamiento del dolor como un todo se lleva a cabo en centros superiores implicados en la nocicepción, tales como la formación reticulobulbar, formación retículo mesencefálica, las estructuras talámicas y el córtex cerebral (62).

Existe un mecanismo endógeno llamado sistema de Modulación descendente, que es capaz de disminuir el dolor, éste sistema existe en forma de una serie de circuitos que intervienen en la modulación nociceptiva a nivel del asta posterior de la médula espinal. Las estructuras más relacionadas con este sistema vienen desde el tronco cerebral, mesencéfalo (sustancia gris periacueductal) hasta la región rostral ventromedial del bulbo raquídeo, la amígdala, y la corteza anterior del cíngulo (63)

4.8 Fisiopatología del Dolor Neuropático oncológico (DNC)

Los mecanismos por los cuales se genera DNC no son del todo claros, sin embargo hay características comunes con el dolor neuropático no oncológico, por ejemplo ambos dolores surgen posterior a la lesión de neuronas periféricas o centrales. El DNC se puede dividir en periférico (lesión directa por la infiltración del tumor, o lesiones indirectas como las producidas por quimio y radioterapia); o central (compromiso de médula ósea por el tumor o post eventos cerebrovasculares). Dentro de los posibles mecanismos de DNC participan procesos sensibilización central y periférica, alteración en el sistema de modulación descendente, participación de focos ectópicos en neuronas hiper-excitable y mantenimiento anormal de la actividad simpática. Cabe resaltar que en el DNC se podrían generar alteraciones neuronales producidas durante el crecimiento del tumor, ya que éstos liberan protones que producen acidosis local y lesión, además hay liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias y de algógenos tumorales (64).

Causas del Dolor Neuropático oncológico

Las causas del dolor neuropático oncológico son muy variadas, encontrando desde plexopatías por invasión tumoral hasta neuropatías periféricas inducidas por los tratamientos antineoplásicos como quimioterapia y radioterapia o tratamientos quirúrgicos como es el caso del dolor neuropático post-mastectomía.

Las causas del dolor neuropático en cáncer se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. *Causas de Dolor neuropático oncológico*

<i>Causas Frecuentes de Dolor Neuropático Oncológico</i>
Dolor neuropático relacionado con el cáncer:
- Plexopatías- Plexopatía Braquial - Neuropatías Craneales - Dolor inducido por metástasis óseas
Dolor neuropático inducido por el tratamiento
- Dolor Neuropático Inducido por quimioterapia - Dolor Neuropático Inducido por Radiación - Plexopatías - Fibrosis tisular - Mucositis
Neuropatías postquirúrgicas
- Síndrome de dolor por miembro fantasma - Síndrome post-mastectomía - Síndrome post-toracotomía

Adaptado de Vadalouca A, Raptis E, Moka E, Zis P, Sykioti P, Siafaka I. Pharmacological treatment of neuropathic cancer pain: a comprehensive review of the current literature. Pain Pract [Internet]. 2012;12(3):219–51

4.8.1 Neuropatía periférica por quimioterapia

Debido a los avances en la ciencia, tamizaje y diagnóstico temprano, un número creciente de pacientes con cáncer sobreviven cada año gracias al tratamiento antineoplásico. Este tratamiento puede ser con fines paliativos o curativos que finalmente tienen en común mejorar la calidad de vida y eventualmente prolongar la supervivencia del paciente (65).

El tratamiento antineoplásico se traduce en algunos efectos adversos que en muchas ocasiones pueden generar un impacto negativo en la calidad de vida del paciente, requiriendo reducción de dosis o hasta la suspensión del tratamiento (66).

Uno de los efectos secundarios adversos mas frecuentes es la neuropatía periférica inducida por quimioterapia, que se presenta en aproximadamente 30-40 % de los pacientes que reciben este tratamiento (67).

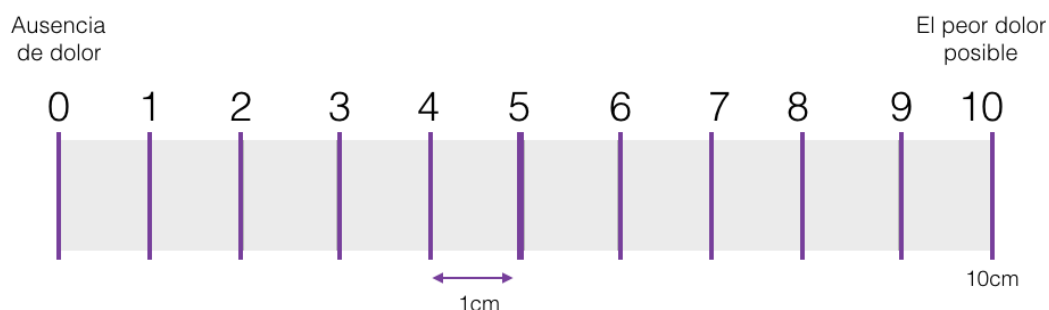
La neuropatía periférica por quimioterapia se manifiesta con degeneración axonal y especialmente con daño de las fibras nerviosas gruesas. Esto se hace evidente clínicamente con síntomas como disestesias, parestesias, y ausencia o reducción de los reflejos osteotendinosos. Adicionalmente se puede encontrar alteración en la sensibilidad en guante y/o calcetín junto con dolor de características neuropáticas. (68)

Dentro de los agentes quimioterapéuticos que más frecuentemente causan neuropatía se encuentran los derivados de los taxanes, platinos, derivados de la vinca, talidomida, y bortezomib (69) (68).

4.9 Evaluación y tratamiento del dolor en cáncer

Realizar una adecuada evaluación del dolor en el paciente oncológico es la clave para lograr un mejor resultado en el tratamiento analgésico. El uso de escalas unidimensionales es de vital importancia para objetivar la intensidad del dolor, así como para hacer seguimiento de la respuesta al tratamiento (70). La escala numérica (EN) introducida por Downie en 1978 (71), es una de las más frecuentemente usadas tanto en la práctica clínica como en investigación.

Figura 1. Escala numérica para evaluación de dolor (71)



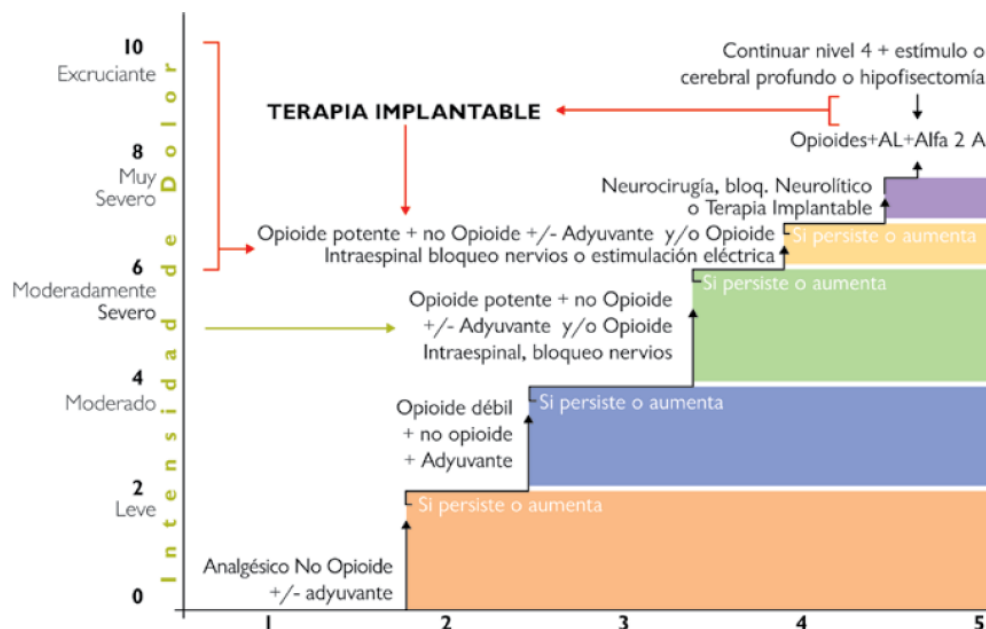
De 1 a 3 dolor leve, de 4 a 6 dolor moderado, mayor de 6 dolor severo

Tomado de: Downie WW, Leatham P a, Rhind VM, Wright V, Branco J a, Anderson J a.
Studies with pain rating scales. Ann Rheum Dis. 1978;37(4):378–81. *Modificado por
autora 2016*

Una vez realizada la valoración integral del paciente con dolor oncológico, se recomienda un manejo multimodal del dolor, teniendo en cuenta siempre los efectos adversos de la terapia instaurada. Para facilitar éste trabajo La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1996 desarrolló las guías para el manejo del dolor, como una propuesta al enfoque terapéutico del dolor, usando como herramienta una escalera de tres niveles en los que se manejan diferentes opciones farmacológicas según los siguientes factores relacionados con el paciente (72) :

1. Naturaleza y severidad de los síntomas que interfieren en la vida del paciente
2. Respuesta al tratamiento previo
3. Estado de la enfermedad
4. Estado físico y psicológico del paciente

Figura 2. Escalera del manejo del dolor propuesta con cuarto y quinto nivel en el cual se propone terapia implantable y neurocirugía



Tomado de Plancarte R. Mile EMayer F Manejo del dolor en cáncer. Cir Ciruj2022;70 356-368

4.10. Uso actual del Cannabis

Actualmente no se conoce la evidencia de el uso del cannabis en dolor neuropático oncológico. Los estudios que reportan su uso están enfocados hacia el control de distintos tipos de dolor donde en su mayoría los pacientes con cáncer han sido excluidos. Hasta la fecha los cannabinoides que han sido aprobados en Europa o Estados Unidos incluyen el Dronabinol (Marinol®) cápsulas de 5 mg, administración vía oral para el manejo de las náuseas y vómito producidos por quimioterapia y para manejo de anorexia en pacientes con VIH, la Nabilona (Cesamet®) cápsulas de 0.5 y 1 mg indicada en manejo de vómito y náuseas secundario a quimioterapia , y Sativex® (spray para administración bucal, cada 100 mcL administra 2.7mg de THC y 2.5mg de CDB) para manejo de espasmos y dolor en la esclerosis múltiple, y manejo de dolor en paciente con cáncer (73).

Los cannabinoides que se han estudiado mas son el THC ($\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol) y cannabidiol, el Dronabinol que es químicamente idéntico al THC extraído de las plantas, no ha demostrado que tenga actividad analgésica y la Nabilona, que es químicamente similar al THC, pero no idéntico, ha mostrado algo de efecto analgésico en la fibromialgia, pero dependiente de dosis lo que aumenta la presentación de efectos adversos, sin embargo su uso ha generado aumentos paradójicos de dolor postoperatorio. No hay evidencia que estos medicamentos tengan potencia analgésica en dolor neuropático.

En la revisión sistemática y metaanálisis realizado por Whiting y colaboradores se encontraron estudios relacionados con cannabinoides y manejo de náuseas y vómitos por quimioterapia, estimulación de apetito en pacientes con VIH, manejo de dolor crónico, manejo de espasticidad en esclerosis múltiple o paraplejia, manejo de trastorno de ansiedad y desorden del sueño, psicosis, glaucoma, trastornos de movimiento por síndrome de Tourette; y aunque la mayoría de los estudios sugieren que los cannabinoides se asociaron a mejoras de los síntomas, estas asociaciones no alcanzaron significancia estadística en todos los estudios, basado en el sistema GRADE, no hubo estudios de calidad que sugieran que los cannabinoides pueden tener beneficio en el manejo de pacientes con dolor neuropático crónico o dolor por cáncer (74). Hubo baja calidad en la evidencia que sugiere que los cannabinoides mejoraron las náuseas y vómitos por quimioterapia, mejoría de peso en VIH, trastornos del sueño y Síndrome de Tourette; y muy baja calidad para la mejora de ansiedad.

En varios estudios clínicos, los pacientes con esclerosis múltiple han reportado los beneficios de $\Delta 9$ -THC y el agonista del receptor CB1 y CB2, Nabilona, en el tratamiento de la espasticidad, dolor, temblor y ataxia (75).

El estudio realizado por Abrams y colaboradores mostró que el uso de cannabis fumado con una concentración de 3.56% de THC fue eficaz para aliviar dolor neuropático crónico en la neuropatía sensorial asociada al VIH, y su uso fue generalmente bien tolerado (76).

En el estudio realizado por J. R. Johnson y colaboradores en pacientes con cáncer avanzado mostró que la combinación de $\Delta 9$ -THC y CBD (cannabidiol) dió lugar a una reducción estadísticamente significativa en el dolor (77).

5. Objetivos

5.1 Objetivo General

Evaluar cuál es la evidencia sobre la eficacia de los medicamentos cannabinoides en el manejo del dolor neuropático oncológico, según la literatura actual hasta la fecha.

5.2 Objetivos Específicos

- Describir cual es el perfil de seguridad de los medicamentos cannabinoides en pacientes con dolor neuropático oncológico.
- Analizar si hay control de dolor neuropático en los pacientes con enfermedades oncológicas que reciben medicamentos cannabinoides como terapia para el control de dolor
- Evaluar los cambios en la calidad de vida de los pacientes que reciben medicamentos cannabinoides.

6. Propósito

El manejo del dolor neuropático en los pacientes con cáncer requiere el uso de una terapia multimodal, no siempre efectiva, para mejorar los síntomas y la calidad de vida de dichos pacientes. Por tanto, la terapia cannabinoide coadyuvante, podría tener un impacto positivo en el manejo del paciente con dolor neuropático oncológico, controlar el dolor y mejorar su calidad de vida.

7. Metodología

7.1 Tipo de investigación

Revisión sistemática de la literatura. Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura mediante la búsqueda en las bases de datos electrónicas MEDLINE, EMBASE, tripdatabase, Lilacs y COCHRANE entre otras así como búsqueda manual y electrónica de la literatura gris y de los estudios citados en artículos seleccionados mediante los criterios de inclusión a saber: estudios de tipo experimental cohorte prospectiva, revisión sistemática y meta-análisis publicados desde enero de 2000 hasta enero de 2015, en idioma español o inglés, realizados en población mayor de 18 años, que no tuviesen problemas de abuso, adicción o dependencia a los cannabinoides.

7.2 Planteamiento de hipótesis

Hipótesis Nula:

No se conocen los resultados en cuanto a la eficacia de los medicamentos cannabinoides en el control del dolor neuropático oncológico.

Hipótesis Alterna

Los resultados en cuanto a la eficacia de los medicamentos cannabinoides en el control del dolor neuropático oncológico son favorables.

7.3 Estrategia PICOT

Población: Pacientes oncológicos adultos

Intervención: Medicamentos cannabinoides

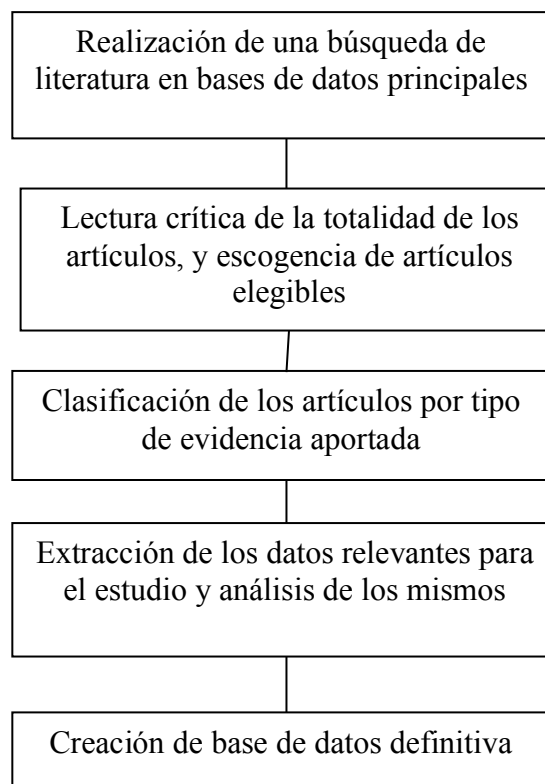
Comparación: otros medicamentos (cuando aplica)

Desenlaces: Mejoría del dolor neuropático, cambios en calidad de vida

Tipo de estudios: analíticos, experimentales.

7.4 Diagrama del protocolo

Figura 3. Diagrama de realización del protocolo



7.5 Técnicas de recolección de información

7.5.1 Estrategia de búsqueda para identificación de estudios

Se utilizarán terminos MESH: cannabis- neuropathic pain- neuropathic pain in cancer- sativa- cannabis sativa- 9-tetrahidrocannabinol, 8-tetrahidrocannabinol, cannabinal (CBN), cannabidiol (CBD) y cannabicyclol.

((("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR ("neuropathic"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "neuropathic pain"[All Fields]) AND ("cannabis"[MeSH Terms] OR "cannabis"[All Fields])) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]))

7.5.2 Bases de datos

- PUBMED - Medline
- EMBASE
- Tripdatabase
- Google Académico (literatura gris)
- Lilacs
- COCHRANE
- Bibliotecas y bases de datos colombianas
- Lylacs
- ProQuest (tesis de grado)
- Revistas en español

7.5.3 Identificación de estudios

La estrategia de búsqueda fue empleada de manera simultánea e independiente por parte de los dos investigadores (CB y DB). Los resultados de la búsqueda inicial fueron depurados mediante la revisión de título y *abstract* para excluir artículos que no estuviesen relacionados con los objetivos de la investigación. Mediante revisión completa de los artículos restantes se aplicaron los criterios de inclusión y se limitó aún más la búsqueda. Los estudios de tipo revisión sistemática y meta análisis encontrados fueron incluidos de forma directa para su análisis.

Teniendo en cuenta que por ser una revisión sistemática de literatura, no se requiere el cálculo formal de la muestra, se decidieron incluir los estudios con mayor evidencia científica considerados por la escala de evidencia de la escuela de Oxford, las revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados que cumplieran con supuestos como aleatorización, cegamiento y planteamiento general adecuado.

7.6 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Cegamiento y aleatorización

- Estudios de tipo experimentales, de intervención, cohorte prospectiva. y/o estudios de casos y controles, revisiones sistemáticas de literatura
- Corte transversal.
- Revisión sistemática y meta análisis.
- Estudios publicados entre enero de 2000 hasta diciembre de 2015.
- Idioma español o inglés.
- Estudios con pacientes mayores de 18 años
- Uso de medicamentos cannabinoides comparados con otros medicamentos o placebo
- Estudios que incluyan pacientes oncológicos

Criteros de exclusión

- Revisión narrativa y/o revisión de tema
- Comentarios/editorial.
- Ensayos comerciales de la molécula.
- Costo efectividad.
- Reporte de caso.
- Menores de 18 años o mujeres en embarazo
- Estudios en pacientes con trastornos por consumo de sustancias psicoactivas o algún grado de adicción a cannabis.
- Estudios de pronóstico.
- Desenlace único

7.7 Desenlaces medibles (Variables)

Dolor neuropático: El dolor neuropático se define por la *Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP)* como “dolor producto de enfermedad o lesión directa del sistema somatosensorial” (78)

Dolor Neuropático oncológico: Dolor neuropático asociado a una enfermedad oncológica en cualquier órgano que resulta de la lesión nerviosa secundaria a invasión tumoral, dolor neuropático postoperatorio, por radiación o neuropatía inducida por quimioterapia.(64)

Cannabinoides: Los cannabinoides (CB), son componentes activos de la planta *Cannabis sativa* y son los compuestos a los que se les atribuye las propiedades terapéuticas y recreativas de la planta y se denominan así debido a sus propiedades cannabinomiméticas (20).

Respuesta al tratamiento en Dolor Crónico : La respuesta al tratamiento del Dolor crónico se define como una disminución de la EN (Escala Numérica) de por lo menos 2 puntos lo que equivale a un 30% (79).

Calidad de vida: Según la OMS “La calidad de vida es la percepción que un individuo tiene de su lugar de existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes.” (8).

Evento adverso (EA): Es cualquier suceso médico, no deseado e involuntario que puede presentarse durante un tratamiento con un medicamento, pero que no tiene necesariamente relación causal con este. Según su severidad, puede ser serio o no serio. Un EA serio (grave) es un daño no intencionado que puede causar la muerte, deterioro de la salud del paciente, hospitalización, incapacidad parcial o permanente, o es un evento clínico importante. El EA no serio (no grave) es un daño no intencionado que no produce la muerte ni alteración seria en la salud del paciente (80).

7.8 Control de errores y evaluación de estudios incluidos

Los estudios se seleccionaron de las bases de datos mencionadas mediante una rigurosa búsqueda, lectura y selección; fueron evaluados y leídos por las 2 investigadoras, teniendo en cuenta las intervenciones realizadas, el tipo de cegamiento y aleatorización en los casos que aplique. Se trató de escoger la mejor evidencia posible.

En caso de inconsistencias en la evaluación de los estudios entre las evaluadoras se definieron por consenso. Adicionalmente se contó con la ayuda y sugerencias de ambos asesores para resolver dudas en caso de no llegar a un consenso.

Para establecer que la evidencia recolectada en los diferentes estudios fueran debido a los cannabinoides y no al efecto de otros medicamentos, se escogieron estudios bien hechos, en

los cuales se hubieran controlado variables de confusión mediante análisis multivariado, o estudios en los cuales solo se hubiera administrado cannabis para el control de dolor.

Tabla 2. *Escala para la clasificación de la evidencia* (81)

Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Tipo de estudio
I A	A	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos (con homogeneidad)
1 B	A	Ensayo clínico (con intervalo de confianza cerrado)
1 C	A	Estudio de todo o nada
2 A	B	Revisión sistemática de estudios de cohortes
2 B	B	Estudio de cohorte de alta calidad o ensayo clínico de baja calidad (seguimiento <80%)
2 C	B	Estudios ecológicos
3 A	B	Revisión sistemática de estudios de casos y controles
3 B	C	Estudio de casos y controles
4	D	Series de casos
5	D	Opinión de expertos

Tomado de: Sharon E. Straus, W. Scott Richardson, Paul Glasziou, and R. Brian Haynes. *Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM* (3rd ed). Edinburgh: Churchill Livingstone, 2005.

7.9 Plan de análisis

El plan de análisis está basado según la metodología para revisiones sistemáticas establecido por Cochrane. Inicialmente se hizo una búsqueda de artículos con los términos MeSH descritos, los estudios se seleccionaron por criterios de inclusión teniendo en cuenta los títulos, resúmenes y objetivos de la investigación. Solo se incluyeron estudios experimentales bien planteados, aleatorizados y estudios tipo revisiones sistemáticas. Una vez se escogieron los artículos elegibles en las bases de datos, se realizó una clasificación por nivel de evidencia según escala de Oxford, se hizo filtro según la declaración Prisma (82) (ver figura 4) y se procedió a la lectura de los artículos de forma independiente por

parte de las investigadoras, las dudas y los desacuerdos se resolvieron por consenso entre ambas partes. Por último se hizo un análisis narrativo final de la evidencia disponible con base en los objetivos del trabajo de investigación.

8. Consideraciones Éticas

Según la resolución 8430/93 (83) este es un trabajo de investigación que no implica riesgo, pues se emplea un método en el cual no se tendrá contacto con pacientes y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos.

Se velará por la transparencia de los resultados y se realizará una adecuada referencia de los estudios involucrados como de sus resultados, se asegura que no hay plagio de la información y se cuenta con la autorización de la Universidad del Rosario. Las dos investigadoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

9. Aspectos administrativos

9.1 Cronograma

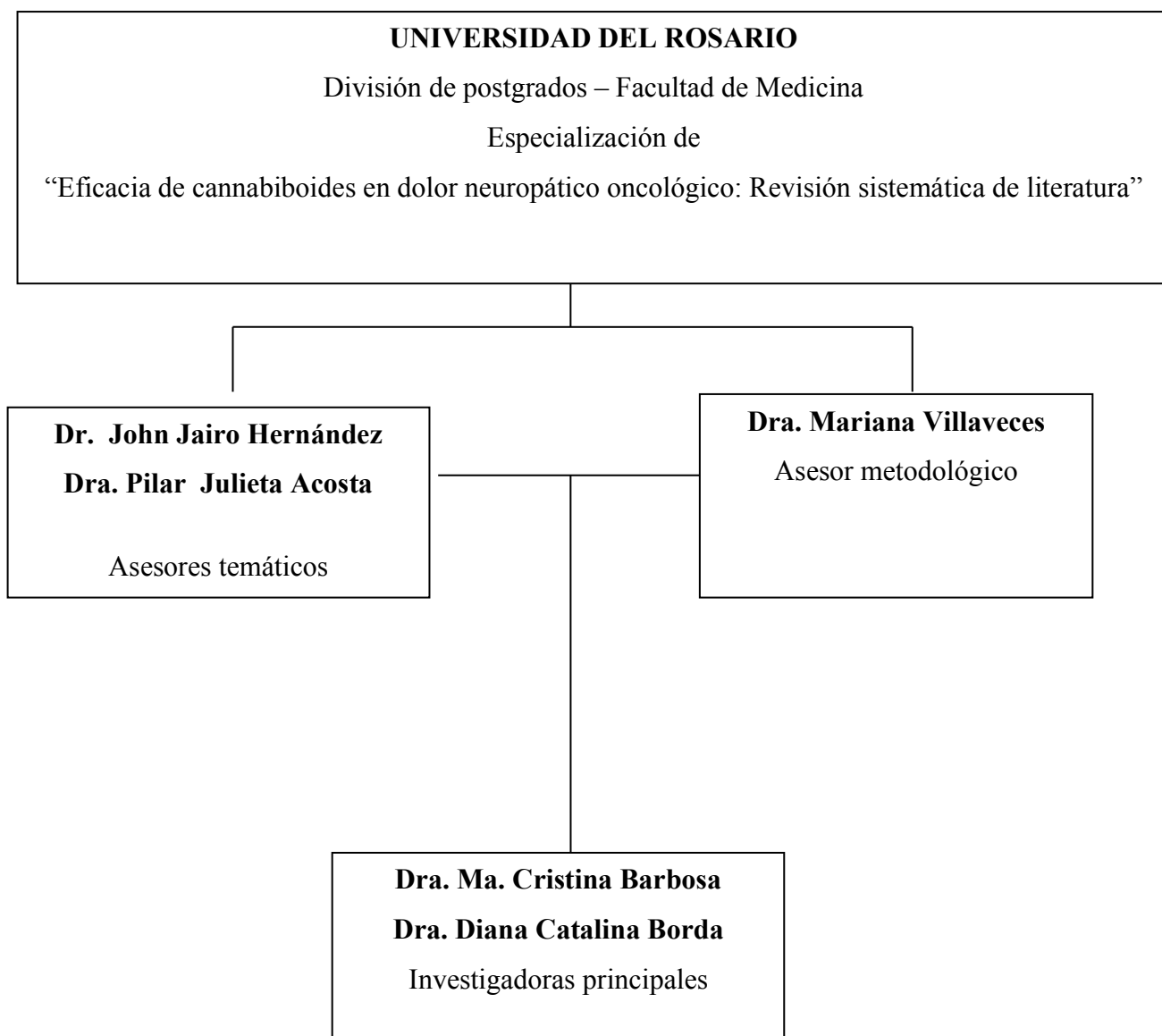
Actividad	Fechas
Creación de pregunta de investigación escogencia del tema	Agosto 2013 – Mayo de 2014
Elaboración de protocolo	Junio 2014- Junio 2015
Ajustes según revisión de asesores y aprobación	Julio 2014 – Diciembre 2014
Búsqueda de literatura apoyando la pregunta de investigación	Enero 2015- Diciembre 2015
Lectura de artículos seleccionados que cumplan los criterios del protocolo	Enero 2016- Abril 2016
Análisis y extracción de datos de los artículos seleccionados	Marzo- Mayo 2016
Informe final de proyecto de investigación	Junio 2016
Elaboración y entrega del informe de la revisión sistemática de literatura	Junio 2016

9.2 Presupuesto

Las autoras corrieron con los gastos de la investigación y no se recibio ninguna clase de patrocinio.

Servicio de internet (3 años) \$96.700 mes	\$3.481.200
Papel de impresora 1 resma	\$10.000
Tonner de impresora	\$125.000
Presentación de informes	\$100.000
Busqueda de bibliografia	\$150.000
Fotocopias	\$25.000
Transportes y movilización	\$250.000
TOTAL	\$4.141.200

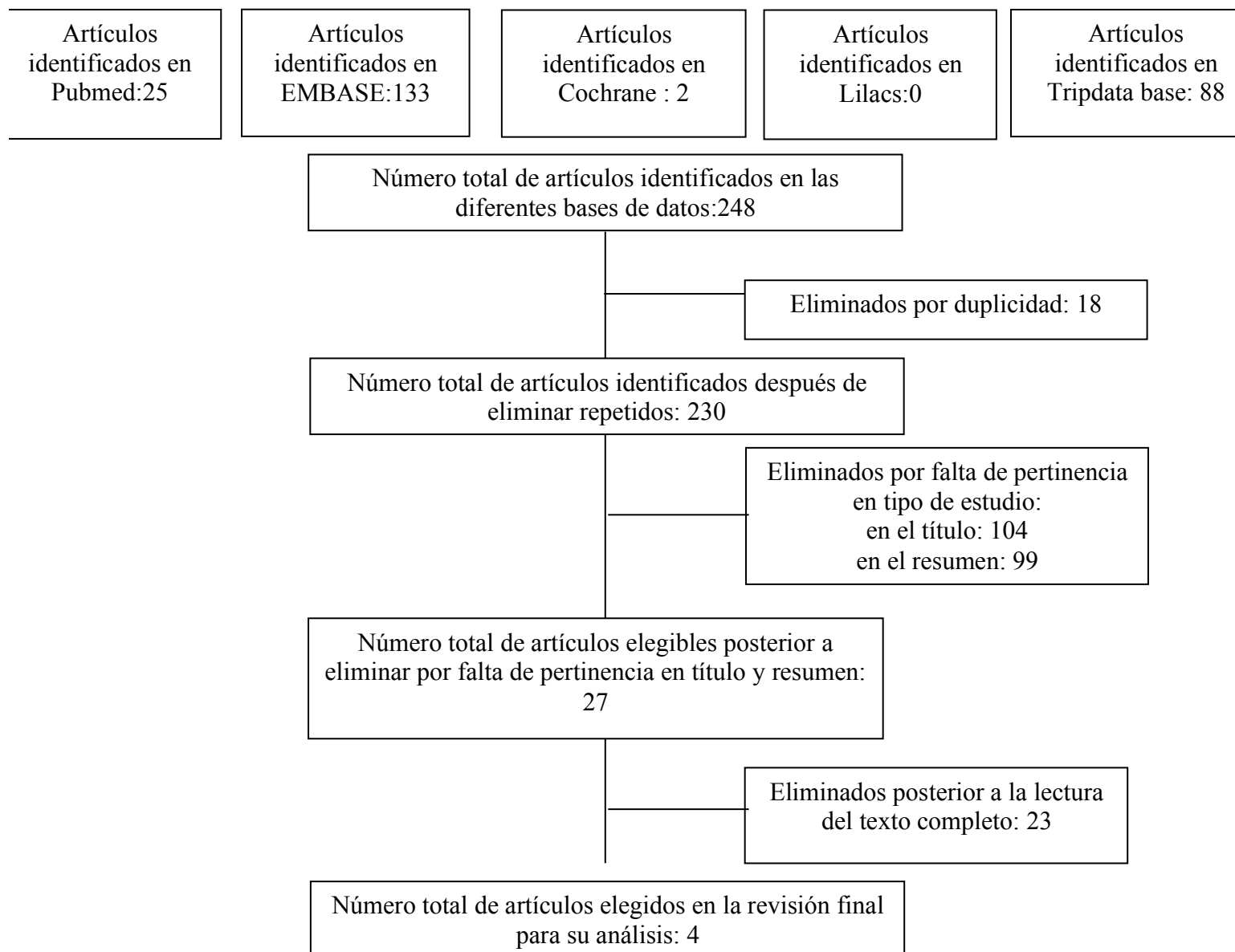
9.3 Organigrama



10. Resultados

Con el fin de evaluar la evidencia en torno a la eficacia de cannabinoides en dolor neuropático oncológico se realizó una búsqueda y análisis de datos en pacientes adultos por un periodo de quince años. Se incluyeron estudios controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas sobre el tema que cumplieran criterios para su inclusión.

Figura 4. *Flujograma de selección de artículos (basado en la declaración PRISMA)(82)*



ANÁLISIS NARRATIVO

Eficacia de los Cannabinoides

Realizar el análisis de la eficacia de cannabinoides en el dolor neuropático oncológico ha resultado una labor compleja debido al limitado número de estudios encontrados. Adicionalmente la variedad de metodología utilizada en los mismos ocasiona limitaciones para el análisis de los resultados. Por lo anterior, se decidió utilizar el término eficacia para evaluar las variables control del dolor y calidad de vida para un mejor y más claro entendimiento de la revisión.

Eficacia del control del dolor

Se encontró una reducción del 30% de la EN del dolor a las 2 semanas con una $p=$ de 0.014 en el estudio multicéntrico doble ciego aleatorizado controlado publicado por Jeremy Johnson en el 2010, sin embargo en los otros 3 estudios seleccionados no se encuentra esta misma relación. Por otro lado, llama la atención en el estudio de Portenoy et al, una reducción del 30% del dolor que aunque no fué estadísticamente significativa en el corte transversal, si lo fue en el corte longitudinal con una $p=0.035$.

Calidad de vida

En términos de calidad de vida se utilizaron diferentes instrumentos de medición que no permiten homogeneizar el análisis de los resultados. En un estudio se utilizó la escala SF-36 (Short Form Survey-36) y en los otros 3 la QLQ-C30. En dos de los estudios reportan una mejoría del patrón de sueño y fatiga.

Seguridad y eventos adversos

No se presentaron problemas de seguridad en ninguno de los estudios seleccionados. En relación a eventos adversos hay una gran variedad de efectos secundarios negativos principalmente gastrointestinales como náuseas, vómito y resequeza de mucosa oral. De igual manera se observa un impacto negativo en la función cognitiva en dos de los cuatro estudios. Así mismo, un grupo significativo de pacientes incluidos en los 4 estudios manifestaron síntomas neurológicos como fatiga, somnolencia y mareo.

Realizando un análisis entre los resultados obtenidos y la hipótesis nula se confirma que no hay suficiente información en relación a los resultados del uso de cannabinoides en el control del dolor neuropático oncológico. De igual manera, se observa en los 4 estudios que hay una tendencia favorable al control del dolor con el TCH:CBD comparado con placebo pese a que los resultados no logran validez estadística.

Análisis estadístico y metodológico

Tabla 3. Resultados de la búsqueda en la literatura por bases de datos.

Bases de datos	Encontrados	Duplicados	Incluidos
PubMed	25	5	0
EMBASE	133	6	3
Cochrane	2	0	0
Lilacs	0	0	0
TripDataBase	88	7	1
Proquest	0	0	0
TOTAL	248	18	4

Fuente: Autoras, 2016

La base de datos que más artículos aportó fue EMBASE (n=3) seguido de tripdatabase (n=1). Se encontraron 6 artículos repetidos en EMBASE y Medline.

Tabla 4. Causas de exclusión

Causa de exclusión	N
Título	104
Pertinencia en el resumen	99
Desenlace medible	0
Tipo de estudio	23
Repetidos	18

Fuente: Autoras, 2016

La causa de exclusión más común fue por título (n=104), seguido de pertinencia en el resumen (n=99).

Tabla 5. *Evaluación de la calidad metodológica según la escala de evidencia y tipo de estudio*

no	Título del artículo	Año	Tipo de estudio	Nivel evidencia
1	A double blind placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain	2014	Ensayo clínico aleatorizado	1B
2	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	2013	Ensayo clínico aleatorizado	1B
3	Nabiximols for Opioid-Treated Cancer Patients With Poorly-Controlled Chronic Pain: A Randomized, Placebo-Controlled, Graded-Dose Trial	2012	Ensayo clínico aleatorizado	1B
4	Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain	2010	Ensayo clínico aleatorizado	1B

La totalidad de los artículos escogidos tienen evidencia 1B (100%)

11. Discusión

Actualmente no hay una recomendación en torno al uso de cannabis para el control de dolor neuropático oncológico, con esta revisión sistemática se buscó recolectar la mejor evidencia hasta la fecha de la eficacia de los cannabinoides en este tipo de patología.

En el estudio publicado por Jeremy R. Johnson y colaboradores en 2010 (77) se comparó la eficacia del extracto tetrahidrocannabinol: cannabidiol (THC:CDB), con extracto de THC y placebo, para alivio del dolor en pacientes con cáncer avanzado que no presentaron mejoría a pesar del manejo con opioides y adyuvantes. Se incluyeron un total de 177 pacientes con dolor oncológico moderado y severo al azar así: 60 pacientes para el grupo de THC:CDB, 58 pacientes grupo THC y 59 pacientes en el grupo placebo. El tipo más común de dolor fué mixto (nociceptivo y neuropático) en un 50%, seguido de dolor óseo 37% y dolor neuropático 22%. Los puntos que se evaluaron en éste estudio fueron el cambio en la línea de base en la calificación del dolor, la necesidad de analgesia rescate con opioides así como cambios en la calidad del sueño, náuseas, memoria, concentración y apetito, en estos últimos usando herramientas como BPI y QLQ-C30.

Los resultados de éste estudio arrojaron una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la intensidad del dolor en el grupo de pacientes que usó THC: CDB comparado con placebo (media ajustada 0.67 y p: 0.014) a las dos semanas de tratamiento, destacando que el 43% de los pacientes que usó THC:CDB logró una reducción en la intensidad del dolor de por lo menos el 30% en la EN comparado con placebo (84). Así mismo, al comparar los resultados de analgesia rescate con opioides, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos. Sin embargo, se encontró una valiosa e interesante tendencia al menor requerimiento de rescates en el grupo THC: CDB y mayor número en el grupo placebo

Este hecho no solo es importante clínicamente, sino que permite plantear la posibilidad para futuros procesos de investigación que se enfoquen en el análisis del control del dolor con el uso de THC:CDB. En el trabajo experimental publicado por Cichewicz DL, Martin

y cols, se demostró una potenciación en el efecto antinociceptivo del receptor *mu* con la coadminstración de THC (85), este efecto sinérgico entre cannabinoides y analgésicos opioides para el control del dolor, permite pensar en un futuro cercano en lograr mejores herramientas terapéuticas para el control del dolor.

Vale anotar que pese a esa tendencia favorable al grupo THC: CBD hay una heterogeneidad en el manejo de opioides en términos de dosis en la población utilizada en el estudio, lo que limita las conclusiones y podría generar sesgo. En consecuencia, sería necesario establecer terapias homogéneas para realmente determinar la eficacia de los cannabinoides en este grupo particular de pacientes.

De igual importancia al evaluar la calidad de vida, se encontró que el QLQ-C30 mostró pocas diferencias entre los 3 grupos, sin embargo se destaca que hubo una disminución significativa en función cognitiva en el grupo de THC: CDB y THC, un efecto secundario ampliamente conocido del cannabis (86) (87). Llama la atención que en este estudio no hubo diferencias significativas entre los 3 grupos en la puntuación de calidad de sueño, y náueas, lo cual no concuerda con los resultados obtenidos en el cuestionario QLQ-C30 en donde se documentó empeoramiento de náuseas y vómito en el grupo de pacientes tratados con THC: CBD, sin embargo sí se encontró una mejoría significativa en la puntuación del BPS-SF para el grupo de THC pero no para el grupo de THC: CDB.

En otro estudio publicado por Mary E. Lynch y colaboradores en 2014 (88) en el que se estudió spray de Nabiximol® (THC/CDB) contra placebo en 16 pacientes con neuropatía inducida por quimioterapia, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento frente al placebo, sin embargo se destaca en el estudio que 5 pacientes presentaron disminución del dolor de 2 puntos en la EN, desafortunadamente el tamaño muestral no permite realizar conclusiones relevantes, para lo cual estudios aleatorizados y de un mayor tamaño muestral serán necesarios. El NNT del Nabiximol® en este estudio fue 5, que se compara con el resultado de medicamentos mas tradicionales como gabapentin (NNT 6.4) pregabalina (NNT 4.5) y los inhibidores selectivos de la recaptacion de serotonina y noradrenalina (NNT: 5) (89). En este estudio el análisis SF-36 para evaluar calidad de vida no mostró cambios estadísticamente significativos comparados con el placebo ni beneficio favorable con ésta terapia.

En el estudio publicado por Russell K. Portenoy y colaboradores, multicéntrico aleatorizado, doble ciego controlado en 2012 (90), el principal objetivo fué establecer la dosis/respuesta analgésica así como la seguridad de Nabiximol® en la población evaluada. Para el desarrollo de éste estudio, se incluyeron 263 pacientes con dolor oncológico moderado y severo refractario al manejo con dosis estables de opioides, de los cuales el 42% presentaba dolor de características mixtas (nociceptivo y neuropático), 24% dolor óseo, 15% dolor visceral y 11% neuropático. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos de dosis diferentes; Grupo 1 dosis baja 1 a 4 puff o inhalación al día, grupo 2 dosis media 6 a 10 puff al día, grupo 3 dosis alta 11- 16 puff al día. En el estudio se considera que la tasa de respuesta positiva de control del dolor, se manifestaba con descenso del 30% en la EN del dolor. Al realizar una primera evaluación transversal, los resultados mostraron que no hubo diferencia significativa entre el uso de placebo y el medicamento activo ($p=0.59$). Sin embargo, al realizar una evaluación longitudinal, se observó un mejor control del dolor con el uso del medicamento activo en comparación con el placebo; diferencia estadísticamente significativa ($p=0.035$). Llama la atención que esta respuesta positiva se encontró primordialmente en los pacientes que recibían dosis bajas de Nabiximol®.

La alteración del patrón del sueño es frecuente (30-80%) en los pacientes con dolor oncológico. Esta alteración se ha asociado a cambios relevantes en el umbral y percepción del dolor en los pacientes con dolor crónico (91). En este estudio se destacan los resultados de nabiximol en la mejoría del patrón del sueño.

Al parecer los pacientes que utilizaron Nabiximol® tuvieron una mejoría estadísticamente significativa ($p=0,012$) del patrón del sueño, pero cuando se utilizaron altas dosis del medicamento se presentó un incremento en síntomas gastrointestinales negativos que alteran la calidad de vida como náuseas y vómito ($p=0,019$), en comparación con el grupo placebo ($p:0,009$).

En cuanto a la función cognitiva en este estudio así como en el estudio de Jeremy R. Johnson y colaboradores en 2010 (77) mencionado anteriormente, también se encontró un impacto negativo comparado con placebo en la función cognitiva de los pacientes tratados con Nabiximol®. Adicionalmente los resultados en cuanto a calidad de vida evaluados con la herramienta QLQ-C30 no fueron estadísticamente significativos.

Por otra parte, Jeremy R. Johnson y colaboradores publican en 2013 un estudio abierto de extensión para evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de los inhaladores de THC y THC/CDB (92). Este es el primer estudio que pretende evaluar el uso de spray de TCH:CBD en el alivio de dolor, tolerancia al medicamento y efectos adversos a largo plazo en pacientes con cáncer avanzado. Se escogieron 43 pacientes de los 177 que habían participado en un estudio anterior de los mismos autores en 2010, quienes no habían presentado efectos adversos graves o “inaceptables” (77).

Al igual que en los estudios mencionados anteriormente el tipo de dolor más frecuente fue mixto en mas del 50% de los pacientes, seguido de dolor neuropático, y óseo en el 37% y 28% respectivamente. Para evaluar la eficacia de el THC :CBD se utilizaron los mismos instrumentos validados en el primer estudio del 2010, (BPI-SF y QLQ-C30). En cuanto al control del dolor, se observa mejoría clínica en el grupo de TCH:CBD sin que se demuestre validez estadística.

En éste estudio, el cuestionario QLQ-C30 mostró una mejora en los dominios: insomnio, dolor y fatiga, sin embargo, hubo un deterioro en el dominio de funcionamiento físico en el largo plazo. Cabe anotar que establecer una relación causal entre TCH:CBD y este hallazgo no fue posible debido a otros factores que pudieron influir en este desenlace, como la progresión de la enfermedad y polifarmacia.

Seguridad del cannabis

En el estudio publicado por Jeremy R. Johnson y colaboradores en 2010 (77), se demuestra que los compuestos activos fueron generalmente bien tolerados y no se detectaron problemas de seguridad. Los eventos adversos (EAs) relacionados con el tratamiento fueron reportados por 106 pacientes (60%) como leves o moderados. Los más comunes fueron: somnolencia, mareos y náuseas. La incidencia de muerte en esta población con cáncer avanzado fue similar en todos los grupos de tratamiento (8 THC:CDB, 8 THC, 7 placebo), y todos se consideraron secundarios a la progresión de la enfermedad subyacente. Los eventos adversos graves no fatales fueron: retención urinaria, dolor relacionado con el tumor, empeoramiento de las náuseas, debilidad, hemorragia tumoral y somnolencia. Cinco pacientes que recibieron THC experimentaron eventos adversos graves no fatales:

hemorragia de metástasis cerebral, hemorragia de úlcera gástrica, síncope, bronconeumonía, hiperglucemia, confusión, candidiasis oral, somnolencia, temblores y desorientación. No todos los eventos estaban relacionados con la medicación del estudio, con excepción de un solo episodio de síncope que probablemente estaba relacionado con el extracto de THC. Ninguno de los pacientes del grupo de placebo reportó un AE grave.

En el estudio realizado por Russell K. Portenoy y colaboradores, publicado en 2012 (90), se comparó la frecuencia de acontecimientos adversos graves con la utilización de Sativex® a dosis baja, media y alta, con placebo. Los resultados obtenidos mostraron que la frecuencia de estos eventos adversos fue del 37.4%, 20.7%, y 30% para el Sativex® a las dosis indicadas previamente, comparado con 24,2% del placebo.

Los EAs no graves y más frecuentes fueron: náuseas, vómito, debilidad, somnolencia, desorientación, anorexia y boca seca.

De igual manera se analizó la incidencia relacionada con la dosis y los EAs. El grupo de dosis alta se compara desfavorablemente con el placebo y los 2 grupos de dosis más bajas mostraron poca diferencia frente a placebo. El número de eventos adversos encontrados del tratamiento por paciente fue de 4,0, 4,3, y 4,1 para los grupos de dosis baja, dosis media y dosis alta, respectivamente, en comparación con 3,1 para el grupo placebo.

Los eventos adversos graves fueron algo más frecuentes en el grupo de dosis baja de Sativex®. La incidencia relativamente alta de muertes refleja una población con cáncer avanzado. En total, 29,5% de los pacientes tratados con Sativex® experimentó un EA grave, en comparación con 24,2% del grupo placebo. El 20,9% de todos los pacientes asignados al azar para recibir Sativex murieron durante el estudio, en comparación con el 17,6% de los pacientes tratados con placebo. Se consideró que ninguna de estas muertes se relacionó con la medicación del estudio y por el contrario fueron atribuidas a progresión de la enfermedad.

En el estudio publicado por Jeremy R. Johnson y colaboradores en 2013 (92) los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron mareos, náuseas, vómito, resequedad en la mucosa oral, somnolencia y confusión.

Estos eventos se encontraron con mayor frecuencia en el grupo de inhalador THC / CBD. Veinte pacientes (51%) que recibieron inhalador THC / CBD desarrollaron al menos un evento adverso grave durante la conducción del estudio, al igual que un paciente (25%) que recibió inhalador de THC, y tres pacientes (8%) que recibieron inhalador THC / CBD. Las muertes se reportaron en 12 pacientes (31%) que recibieron inhalador de THC / CBD y un paciente (25%) que recibió inhalador de THC. Ninguna de estas muertes se consideró relacionada con el tratamiento sino secundaria a la patología subyacente de los pacientes.

En el estudio publicado por Mary E. Lynch y colaboradores en 2014 (88) la dosis media de medicamento que se utilizó en el brazo de tratamiento fue de ocho puff al día (rango 3-12) y 11 puff en el brazo de placebo.

Los efectos adversos relacionados con la medicación fueron reportados por la mayoría de los participantes. La mayoría de los eventos adversos fueron leves, transitorios y no dieron lugar a la interrupción de la medicación o a el retiro del ensayo y mejoraron con el ajuste de la dosis.

Los efectos adversos más comunes fueron fatiga, mareos, boca seca, náuseas y vómito. No hubo eventos adversos graves directamente relacionados con la medicación, sin embargo, se presentaron algunos eventos secundarios leves transitorios como somnolencia en un paciente, mareo, náuseas y escotoma visual en otro paciente.

En la publicación realizada en 2014 por Mick Serpell y colaboradores (1) la mayoría de los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron de leves a moderados en gravedad en ambos grupos de tratamiento. Diez pacientes (8%) que recibieron inhalador de THC / CBD experimentaron reacciones adversas graves, ninguno de los cuales se consideró relacionada con el tratamiento. Seis pacientes (5%) que recibieron placebo experimentaron EAs. Un total de 33 pacientes dejó de recibir la medicación del estudio debido a eventos adversos, 25 en el brazo del inhalador de THC/CBD y 8 en el grupo placebo. Ninguno de los pacientes murió durante el curso de éste estudio. Los órganos y sistemas más comunmente afectados por los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron trastornos del sistema nervioso como disociación en 9 pacientes (7%) del grupo inhalador THC:CDB frente a ningún paciente del grupo placebo; desorientación en 8 pacientes (6%) del grupo

inhalador THC:CDB frente a ningún paciente del grupo placebo; trastornos gastrointestinales como náuseas y vómito se reportaron más en el grupo de fármaco activo que en el grupo placebo.

En el estudio realizado por Ware M.A y colaboradores mostró la eficacia del humo inhalado de 25 mg de Cannabis con 9.4% de tetrahidrocannabinol frente a placebo, para reducir el dolor neuropático postraumático y postquirúrgico (se excluyeron pacientes con cáncer), con reporte de eventos adversos leves y moderados, sin problemas de seguridad durante el estudio, no se evaluó mejoría en calidad de vida de estos pacientes (86)

En el estudio realizado por Barth W. y colaboradores mostró que dosis estandarizadas de Cannabis Sativa fumado (3.5% y 7% de THC respectivamente) redujo la intensidad de dolor neuropático no asociado a cáncer, sin problemas de tolerancia o seguridad durante el estudio; sin embargo el estudio mostró una ligera disminución en el rendimiento cognitivo de los pacientes, sobre todo en el aprendizaje y la memoria, en especial a dosis altas (93)

En un estudio realizado por M. Serpell se evaluó la eficacia de Sativex frente a placebo en control de dolor neuropático periférico no oncológico mostrando una mejoría superior al 30% en la intensidad del dolor en 28% de los pacientes que recibieron inhalador de THC / CBD en comparación con el 16% de los pacientes que tomaron placebo, no hubo problemas de seguridad y trastornos gastrointestinales como náuseas y vómito se reportaron más en el grupo de fármaco activo que en el grupo placebo (1).

12. Conclusiones y recomendaciones

Pertinencia de la revisión sistemática

Para el año 2012 la Organización Mundial de la Salud estimó que hubo 14,1 casos nuevos de cáncer, 8,2 millones de muertes y que aproximadamente 32,6 millones de personas sobreviven al cáncer en todo el mundo (93). El dolor crónico es altamente prevalente en pacientes con cáncer avanzado (94). Se calcula que el dolor neuropático oncológico relacionado con la quimioterapia y/o la radioterapia está presente en casi un 40-50% de los sobrevivientes (95).

Aún cuando el tratamiento con opioides sigue siendo la piedra angular para el tratamiento del dolor en cáncer moderado a severo (96), la caracterización del sistema endocannabinoide y su implicación en el sistema de modulación descendente del dolor, ha abierto la puerta a un cambio en la mentalidad de la sociedad para la aceptación de estas sustancias con fines médicos.

Generalización de los resultados

Con la revisión realizada de la literatura se encontraron muy pocos estudios relacionados con la eficacia en el control del dolor neuropático en el paciente oncológico. Por lo tanto, no es posible generalizar los resultados obtenidos en este trabajo y se hace necesaria la elaboración de estudios prospectivos que evalúen el control del dolor neuropático con el uso de cannabinoides.

Consideraciones Éticas

En esta revisión de la literatura se consideraron varios aspectos puntuales para analizar fortalezas, limitaciones y oportunidades de los estudios.

Limitaciones de los Estudios

Esta revisión sistemática no permite generar una recomendación para el uso de cannabinoides como una alternativa coadyuvante para el control del dolor neuropático oncológico, la evidencia es insuficiente.

No se discrimina específicamente en ninguno de los estudios cuales pacientes con dolor neuropático oncológico y dolor nociceptivo tuvieron adecuada respuesta al uso de cannabinoides.

La mayoría de los pacientes seleccionados en los estudios venían recibiendo diferentes dosis de opioides previos al uso de cannabinoides, lo cual limita los resultados de la eficacia de éstos en el control del dolor.

Por falta de estudios, no se puede determinar la eficacia del cannabis fumado en el control neuropático del paciente oncológico, lo cual limita aún más los resultados del análisis de ésta revisión.

Una limitante importante en los estudios encontrados que genera sesgo en los resultados, es que la totalidad de los estudios seleccionados fueron patrocinados por GW Pharma Ltda. Casa farmacéutica de Sativex ®.

Fortalezas

Es una revisión sistemática de la literatura técnicamente bien realizada y puede ser el punto de partida para futuros estudios, especialmente prospectivos.

12. Bibliografía

1. Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, Schofield M, Taylor L, Lauder H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain*. 2014;18(7):999–1012.
2. Poulin PA, Romanow HC, Rahbari N, Small R, Smyth CE, Hatchard T, et al. The relationship between mindfulness, pain intensity, pain catastrophizing, depression, and quality of life among cancer survivors living with chronic neuropathic pain. *Support Care Cancer* [Internet]. 2016 May 18 [cited 2016 Jun 3]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27193116>
3. Rahn EJ, Hohmann AG. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2009 Oct [cited 2016 Jun 3];6(4):713–37. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2755639&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Rahn EJ, Makriyannis a, Hohmann a G. Activation of cannabinoid CB1 and CB2 receptors suppresses neuropathic nociception evoked by the chemotherapeutic agent vincristine in rats. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2007;152(5):765–77. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2190028&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Bushlin I, Rozenfeld R, Devi LA. Cannabinoid-opioid interactions during neuropathic pain and analgesia. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2016 Jun 3];10(1):80–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2818338&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Urch CE, Dickenson a H. Neuropathic pain in cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2008;44:1091–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18492553>
7. Rayment C, Hjermstad MJ, Aass N, Kaasa S, Caraceni A, Strasser F, et al. Neuropathic cancer pain: prevalence, severity, analgesics and impact from the

- European Palliative Care Research Collaborative-Computerised Symptom Assessment study. *Palliat Med* [Internet]. 2013;27:714–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23175513>
8. OMS. Envejecimiento activo: un marco político. *Rev Española Geriátría y Gerontol.* 2002;37(2):74–105.
 9. Patel NB. Guide to Pain Management in Low-Resource Settings.
 10. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* [Internet]. 2012 Oct [cited 2015 Apr 30];23 Suppl 7(Supplement 7):vii139–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997447>
 11. Ed M, Midbari a, Eisenberg E, Mcnicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain (Review) Opioids for neuropathic pain. 2013;(9):9–11.
 12. Manuel Gonzalez Barón. ANALES REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA. 2000.
 13. Vacía L. Proyecto de Galán (Lo que dijo Santos y todos los estudios y línea histórica que ayudan a argumentar a Galán) [Internet]. Available from: [http://lasillavacia.com/sites/default/files/files/SEGUNDO PROYECTO AL 02 DE 2009 VF\(1\).pdf](http://lasillavacia.com/sites/default/files/files/SEGUNDO PROYECTO AL 02 DE 2009 VF(1).pdf)
 14. MPS Ministerio de la Protección social. Decreto Número 2467 de 2015.
 15. El ABC del decreto. Ministerio de salud (el abc del decreto) [Internet]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/abc-canabis.pdf>
 16. Alejandro Gaviria Uribe. La marihuana con uso terapéutico en el contexto colombiano. Ministerio de Salud y Protección Social. 2014.
 17. Revista Semana. Noticias sobre la ley [Internet]. Available from: <http://www.semana.com/nacion/articulo/marihuana-medicinal-es-aprobada-en-el-congreso/475155>
 18. Andre CM, Hausman J-F, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci* [Internet]. 2016;7(February):19. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4740396&tool=pmcentre>

z&rendertype=abstract

19. Guerriero G, Hausman JF, Strauss J, Ertan H, Siddiqui KS. Lignocellulosic biomass: Biosynthesis, degradation, and industrial utilization. *Eng Life Sci.* 2016;16(1):1–16.
20. Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol.* 2003;2(5):291–8.
21. Kiran Vemuri V, Makriyannis A. Medicinal Chemistry of Cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;97(6):553–8.
22. Niesink RJM, van Laar MW. Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? *Front psychiatry* [Internet]. 2013;4(October):130. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3797438&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
23. Harris CR, Brown A. Synthetic cannabinoid intoxication: A case series and review. *J Emerg Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;44(2):360–6. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.07.061>
24. Breivogel CS, Sim-Selley LJ. Basic neuroanatomy and neuropharmacology of cannabinoids. *Int Rev Psychiatry.* 2009;21(2):113–21.
25. Devane W a, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson L a, Griffin G, et al. Constituent Receptor. *Science* (80-). 1992;258(10):1946–9.
26. Alexander A, Smith PF, Rosengren RJ. Cannabinoids in the treatment of cancer. *Cancer Lett* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2009;285(1):6–12. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2009.04.005>
27. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* [Internet]. 1990 Aug 9 [cited 2015 Jan 27];346(6284):561–4. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2165569>
28. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* [Internet]. 1993 Sep 2 [cited 2014 Dec 14];365(6441):61–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7689702>
29. Kreitzer AC, Regehr WG. Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses onto Purkinje cells. *Neuron.*

2001;29(3):717–27.

30. Wilson RI, Nicoll R a. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature*. 2001;410(6828):588–92.
31. Elphick MR, Egertová M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [Internet]. 2001;356(1407):381–408. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1088434&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
32. Guindon J, Hohmann a G. Cannabinoid CB2 receptors: a therapeutic target for the treatment of inflammatory and neuropathic pain. *Br J Pharmacol*. 2008;153(2):319–34.
33. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1990;87(5):1932–6. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=53598&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
34. Szabo B, Dörner L, Pfreundtner C, Nörenberg W, Starke K. Inhibition of GABAergic inhibitory postsynaptic currents by cannabinoids in rat corpus striatum. *Neuroscience* [Internet]. 1998 Jul [cited 2016 May 26];85(2):395–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9622239>
35. Lévénés C, Daniel H, Soubrié P, Crépel F. Cannabinoids decrease excitatory synaptic transmission and impair long-term depression in rat cerebellar Purkinje cells. *J Physiol* [Internet]. 1998 Aug 1 [cited 2016 May 26];510 (Pt 3):867–79. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2231086&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
36. Jennings EA, Vaughan CW, Christie MJ. Cannabinoid actions on rat superficial medullary dorsal horn neurons in vitro. *J Physiol*. 2001;534(3):805–12.
37. Gifford AN, Ashby CR. Electrically evoked acetylcholine release from hippocampal slices is inhibited by the cannabinoid receptor agonist, WIN 55212-2, and is potentiated by the cannabinoid antagonist, SR 141716A. *J Pharmacol Exp Ther*

- [Internet]. 1996 Jun [cited 2016 May 26];277(3):1431–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8667207>
38. Ishac EJ, Jiang L, Lake KD, Varga K, Abood ME, Kunos G. Inhibition of exocytotic noradrenaline release by presynaptic cannabinoid CB1 receptors on peripheral sympathetic nerves. *Br J Pharmacol* [Internet]. 1996 Aug [cited 2016 May 26];118(8):2023–8. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1909901&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Cadogan AK, Alexander SP, Boyd EA, Kendall DA. Influence of cannabinoids on electrically evoked dopamine release and cyclic AMP generation in the rat striatum. *J Neurochem* [Internet]. 1997 Sep [cited 2016 May 26];69(3):1131–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9282935>
40. Nakazi M, Bauer U, Nickel T, Kathmann M, Schlicker E. Inhibition of serotonin release in the mouse brain via presynaptic cannabinoid CB1 receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2000;361(1):19–24.
41. Beltramo M, Bernardini N, Bertorelli R, Campanella M, Nicolussi E, Fredduzzi S, et al. CB2 receptor-mediated antihyperalgesia: possible direct involvement of neural mechanisms. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2006 Mar [cited 2016 May 26];23(6):1530–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16553616>
42. Ts-- S, Shaaban KA, Singh S, Elshahawi SI, Wang X, Larissa V, et al. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. 2014;67(3):223–30.
43. Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimotodani Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev*. 2009;89(1):309–80.
44. Ohno-Shosaku T, Tsubokawa H, Mizushima I, Yoneda N, Zimmer A, Kano M. Presynaptic cannabinoid sensitivity is a major determinant of depolarization-induced retrograde suppression at hippocampal synapses. *J Neurosci* [Internet]. 2002 May 15 [cited 2016 May 26];22(10):3864–72. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12019305>
45. Kano M, Ohno-shosaku T, Hashimotodani Y. Endocannabinoid-Mediated Control of Synaptic Transmission. 2009;309–80.

46. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson N-O, Leonova J, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2007 Dec [cited 2016 Apr 6];152(7):1092–101. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2095107&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
47. Starowicz K, Nigam S, Di Marzo V. Biochemistry and pharmacology of endovanilloids. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2007 Apr [cited 2016 Apr 3];114(1):13–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17349697>
48. Jones RCW, Lawson E, Backonja M. Managing Neuropathic Pain. *Med Clin North Am*. 2016;100(1):151–67.
49. Zogopoulos P, Vasileiou I, Patsouris E, Theocharis SE. The role of endocannabinoids in pain modulation. *Fundam Clin Pharmacol*. 2013;27(1):64–80.
50. Cravatt BF, Lichtman AH. The endogenous cannabinoid system and its role in nociceptive behavior. *J Neurobiol*. 2004;61(1):149–60.
51. Romero TRL, Resende LC, Guzzo LS, Duarte IDG. CB1 and CB2 cannabinoid receptor agonists induce peripheral antinociception by activation of the endogenous noradrenergic system. *Anesth Analg*. 2013;116(2):463–72.
52. Richardson JD, Kilo S, Hargreaves KM. Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors. *Pain* [Internet]. 1998 Mar [cited 2016 May 26];75(1):111–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9539680>
53. Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, Albrecht PJ, Rice FL, Khodorova A, et al. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2005;102(8):3093–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=549497&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
54. Schmidt BL, Schmidt BL. The Neurobiology of Cancer Pain. 2014;(March).
55. IASP. IASP Taxonomy 2012 update [Internet]. IASP Taxonomy. 2012. Available from: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>
56. Ángela D, Idáñez M. Dolor Agudo y Crónico . Clasificación del Dolor . Historia

- clínica en las Unidades de Dolor. Hosp Univ Vall d'Hebrón Área Traumatol Clínica del Dolor, Serv Anesthesiol. 2012;
57. Board E. Diagnosis and Classification of Neuropathic Pain Epidemiology and Impact of Neuropathic Pain. *Pain Med.* 2010;XVIII(7):1–6.
 58. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: The sensors of the pain pathway. *Journal of Clinical Investigation.* 2010. p. 3760–72.
 59. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors-Noxious Stimulus Detectors. *Neuron.* 2007;55(3):353–64.
 60. Rathmell JP, Hill B. Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5th E-dition. *Anesth Analg* [Internet]. 2006;102(6). Available from: http://journals.lww.com/anesthesia-analgia/Fulltext/2006/06000/Wall_and_Melzack_s_Textbook_of_Pain,_5th_E_dition_.78.aspx
 61. Tracey I, Mantyh PW. The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron.* 2007;55(3):377–91.
 62. Romera E, Perena MJ, Rodrigo MFPM. Neurofisiología del dolor. *Rev Soc Esp Dolor.* 2000;7(II):11–7.
 63. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Review series Central modulation of pain. *J Clin Invest.* 2010;120(11):3779–87.
 64. Vadalouca A, Raptis E, Moka E, Zis P, Sykioti P, Siafaka I. Pharmacological treatment of neuropathic cancer pain: a comprehensive review of the current literature. *Pain Pract* [Internet]. 2012;12:219–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21797961>
 65. Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, Van De Poll-Franse L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: A systematic review. *Support Care Cancer.* 2014;22(8):2261–9.
 66. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1941–67.
 67. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer.*

2008;44(11):1507–15.

68. Park SB, Goldstein D, Krishnan A V, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2013;63(6):419–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590861>
69. Article R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy : review for clinical practice *. 2015;16(3):215–20.
70. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, Kaasa S, Poulain P, Radbruch L, et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: Recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23(3):239–55.
71. Downie WW, Leatham P a, Rhind VM, Wright V, Branco J a, Anderson J a. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis*. 1978;37(4):378–81.
72. Plancarte Sánchez R, Guajardo Rosas J, Guillén Nuñez R. Manejo integral del dolor. *Cancerología*. 2006;1:273–81.
73. Wang T, Collet J-P, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ* [Internet]. 2008;178(13):1669–78. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2413308&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
74. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez A V, et al. Cannabinoids for Medical Use. *Jama* [Internet]. 2015;313(24):2456. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26103030> \n <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2338251> \n <http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/934167/joi150059.pdf> \n <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.6358>
75. Pöllmann W, Feneberg W. Current management of pain associated with multiple sclerosis. *CNS Drugs* [Internet]. 2008 Jan [cited 2016 May 26];22(4):291–324. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18336059>
76. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: A randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007;68(7):515–21.

77. Johnson JR, Chb MB, Burnell-nugent M, Bchir MB, Lossignol D, Chb MB, et al. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain - pdf. 2010;39(2):167–79. Available from: [http://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(09\)00787-8/pdf](http://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(09)00787-8/pdf)
78. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. IASP Pain Terminology. 1994. 240 p.
79. M. FJYJLLWJP. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical rating scale. Pain. 2001;94(2):149–58.
80. ministerio de salud y proteccion social I. ABC Seguridad 2014. ABC-Seguridad en el uso Medicam [Internet]. 2016;10–30. Available from: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/farmacos/v18n1-2/art1.pdf>
81. William; Sackett, David L; Straus SER. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. 2000. 1-27 p.
82. Welch V, Petticrew M, Tugwell P, Moher D, Neill JO, Waters E et al. Extensión PRISMA-Equidad 2012 : guías para la escritura y la publicación de revisiones sistemáticas enfocadas en la equidad en salud. Rev Panam Salud Pública. 2013;34(4):60–8.
83. MPS Ministerio de la Protección social. Resolucion 8430/1993 Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación á. Bogotá. 1993.
84. Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2011;90(6):844–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22048225>
85. Cichewicz DL, Martin ZL, Smith FL, Welch SP. Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification. J Pharmacol Exp Ther. 1999;289(2):859–67.
86. 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. 2010;182(14).
87. Ramaekers JG, van Wel JH, Spronk DB, Toennes SW, Kuypers KPC, Theunissen

- EL, et al. Cannabis and tolerance: acute drug impairment as a function of cannabis use history. *Sci Rep* [Internet]. Nature Publishing Group; 2016;6(May):26843. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep26843>
88. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. Elsevier Inc; 2014;47(1):166–73.
89. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* [Internet]. International Association for the Study of Pain; 2010;150(3):573–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.06.019>
90. 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.
91. Clark J, Cunningham M, McMillan S, Vena C, Parker K. Sleep-wake disturbances in people with cancer part II: evaluating the evidence for clinical decision making. *Oncol Nurs Forum*. 2004;31(4):747–71.
92. 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.
93. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, et al. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain*. 2008;9(6):506–21.

14. Anexos

Tabla 6 Análisis de los resultados

	Total de Pacientes	% Dolor Neuropático	EFICACIA	CALIDAD DE VIDA	SEGURIDAD Y EVENTOS ADVERSOS
Johnson JR, Chb MB, Burnell-nugent M, Bchir MB, Lossignol D, Chb MB, et al. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain 2010;39(2):167–79.	Total pacientes 177. THC:CBD 60 pacientes. THC: 58 pacientes. Placebo : 59 pacientes	Dolor Mixto 50 % Dolor Neuropático 22%	Reducción del dolor en 30 % a las 2 semanas SI fue estadísticamente significativo. P=0,014	QLQ-C30 No diferencias estadísticamente significativas.	No hubo problemas de seguridad. Eventos Adversos: Se presentaron síntomas como somnolencia, mareos y náuseas 60 % pacientes. Impacto negativo en la función cognitiva.
Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain.	Total pacientes 16.	100%	Reducción del dolor en 30 % a las 2 semanas NO fue estadísticamente significativo.	CSF-36 No diferencia estadísticamente significativas.	No hubo problemas de seguridad. Eventos Adversos: somnolencia, fatiga, mareos, náuseas, resequeidad mucosa oral.
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.	Total pacientes 263	Dolor Mixto 42 % Dolor Neuropático 11%	Reducción del dolor en 30 % a las 2 semanas NO fue estadísticamente significativo. En CORTE TRANSVERSAL p=0,59. CORTE LONGITUDINAL p=0,035	QLQ-C30 NO Diferencias estadísticamente significativas Mejoría del patrón de sueño p=0,012	No hubo problemas de seguridad. Náuseas y Vómito. Deterioro de la función cognitiva.
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.	Total pacientes 43	Dolor Mixto 50 % Dolor Neuropático 37 %	Reducción del dolor en 30 % a las 2 semanas NO fue estadísticamente significativo.	QLQ-C30 NO diferencias estadísticamente significativas. Mejoría del patrón del sueño y fatiga.	No hubo problemas de seguridad. Eventos Adversos: somnolencia, mareos, náuseas, resequeidad mucosa oral.