

MÁSTER EN TRATAMIENTO DE SOPORTE Y CUIDADOS
PALIATIVOS EN EL ENFERMO ONCOLÓGICO

FACULTAD DE MEDICINA



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

“EFICACIA TERAPÉUTICA DEL CANNABIS EN EL CONTROL
DEL DOLOR DE PACIENTES ONCOLÓGICOS”

Revisión sistemática

Autora: Inmaculada Gras Peral

Dirigido por: Doctora María Isabel Rihuete Galve

Salamanca, 2015

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA

MÁSTER EN TRATAMIENTO DE SOPORTE Y CUIDADOS

PALIATIVOS EN EL ENFERMO ONCOLÓGICO

Dra. Dña. María Isabel Rihuete Galve, profesora asociada de la Universidad de Salamanca y Supervisora del servicio de Oncología del Hospital Universitario de Salamanca,

CERTIFICA

Que el presente trabajo realizado bajo mi dirección, por Inmaculada Gras Peral para optar al Título de Máster en Tratamiento de Soporte y Cuidados Paliativos en el Enfermo Oncológico en su edición del curso académico 2014/2015 y titulado: “EFICACIA TRAPÉUTICA DEL CANNABIS EN EL CONTROL DEL DOLOR DE PACIENTES ONCOLÓGICOS” reúne todos los requisitos exigidos para poder ser defendido en sesión pública.

Para que conste y surta efecto donde proceda, firmo la presente en Salamanca, a 8 de junio de 2015.

Dra. Dña. María Isabel Rihuete Galve

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	4
II.	INTRODUCCIÓN.....	5
	2.1 MARCO TEÓRICO.....	7
	2.1.1 EL DOLOR A LO LARGO DE LA HISTORIA.....	7
	2.1.2 CLASIFICACIÓN DEL DOLOR.....	12
	2.1.3 DOLOR ONCOLÓGICO.....	15
	2.1.4 DEL SISTEMA CANNABINOIDE ENDÓGENO AL USO TERAPÉUTICO DEL CANNABIS.....	21
III.	OBJETIVOS.....	26
IV.	METODOLOGÍA.....	27
V.	RESULTADOS.....	30
VI.	DISCUSIÓN.....	49
VII.	CONCLUSIONES.....	53
VIII.	APLICABILIDAD PRÁCTICA Y LÍNEAS FUTURAS.....	54
IX.	BIBLIOGRAFÍA.....	55
X.	ANEXOS.....	59

I. RESUMEN

La concepción del dolor así como su enfoque ha sufrido grandes transformaciones a lo largo de la humanidad, pero siempre ha existido algo en común en todas las sociedades, la preocupación del hombre por lograr su manejo y control. El manejo del dolor es un problema mayor aún si nos enfrentamos a pacientes oncológicos, donde muchos factores pueden influir determinadamente.

Para llevar a cabo este estudio, se ha realizado una revisión sistemática de la literatura existente sobre la cuestión “Eficacia terapéutica del cannabis en el control del dolor de pacientes oncológicos” en los últimos diez años siguiendo el formato PICO utilizando las palabras clave y sus descriptores DeCS y MeSH, consultando fuentes de bases científicas como MEDLINE, LILACS/IBECs, COCHRANE, SCIELO Y TRIPDATABASE, y realizando la lectura crítica de los mismos mediante el cuestionario CASPe, cuya puntuación mínima fue de 6/10 para revisiones y 6/11 para los ensayos controlados aleatorizados.

Los estudios realizados hasta el momento parecen indicar ciertos beneficios tras el uso de estas sustancias en el control del dolor. No obstante, se finaliza apuntando la falta de estudios con más rigor metodológico y mayor número de participantes que nos permitan establecer de manera firme y clara el potencial de estas sustancias.

Palabras Clave: *cáncer, cannabis terapéutico, dolor y tratamiento.*

II. INTRODUCCIÓN

La concepción actual del dolor así como su abordaje han sufrido grandes transformaciones a lo largo de la historia.

El dolor constituye uno de los problemas más habituales en los pacientes que padecen cáncer y es también, uno de los síntomas más temidos. Se sabe que un 35 % de los pacientes diagnosticados de cáncer padecerá dolor al momento del diagnóstico. Durante el desarrollo de la enfermedad muchos pacientes sufrirán dolor secundario debido a los diferentes procedimientos diagnósticos, terapéuticos o a la progresión de la enfermedad. Si el paciente está afectado de cáncer terminal, esta incidencia del dolor aumenta hasta un 65-85%.¹

A pesar de su mala reputación, la planta Cannabis Sativa (marihuana) posee una historia milenaria. Desde su antigüedad ha sido utilizada con diferentes fines, a veces cumpliendo el papel de droga, otra como medicamento, generando siempre un extenso debate sobre su control o la regulación de su uso.²

En el último siglo ha pasado de ser utilizada bajo prescripción en determinados casos, a ser clasificada como una droga prohibida y quedar descartadas sus oportunidades terapéuticas. El interés por los efectos terapéuticos de los cannabinoides resurgió de nuevo gracias al descubrimiento del sistema cannabinoide.

Nuestro cerebro así como muchos órganos periféricos, fabrican y utilizan una serie de moléculas denominadas “endocannabinoides” o cannabinoides endógenos que forman parte de un sistema de modulación del organismo que contienen las dianas sobre las que actúan los cannabinoides vegetales.³

El conocimiento de este sistema cannabinoide ha permitido que cobre de nuevo un papel importante para su uso en el tratamiento médico.

Actualmente en España el Sativex es el único medicamento cannabinoide oficialmente aprobado para la espasticidad asociada a esclerosis múltiple. El único país del mundo que hasta ahora lo ha aprobado para el dolor por cáncer intratable es Canadá, que lo aprobó en el año 2007,⁴ si bien es cierto que la compañía que lo produce (GW Pharma) está realizando ensayos en fase III para conseguir su aprobación en Europa para mitigar el dolor oncológico así como el dolor neuropático.

Algunos autores nos hablan del potencial de los cannabinoides para el tratamiento del dolor, de la isquemia, de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, Alzheimer, lesiones medulares, potencial antiemético y potencial antitumoral,³ aunque muchos de ellos solo son todavía tratamientos factibles con un futuro esperanzador.

Por todo ello, es necesario abrir nuevas vías de investigación multidisciplinarias para saber si los cannabinoides constituyen una nueva herramienta terapéutica que presente ventajas sobre los fármacos ya existentes, así como indagar sobre la literatura existente para conocer cuál es el estado actual del cannabis terapéutico y conocer perspectivas futuras en el campo de la medicina, ya que todavía existe una falta evidente de información objetiva sobre los cannabinoides, que puede ser consecuencia, por un lado, por la falta de investigación de estas sustancias y por otro, el hecho de que esta sustancia sea utilizada con fines recreativos.

2.1 MARCO TEÓRICO

2.1.1 El dolor a lo largo de la historia.

El dolor y la enfermedad han sufrido grandes cambios a lo largo de toda la humanidad. Tanto es así, que en la edad antigua, en la Antigua Mesopotamia, el dolor y la enfermedad eran consecuencia de un castigo divino y los tratamientos y métodos quirúrgicos se encontraban recogidos en el Código de Hammurabi.^{5,6}

Los egipcios pensaban que el dolor era debido a la posesión de dioses o espíritus que se llamaban Sekhament y Seth. La práctica médica egipcia parece estar recogida en siete papiros, destacando el papiro de George Ebers (1550 AC) por su extensión ya que contiene descripciones de varias enfermedades, tratamientos médicos, encantamientos y hechizos y, además, existen pruebas que reflejan el uso de plantas para la curación del “mal”, como el uso del opio para las cefaleas del dios RA.⁶

En la cultura china, el dolor era causado por un desequilibrio entre el Ying y el Yang, las dos fuerzas internas que regían el cuerpo, utilizando para su tratamiento la acupuntura y la moxibustión.

Aristóteles (384-322 AC) reconoció los cinco sentidos. Para él, la función del cerebro era enfriar el aire y la sangre calientes que emanaban del corazón, por tanto, el dolor era un exceso de calor vital y de este raciocinio se encamina a entender el sistema nervioso central (SNC), siendo el corazón motor y origen del dolor.⁶

Galeno (129-200) negó la existencia de causas sobrenaturales, como las enfermedades de origen divino, y dio gran importancia al dolor, estableciendo que debía existir tanto una alteración como una percepción.⁷ Con él se consiguió el avance de la fisiología y la anatomía y surgió la polifarmacia.⁵

En cambio, para la medicina griega hipocrática, la enfermedad era producto de un desequilibrio de los cuatro humores: sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra, que se alteraban por causas naturales como el ambiente, el clima, la dieta o la ocupación. El papel del médico consistía en ayudar al enfermo dejando que el poder de la naturaleza curara la enfermedad y, en ocasiones, recomendaba utilizar belladona, mandrágora, opio o beleño (actualmente llamado escopolamina) para mermar el dolor.⁶

Durante la Edad Media aparece una inclinación sobre la vida del más allá por encima de la vida terrenal. La fe es predominante sobre la razón en la práctica de la medicina y la oración, misas y ofrendas remediaba toda clase de males; el control del dolor se lograba recurriendo al auxilio divino por medio de los santos, curaciones milagrosas, tratamientos lapidarios (con piedras preciosas pulverizadas) y de charlatanes, abandonando los avances conseguidos hasta entonces.⁶

Durante el Renacimiento destaca la figura de Paracelso, que promueve el uso del opio y utiliza otras hierbas naturales y métodos terapéuticos como electroterapia, masaje, ejercicio y aguas minerales.⁷ El Renacimiento potenció un cambio radical en la concepción del mundo y del hombre. Entre el siglo XVI y XVII se avanzó en el conocimiento de la anatomía y fisiología. William Harvey descubrió la circulación y con Johann Daniel Major, en 1655, se utilizaron las primeras infusiones intravenosas con fines paliativos, curativos, conservadores o dietéticos, inyectando sustancias como agua destilada, vino, cerveza y soluciones de opio.⁵

Durante el siglo XVII Descartes plantea por primera vez de forma racional la cuestión de saber cómo se produce el dolor y concibe al ser humano como una máquina física que posee un alma inmaterial, explicando mecánicamente todas las funciones del cuerpo y la percepción del dolor es una percepción del alma que puede ser originada por la acción de objetos externos o por el mismo cuerpo. En este siglo destaca también la figura de Sydenham con una aportación muy importante a la terapéutica del dolor durante el Barroco: la tintura de láudano.⁷

Ya en el siglo XVIII, los textos de medicina siguieron apoyando las ideas de Hipócrates y Aristóteles referentes al asiento cardíaco de las sensaciones y aunque persiste la clasificación del dolor en función de sus características e intensidad, comienza a darse gran importancia a su localización exacta, extensión, irradiación y ritmo. Aparece la idea de que cada tejido tiene una sensibilidad específica y se arraigó el concepto de “simpatía”, un órgano o parte del cuerpo afecto provoca dolor en alguna parte alejado de él, aunque ya se había recogido en los tratados hipocráticos. No obstante, el estudio de las simpatías pronto fue considerado un conocimiento anticuado y una cuestión indiscreta.⁶

Durante este siglo se diferencian tres grandes filosofías médicas, con distinto concepto del hombre, la enfermedad y el dolor.

El mecanicismo, que explicaba el dolor como distensión o separación de fibras o como alteración por exceso o defecto de los humores; el animismo mantenía una posición ambigua frente al dolor y los vitalistas, donde la sensibilidad era la base psicofísica del hombre, una propiedad general y exclusiva de los seres vivos, capaz de asumir diferentes formas y magnitudes y que, aunque presente en todo el cuerpo, se concentra fundamentalmente en la cabeza, corazón y estómago.⁶

Destaca también el trabajo de J. G. Cabanis (1757 – 1808), basado en la creencia de que la sensibilidad es la piedra angular de la vida y que el dolor provee la experiencia ideal para estudiar la relación entre lo físico y lo mental.^{6,7}

El nacimiento de la “anestesia moderna” y la “analgesia farmacológica” marcó esta época. Debido al avance en las ciencias, en el siglo XVIII se pasa de un tratamiento analgésico-anestésico completamente empírico a una época científica, que perdura hasta nuestros días.⁶

En 1858, Schiff demostró analgesia seccionado el cuadrante anterior de la médula espinal en animales y 50 años después se utiliza la cordotomía espinal como terapéutica para el dolor crónico en humanos.⁵

En el siglo XX se produjeron numerosos avances. Se practicó la fenolización de nervios periféricos como analgesia, se sintetiza el primer anestésico local sintético y, casi simultáneamente, H. Braun añade adrenalina a la cocaína, mejorando su duración de acción, ocasionando avances en el desarrollo de la anestesia regional. Morton realizó la primera anestesia con éter sulfúrico, aunque el agente más utilizado para la anestesia era el cloroformo. En el año 1921 se proponen bloqueos peridurales lumbares (anestesia metamérica), así como Livingston empieza a explicar el mecanismo del dolor de la causalgia y crea un laboratorio de investigación del dolor.

En 1955, Weddel y Sinclair plantearon que las terminaciones nerviosas eran diferentes y que los diferentes tipos de dolor se producen por estimulaciones intensas de receptores no específicos. Años más tarde, nació la teoría del control de entrada de la mano de Melzack y Wall y, en base a esta teoría, se creó el estimulador transcutáneo eléctrico nervioso (Electreat) para el tratamiento del dolor, aunque no tuvo aplicación.^{5,6}

Otra aportación muy importante vino de la mano del Dr. J. Bonica y Alexander, que fueron los primeros en plantear la posibilidad de tratar el dolor en equipo y además,

publican un libro que hoy día es una referencia a nivel mundial “The Management of Pain”. El Dr. J. Bonica crea la primera clínica del dolor en la Universidad de Washington en 1961, y años más tarde, su concepto asistencial se extendió por todo el mundo y se creó la *International Association for the Study of Pain* (IASP). Gracias a Bonica el dolor es un concepto multidisciplinar y, posiblemente, dicha multidimensionalidad es la responsable de que los resultados logrados hasta el momento en el manejo del dolor consideren el aspecto emocional como parte esencial en la evolución satisfactoria del paciente.⁶

En 1986 se publica la primera revista especializada de la lengua española, Dolor. Años más tarde, en 1991 se funda en Madrid la Sociedad Española del Dolor, capítulo español de la IASP. El avance en medicina en estos siglos ha sido posible gracias a la aparición de nuevos medicamentos, técnicas y tecnologías que han conseguido dominar del dolor.⁶

En el siglo XXI, la genética y la informática juegan un gran papel a la hora de enfrentarnos al dolor, aunque las definiciones sobre este término todavía tienen limitaciones debido a que la respuesta al dolor no es necesariamente estable.⁶

Tabla I. El manejo del dolor a lo largo de la historia. Imagen tomada de: Gutiérrez Giraldo G, Cadena Afanador AP. Breve reseña histórica sobre el estudio del dolor. MedUNAB. 2001;4(10) 2001:1-5.

FECHA	TRATAMIENTO
2600 + AC	Acupuntura Masajes Opioides y otras hierbas Curanderos Ceremonias religiosas Exorcismos Sacrificios
XVIII	Mesmerismo Electroterapia
XIX	Hipnosis Terapia física, hidroterapia, termoterapia, mecanoterapia, electroterapia Aspirina Óxido nitroso, éter dietílico Anestesia local (cocaína) Opioides (morfina, codeína, papaverina)
XX	Cordotomía, lobotomía, neurotomía Estimulación talámica, estimulación eléctrica transcutánea Anestésicos modernos AINEs, esteroideos

2.1.2 Clasificación del dolor.

La Real Academia Española en su vigésima segunda edición define el dolor como: “sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior” dando también una segunda acepción donde lo define como: “sentimiento de pena y congoja”.

Actualmente la definición más aceptada es la dada por la *International Association for the Study of Pain* (IASP), que lo define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a daño tisular actual o potencial, o descrita en tales términos”, es decir, es un fenómeno somato-psíquico.¹

Existen diferentes clasificaciones del dolor. En este trabajo clasificaremos el dolor según su fisiopatología subyacente (nociceptivo y neuropático), según su duración (agudo y crónico), aunque en la práctica clínica éstos no son excluyentes y un paciente puede presentar dolor con varias de estas características.

Según su **fisiopatología**:

A) Dolor nociceptivo.

Este tipo de dolor está causado por la activación de los nociceptores A- δ y fibras C, como respuesta a un estímulo nocivo sobre los tejidos corporales.

En el dolor nociceptivo el funcionamiento del sistema nervioso es adecuado y es una respuesta fisiológica a una agresión. Un elemento significativo en este tipo de dolor es que habitualmente existe una importante correlación entre la percepción del dolor y la intensidad del estímulo desencadenante.⁸

A su vez, el dolor nociceptivo se subdivide en dolor somático y visceral.

A1) Dolor somático, afecta a la piel, músculos, articulaciones, ligamentos o huesos. Se caracteriza por ser un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada y caracterizado por sensaciones claras y precisas.⁹

B1) Dolor visceral, producido por lesión de un órgano interno o sus serosas. Al hablar de dolor visceral debemos tener en cuenta alguna de las características que posee:⁹

- No todas las vísceras son sensibles al dolor.
- Puede aparecer sin estar relacionado directamente con las lesiones.
- Algunos daños viscerales no causan dolor.
- Es un dolor vago, mal localizado y puede extenderse más allá de los órganos lesionados.
- Con frecuencia se refiere a la superficie del organismo en zonas distantes de la víscera que lo causa.
- Va unido a intensas reacciones reflejas motoras y vegetativas, como náuseas, vómitos, sudoración, aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca.

Es importante diferenciar también los términos dolor referido y dolor irradiado.

El dolor referido tiene su origen normalmente en un órgano visceral y puede sentirse en zonas del cuerpo alejadas del lugar de origen, mientras que el dolor irradiado es el que se transmite a través de un nervio y se extiende a partir del sitio de origen y es importante conocer que tanto el dolor de origen somático como algunos dolores de origen visceral pueden irradiarse.⁸

B) Dolor neuropático.

Según la IASP, el dolor neuropático es una afección neurológica que aparece debido a alteraciones del sistema nervioso, tanto periférico (dolor neuropático periférico) como central (dolor neuropático central). Se debe por tanto a una lesión del sistema nervioso, a un mal funcionamiento de éste, y no a una activación anormal de las vías nociceptoras.

Según el **tiempo de duración**:

- Dolor agudo. Es un dolor limitado en el tiempo, generalmente inferior a 6 meses, y existe una correlación importante entre la intensidad del dolor y la patología desencadenante y, si no existen complicaciones, el dolor agudo desaparece con la lesión que lo originó.
- Dolor crónico (no oncológico). Este dolor aún permanece una vez que la lesión desaparece. La diferencia más importante entre el dolor agudo y crónico es la relación entre la lesión y el dolor, que está casi siempre presente en el dolor agudo y que desaparece o es difícil detallar en el dolor crónico.

Existen también otros tipos de dolor como el dolor oncológico, que explicaremos en el siguiente apartado, y el dolor psicógeno, que no tiene una naturaleza orgánica sino características psicósomáticas derivadas de una patología psiquiátrica, y es un dolor que no obedece a ningún patrón neurológico definido, siendo común la resistencia a los diferentes tipos de tratamientos.⁸

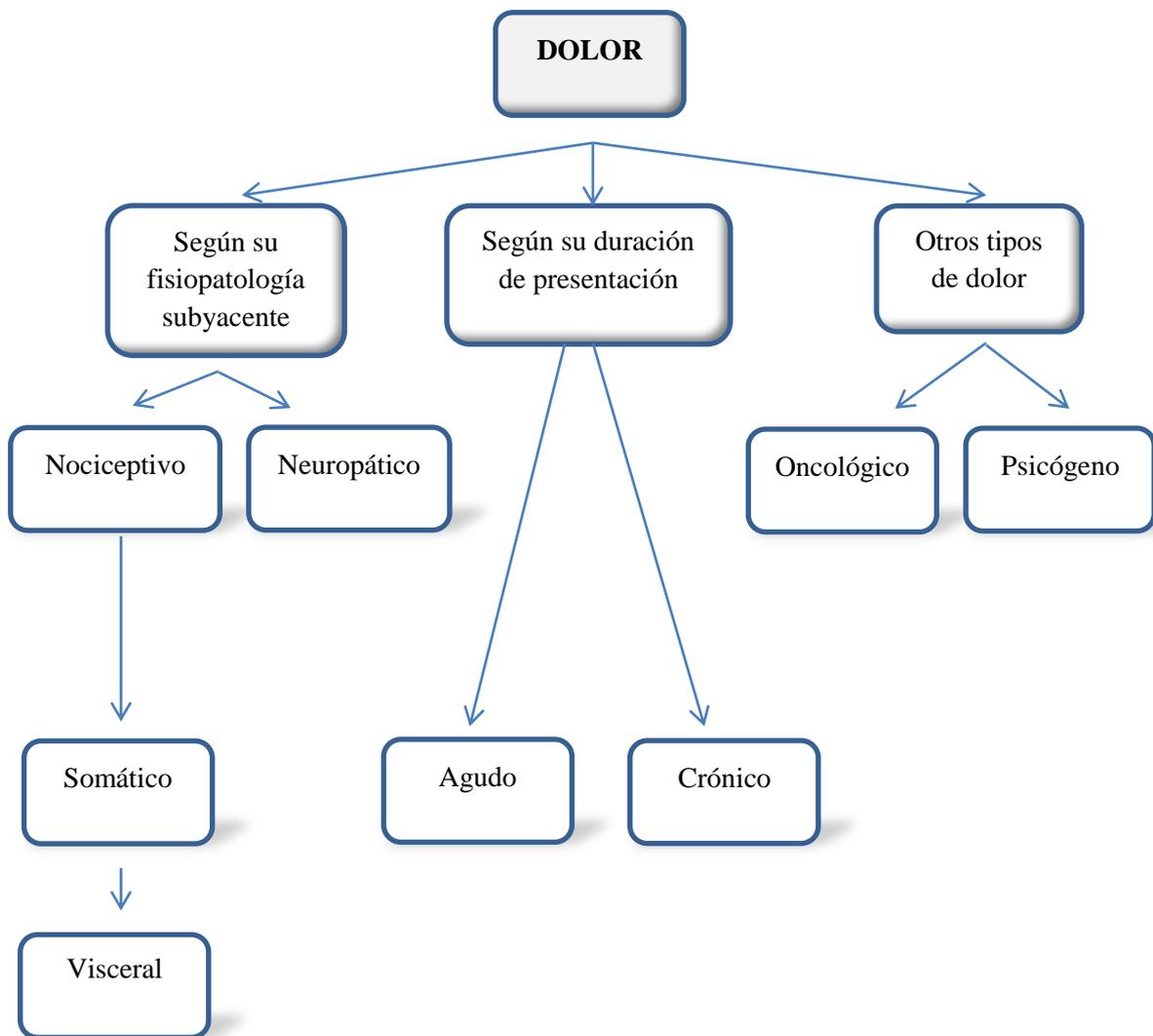


Figura 1. Clasificación del dolor.

2.1.3 Dolor oncológico.

El dolor oncológico puede estar causado por diversos motivos. Por un lado, puede deberse al avance de la enfermedad en sí, como a invasión del tejido tumoral, compresión o infiltración de nervios o vasos sanguíneos, obstrucción de órganos, infección o inflamación. Por otro lado, puede surgir como consecuencia de los procedimientos diagnósticos o tratamientos antineoplásicos asociados al tumor, como puede ser el dolor postoperatorio o los efectos secundarios de la quimioterapia o la radioterapia, o incluso pueden sufrir dolor cuya causa no esté relacionada directamente con el tumor ni con el tratamiento.

Las investigaciones clínicas nos indican que el dolor sigue siendo un problema, si no ignorado, de todas formas sub-tratado, y hasta un 25% de los pacientes fallecen con dolor no controlado.¹

La definición de dolor dada por la *International Association for the Study of Pain*, citada anteriormente, proporciona una visión multidimensional al dolor, lo que explica que el dolor conlleva la existencia de un factor emocional y que éste no es únicamente una sensación debida a la estimulación de los nociceptores.

Si olvidamos esta multidimensionalidad, el abordaje de este tema y el control del dolor pueden ser especialmente complicados. Todos los pacientes necesitarán nuestra explicación sobre aquello que les está sucediendo, las estrategias terapéuticas que vamos a llevar a cabo para controlar o intentar controlar sus síntomas, y será necesario instruir en ello tanto al paciente como los familiares. Algunos pacientes requerirán un apoyo psicosocial más especializado.¹

El dolor oncológico puede ser clasificado de diversas formas, teniendo en cuenta el mecanismo de producción (nociceptivo, neurógeno o psicógeno), su localización (dolor fantasma, somático o visceral) o su duración en el tiempo (agudo o crónico).¹⁰

Además, puede poseer características neuropáticas, nociceptivas o encontrarse los dos tipos de dolor en un mismo paciente. Según la frecuencia de presentación del dolor, podemos clasificarlos en dos tipos:

- Dolor basal, que es aquel que el paciente presenta de forma continuada.

- Dolor irruptivo, definido como una exacerbación del dolor de forma súbita y transitoria, que aparece sobre la base de un dolor de fondo persistente. Con otras palabras, el dolor irruptivo podemos definirlo como un dolor agudo transitorio que aparece en pacientes con dolor crónico.

El dolor irruptivo debe cumplir las siguientes características:⁸

- Intensidad en la Escala Visual Analógica (EVA) ≥ 7 .
- Rapidez de instauración, de 1 a 5 minutos (3 minutos).
- Corta duración, usualmente inferior a 20-30 minutos.

EVALUACIÓN DEL DOLOR ONCOLÓGICO

Para la evaluación del dolor oncológico es importante realizar una valoración multidimensional del dolor, con el objetivo de analizar los mecanismos fisiopatológicos así como los factores emocionales y psicológicos.

Para ello, debemos valorar diferentes aspectos relacionados con la percepción del dolor por parte del paciente oncológico. Dichos aspectos son:

- Intensidad del dolor, mediante escalas de evaluación ya que la intensidad del dolor posee un carácter subjetivo. Estas escalas pueden ser numéricas, que van de 0 a 10, donde 0 es la ausencia de dolor y 10 el máximo dolor imaginable; descriptivas, que evalúan la ausencia de dolor, dolor leve (de 1 a 3), dolor moderado (de 4 a 6) y dolor intenso (de 7 a 10), y escala visual análoga, que va de 0 a 10 también, pero con ayuda de imágenes. Existen escalas pictóricas como la de Wong, útiles en niños y en personas cognitivamente disminuidas¹ (Figuras 2 y 3).
- Tipo de dolor, siendo importante diferencias entre el dolor somático, visceral, neuropático o mixto.
- Patrón del dolor, que nos indica cuando empieza el dolor, su duración o persistencia.
- Factores desencadenantes, identificando los factores que pueden originar el dolor y evitándolos, en la medida de lo posible, como puede ser la tensión física o emocional, la humedad o la ansiedad.

- Factores de alivio que puedan mitigar el dolor, como el descanso o la aplicación de frío o calor.
- Síntomas que acompañan al dolor oncológico, como pueden ser las náuseas, vómitos, diarrea o mareo.
- Efectos del dolor sobre la vida diaria, ya que puede limitar actividades de la vida diaria, como la imposibilidad del aseo personal o afectación de las relaciones sociales que pueden afectar al estado de ánimo y, a su vez, causar mayor dolor.
- Examen físico, analizando las respuestas fisiológicas y conductuales del paciente ante el dolor.

Para finalizar, es importante recordar que para un buen control del dolor oncológico no podemos olvidarnos de un apoyo psicosocial óptimo, de un uso adecuado de los fármacos analgésicos y de los coadyuvantes, de una adecuada explicación de las causas del dolor al paciente y a la familia y del uso de tratamientos oncológicos activos específicos para cada proceso neoplásico.¹⁰

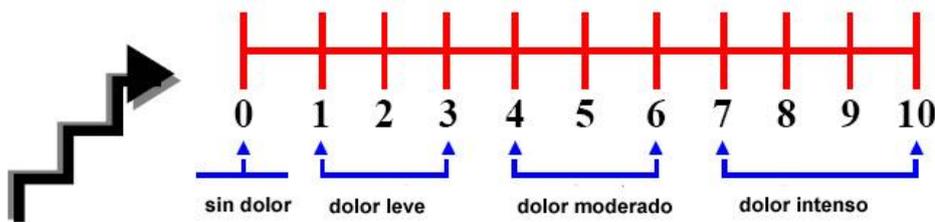


Figura 2. Escala numérica para la evaluación del dolor. Imagen tomada de: http://www.iqb.es/dolor/dolores/dolor_neuropatico.htm



Figura 3. Escala de caras de Wong-Baker para la evaluación del dolor. Imagen tomada de: http://www.iqb.es/dolor/dolores/dolor_neuropatico.htm

TRATAMIENTO DEL DOLOR ONCOLÓGICO

Para un adecuado tratamiento del dolor oncológico debemos evaluar los diferentes aspectos del dolor, indagando en su etiología y fisiopatología, tipo e intensidad de dolor, conociendo el diagnóstico, las manifestaciones clínicas, el tratamiento, las posibles causas desencadenantes o factores de alivio y evaluando la dimensión psicosocial del paciente.

Para realizar un uso adecuado de los fármacos analgésicos y coadyuvantes debemos tener en cuenta la escalera analgésica del dolor de la OMS (Figura 4).

El tratamiento analgésico dependerá sobre todo de la intensidad y el tipo de dolor. Así, en los dolores con EVA igual o superior a siete se debería de iniciar el tratamiento con el tercer escalón de la analgesia, eludiendo los dos escalones previos. La vía de administración recomendada es la vía oral, aunque si el paciente presenta dificultades para la deglución se puede recurrir a la vía transdérmica, y en algunos casos la vía parenteral es la preferible.¹⁰

La escalera analgésica de la OMS está formada por tres peldaños, que forman tres niveles analgésicos para dolores de mayor o menos intensidad.

-El primer escalón es para tratar dolores oncológicos leves. Consiste en el uso de un analgésico no opioide +/- coadyuvante. Es decir, está formado por paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). No se recomienda la combinación de dos o más AINEs entre sí.

-El segundo escalón, para dolores moderados, lo compone el uso de un opioide débil +/- coadyuvante, +/- no opioide. Dentro de los opioides menores podemos destacar la codeína y el tramadol, aunque el efecto de la codeína es débil y no se recomienda su uso como tal, ya que además de su escasa eficacia analgésica es frecuente el estreñimiento derivado de su uso.¹⁰

-El tercer escalón, para dolores intensos, consiste en el uso de un opioide fuerte +/- coadyuvante, +/- no opioide. En el manejo del dolor oncológico, este escalón se sitúa en la cima de la montaña. Su uso está indicado si la analgesia escalonada ha fracasado o también de inicio ante la presencia de dolores severos (EVA > 6), y como normal general nunca deben asociarse fármacos de segundo y tercer escalón, ya que su combinación no aumenta la eficacia analgésica e implica un incremento de la toxicidad.

El opioide mayor de mayor referencia es la morfina, aunque existen otros como el fentanilo, metadona, buprenorfina o la oxicodona.

Los fármacos de este escalón no presentan efecto techo y la dosis máxima viene dada por la aparición de efectos secundarios, como la depresión respiratoria, la sedación excesiva o el síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides. Además de todo lo citado, se debe tener en cuenta el uso de fármacos adyuvantes que a veces resulta fundamental en el control del dolor oncológico, como en el dolor neuropático o de las metástasis óseas.¹⁰

Pero la escala analgésica de la OMS, a pesar de que fue creada en el año 1986, todavía crea ciertas controversias en algunos aspectos, como en la creación de un cuarto escalón: “intervencionismo”. En una entrevista con Kathleen M. Foley, una de las creadoras del método, se le cuestionó sobre la agregación del intervencionismo como cuarto escalón, y la autora fue contundente concluyendo que no, ya que la escalera se centra en el enfoque farmacológico del control del dolor y el intervencionismo debe tenerse en cuenta al mismo tiempo que la utilización de la escalera y puede resultar adecuado para pacientes en cualquier peldaño.¹¹

Sin embargo, algunos autores como L.M. Torres et al,¹² proponen sustituir el concepto de “escalera analgésica” por el de “ascensor analgésico”, ya que el primer concepto no se adapta a algunos tipos de dolor, como el dolor postoperatorio y muchos dolores agudos y también, la consecución de avances en conocimientos fisiopatológicos del dolor, la evaluación continuada y la aparición de nuevos fármacos y progresos en tecnología, hacen que el uso de la escalera analgésica de la OMS se transforme en una barrera y en un atraso para el adecuado tratamiento de muchos cuadros dolorosos, al obligar al paciente a recorrer los diferentes escalones farmacológicos hasta hallar el fármaco oportuno para su dolor. Por este motivo proponen este nuevo concepto que simula a un paciente dentro de un ascensor donde el suelo son los coadyuvantes analgésicos y el paciente tiene cuatro botones que pulsar según sea su dolor: leve, moderado, severo o insoportable; en base a este dolor, el paciente puede presionar los diferentes botones y así tratarlo con la medicación pertinente, evitando los pasos anteriores. En cuanto a los fármacos utilizados, los tres primeros botones serían equivalentes a los utilizados en la “escalera analgésica”, y el cuarto botón (dolor

insoportable) correspondería a las unidades especializadas de tratamiento del dolor, donde sería tratado con bloqueos nerviosos u opioides por vía intratecal.

Existen también otros factores que debemos tener en cuenta al tratar el dolor de un paciente oncológico. Se entiende que si el estímulo doloroso es constante, el tratamiento debe ser regular y por ello, la medicación debe administrarse en el horario prescrito¹ y también es interesante conocer otros métodos efectivos en el control del dolor como puede ser el apoyo psicológico y la psicoterapia, la acupuntura, las técnicas de relajación y las cirugías con intención antiálgica.

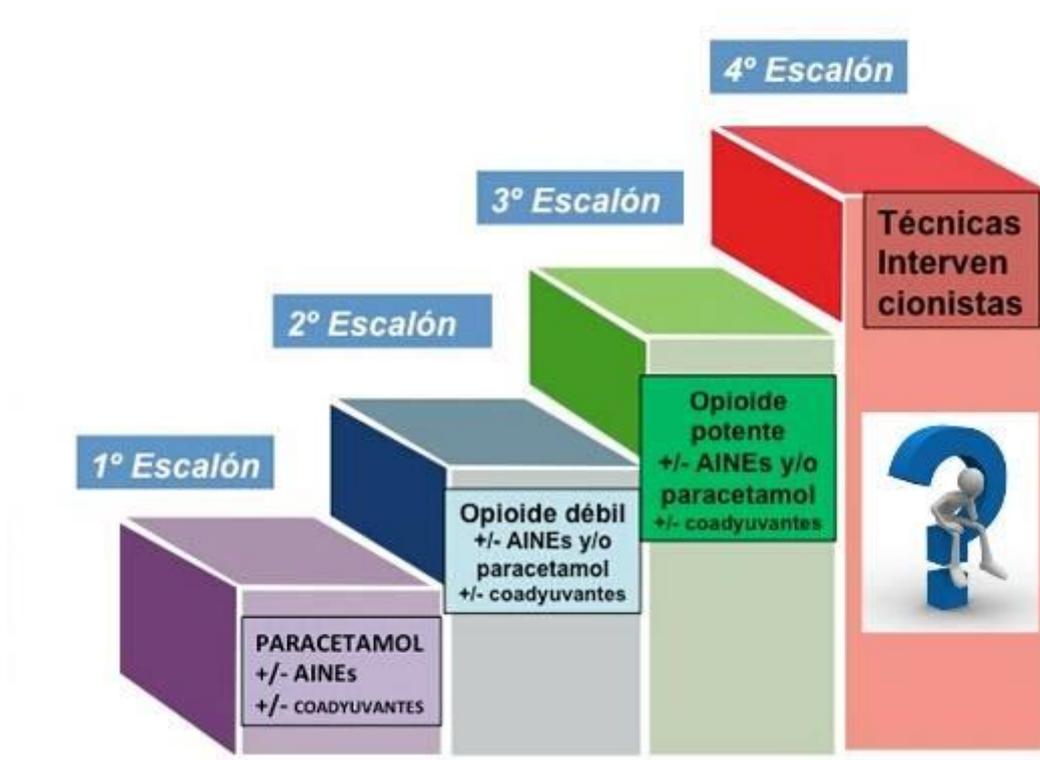


Figura 4. Escalera analgésica de la OMS.

2.1.4 Del sistema cannabinoide endógeno al uso terapéutico del cannabis.

Desde la antigüedad, la planta *Cannabis Sativa* (marihuana) ha sido utilizada con diversos fines. En la India el cannabis formaba parte de rituales religiosos y se aplicaba como medicina durante el siglo VIII AC y al principio de la era cristiana, se describieron las posibles aplicaciones médicas del cannabis como analgésico y como antiinflamatorio, aunque ya se señalaba el efecto psicógeno que podía provocar su empleo. Durante el siglo XIX, las aplicaciones médicas y recreativas del cannabis se propagan por Estados Unidos y por Europa aunque su uso en la práctica médica mengua durante el siglo XX, debido a la aparición de fármacos alternativos y a la presión política y social por su uso lúdico.¹³ Es a partir de la década de los 60 del siglo XX cuando el interés por los cannabinoides resurge debido al descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno (sistema endocannabinoide). Este descubrimiento ha guiado la investigación científica sobre las propiedades biológicas y terapéuticas de los cannabinoides hacia el desarrollo de derivados sintéticos y el estudio de su estructura-actividad, en los que se intenta separar y potenciar las propiedades farmacológicas en sus interacciones con los receptores del sistema cannabinoide endógeno, de sus efectos psicoactivos, lo que emprende un nuevo período en el conocimiento de los cannabinoides y su aplicación terapéutica.¹⁴

Existen al menos 400 compuestos químicos en la planta *Cannabis Sativa*, y aproximadamente 60 de ellos están clasificados como cannabinoides. El cannabis de origen natural incluye un grupo de componentes químicos llamados fitocannabinoides, y existen dos que se han identificado visiblemente: el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD).

El THC es el más importante de ellos, dadas sus propiedades psicotrópicas y medicinales. Hasta el año 1990 se pensaba que el THC actuaba de manera no específica para provocar sus efectos. En ese año, Matsuda y cols. revelan la estructura del receptor cannabinoide CB1 y, en 1993, Munro y cols. indican de la existencia de otro receptor cannabinoide, el CB2. Se piensa que los cannabinoides actúan principalmente a través de estos dos receptores. Los receptores CB1 se encuentran principalmente en el sistema nervioso central, mientras que los receptores CB2 los encontramos primordialmente en

la periferia, incluyendo el sistema inmunitario, aunque recientemente se ha aceptado también un tercer receptor.¹⁵ (Figura 5)

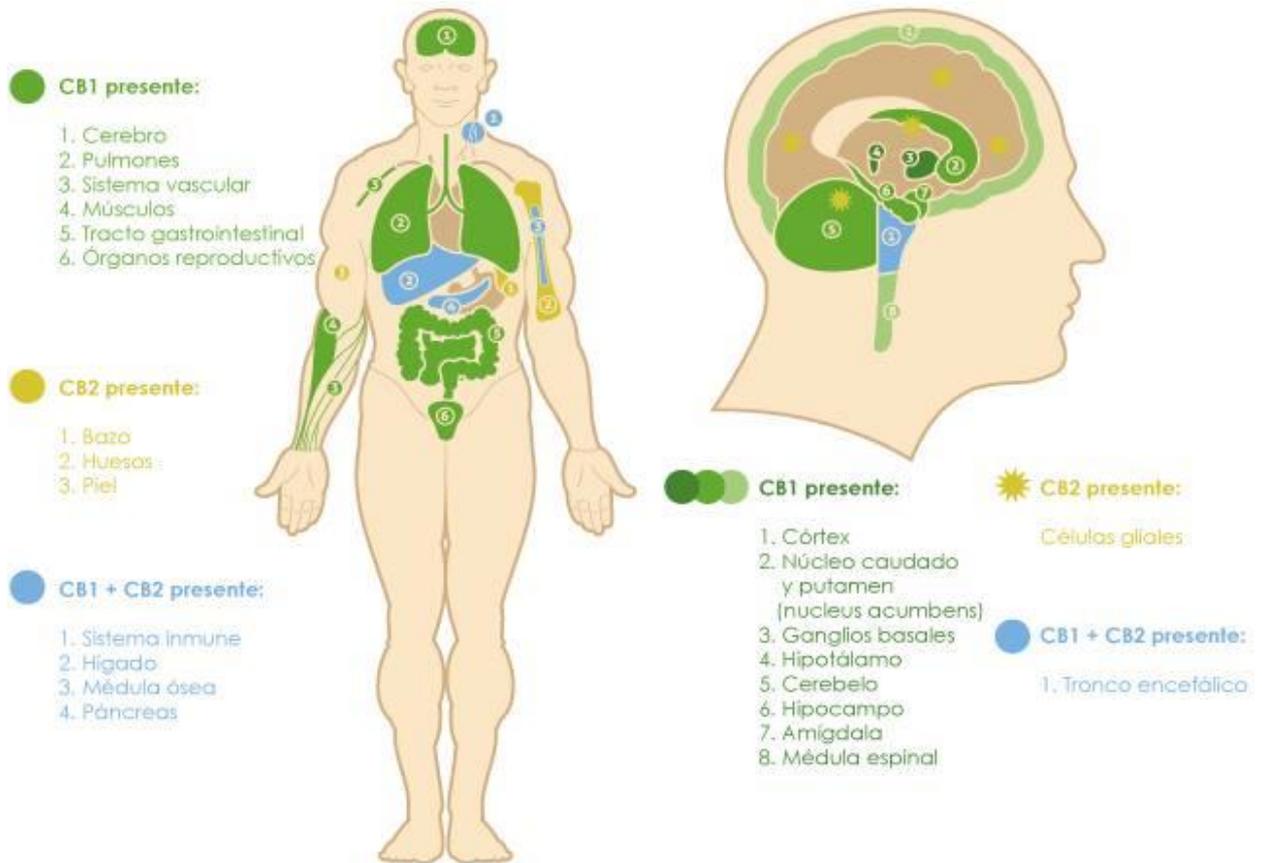


Figura 5. Distribución de receptores CB1 y CB2 en el cuerpo humano. Imagen tomada de: <http://www.fundacion-canna.es>.

Tras la identificación de los receptores cannabinoide se desvelaron los ligandos endógenos para los mismos, conocidos como endocannabinoides, donde destaca el papel de la anandamida entre otros.¹⁶

El sistema endocannabinoide está formado, por tanto, por receptores cannabinoide y endocannabinoides. Los endocannabinoides, derivados de ácidos grasos, se acoplan a los receptores cannabinoide y son los encargados de activarlos.¹⁶

Dicho de otro modo, el sistema endocannabinoide (formado por estos receptores y los endocannabinoides) interactúa del mismo modo que lo hiciera una cerradura y su llave, donde los receptores cannabinoide son proteínas de membrana celular que actúan como la cerradura de los endocannabinoides. Este sistema endógeno es el que se ve afectado por los cannabinoide sintéticos y fitocannabinoide que actúan como una falsa llave

que tiene la capacidad de acoplarse en la cerradura de los receptores cannabinoides, donde la llave perfecta estaría representada por los endocannabinoides producidos por el propio cuerpo (Figura 6).

Las principales dianas moleculares de los ligandos endógenos son los receptores de cannabinoides CB1 y CB2, a los que también se unen diversos componentes psicoactivos del Cannabis Sativa, motivo por el cual los endocannabinoides muestran una actividad cannabimimética y reproducen la mayoría de los efectos descritos para los derivados del cannabis.³ Por un lado, es esencial el papel de los receptores CB1 en las acciones producidas en el sistema nervioso central: efectos cognitivos y psicológicos, motores, antieméticos y analgésicos (aunque en algunos de ellos no podemos excluir la participación de los CB2) y, por otro, el papel de los CB2 destaca en otras acciones periféricas, como en los efectos inmunomoduladores y antiproliferativos.³

El sistema endocannabinoide está implicado en numerosos procesos fisiológicos y patológicos y, por tanto, diversas intervenciones terapéuticas podrían beneficiarse de este sistema ya que pueden ser objeto de nuevos fármacos. Estas patologías abarcan lesiones de la médula espinal,^{3,13,15} esclerosis múltiple,^{3,13,15,17} trastornos del movimiento,^{13,15} como por ejemplo en la enfermedad de Parkinson,³ enfermedad de Huntington y Alzheimer,³ regulación de la conducta alimentaria y el peso corporal,^{13,17} dolor,^{13,15,17} por ejemplo en pacientes con VIH o dolor neuropático de diferentes etiologías,³ trastornos inflamatorios,^{15,17} glaucoma,^{13,17} ansiedad, insomnio y otras patologías psiquiátricas,¹⁷ y también se ha destacado su potencial como fármaco antiemético^{3,13,16} y antitumoral,^{3,13,17} entre otras.

Por tanto, el estímulo de receptores cannabinoides, ya sea por ligandos endógenos o exógenos, puede ocasionar respuestas como cambios en el estado de ánimo, euforia, sedación y relajación, alteraciones de la percepción temporal y de la memoria reciente, acciones sobre el tono muscular y la coordinación motora, efectos cardiovasculares (hipotensión y taquicardia), neuroendocrinos, como la disminución en la liberación de diferentes hormonas sexuales o el aumento en la liberación de hormonas relacionadas con la respuesta al estrés, efectos inmunomoduladores (inmunoestimulación a dosis bajas e inmunosupresión a dosis altas) y efectos antiproliferativos.³

En esta revisión nos centraremos en el efecto que puede tener el uso de cannabinoides en el tratamiento del dolor del paciente oncológico, donde el dolor y su tratamiento

puede aumentar otros síntomas asociados con el cáncer, como puede ser las náuseas, fatiga, depresión, ansiedad, disnea o estreñimiento, entre otros.

La etiología del dolor es múltiple y por tanto, su tratamiento es complejo y suele necesitar un abordaje multidisciplinar. Los dolores agudos suelen ser fácilmente controlables con analgésicos como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), opiodes o incluso anestésicos. Algo parecido sucede con los dolores puramente inflamatorios; si no se complica con alteraciones de la transmisión del estímulo, suelen responder bien con los fármacos existentes. Pero todo esto se complica y el fracaso terapéutico es mucho más frecuente en los dolores de larga duración y de origen neuropático, debido a que la cronificación permite que se desarrollen mecanismos de sensibilización, tanto en la periferia como en el sistema nervioso central, que provocan que al estímulo nociceptivo se unan componentes neuropáticos de difícil tratamiento.³

Es en estos casos es importante la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento del dolor, donde el uso de los cannabinoides puede tener un papel importante.

Williams y cols. plantearon que los endocannabinoides pueden estimular la liberación de opioides endógenos y la interacción entre estos sistemas ejercen un mayor efecto analgésico. El sistema cannabinoide ha sido útil en el dolor crónico de origen neuropático e inflamatorio.¹⁵

En pacientes oncológicos es habitual el uso de opiáceos para el tratamiento del dolor, pero su uso continuado produce tolerancia y es necesario aumentar las dosis para conseguir un adecuado nivel de analgesia, lo que puede dar lugar a efectos adversos; por este motivo, se ha pensado en la utilización del cannabis y derivados para el tratamiento del dolor,¹³ aunque su utilización también puede provocar efectos indeseables. Dentro de estos efectos podemos citar el mareo, cansancio y/o debilidad, somnolencia y alteraciones de la memoria como efectos centrales, y boca seca, náuseas, hipotensión transitoria y mialgias o debilidad muscular como efectos periféricos,³ ansiedad,¹⁷ aunque también se han descrito otros que aparecen con menor frecuencia como depresión, paranoia, alucinaciones o temblores,¹⁸ siendo uno de los principales inconvenientes sus efectos psicotrópicos.^{3,14,15,17}

Los efectos indeseables aunque suelen ser leves son frecuentes y, dada su potencia analgésica limitada y la falta de ensayos comparativos con otros analgésicos administrados en condiciones equivalentes, podemos concluir que en el momento actual son una alternativa terapéutica pero no un tratamiento de primera elección, aunque aun así pueden tener un papel importante en el dolor neuropático, donde una baja eficacia en los tratamientos suele ser lo más común y están demostrando que mejoran la calidad de vida de algunos pacientes que sufren dolores que no responden bien a tratamientos convencionales.³

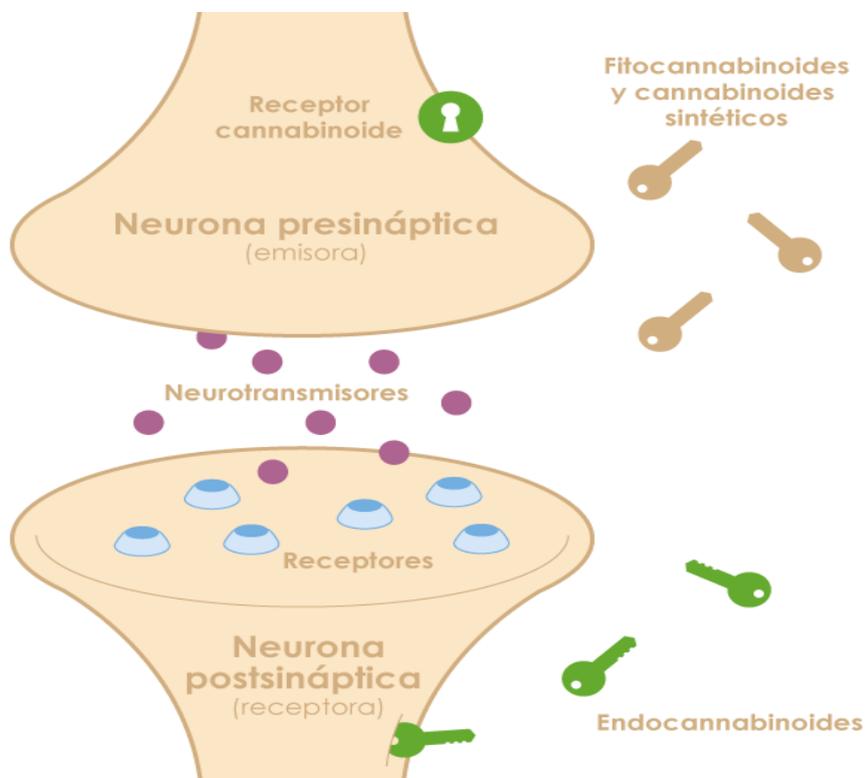


Figura 6. Sistema endocannabinoide. Imagen extraída de <http://www.fundacion-canna.es>.

Tras la anterior revisión efectuada se decide realizar un estudio que nos permita analizar la utilización actual terapéutica del cannabis en el control del dolor de pacientes oncológicos.

III. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Estudiar la eficacia terapéutica del cannabis en el control del dolor de los pacientes oncológicos.

Objetivos específicos:

1. Determinar si la intensidad del dolor disminuye tras el tratamiento con cannabis.
2. Analizar si el tratamiento con cannabis disminuye la frecuencia del dolor.
3. Valorar si la utilización terapéutica del cannabis mejora la calidad de vida de los pacientes oncológicos.
4. Describir las indicaciones y utilización terapéutica del cannabis en los pacientes oncológicos.
5. Señalar las diferencias culturales, sociales y demográficas de los pacientes oncológicos que utilizan el cannabis para el control del dolor.

IV. METODOLOGÍA

✓ Diseño del estudio

Se ha diseñado una revisión sistemática de la literatura que nos permita cumplir nuestros objetivos, basándonos en la utilización de distintas fuentes documentales que nos proporcionen la sensibilidad y especificidad necesarias partiendo de la pregunta: ¿Es eficaz el uso del cannabis terapéutico para tratar el dolor en pacientes oncológicos?

✓ Estrategia de búsqueda

Para la elaboración de la estrategia de búsqueda nos hemos basado en el formato PICO (patient – intervention – comparison – outcomes) modificado, ya que hemos excluido la fase de comparación, tal y como se muestra en la tabla II (Anexo I).

Para diseñar la estrategia de búsqueda se establecieron las siguientes **palabras clave**: cáncer, cannabis terapéutico, dolor y tratamiento.

A continuación, se realizó la conversión de las palabras clave a los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Heading (MeSH), como podemos observar en la tabla III (Anexo I).

Los DeCS utilizados fueron: cáncer, cannabis, dolor y terapéutica. Por otro lado, los términos MeSH empleados fueron: neoplasms, cannabis, pain y therapeutics. La búsqueda sistemática fue llevada a cabo durante el mes de enero de 2015, y para ello se utilizaron las siguientes fuentes documentales:

- Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (MEDLINE).
- Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS).
- Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS).
- Cochrane plus, Colección de Bases de Datos sobre Ensayos Clínicos controlados en Ciencias de la Salud (COCHRANE).
- Scientific Electronic Library Online (SCIELO).
- Turning Research Into Practice Database (TRIPDATABASE).

- Google académico (scholar.google.es).

Una vez recopilados los resultados de las búsquedas automáticas y manuales (Tabla IV, Anexo II), se han aplicado los siguientes **criterios de inclusión**:

1. Estudios y artículos cuyo título o resumen sugiera un tema relacionado con pacientes oncológicos y el uso de cannabis terapéutico.
2. Textos publicados durante los últimos 10 años, es decir, aquellos comprendidos entre 2005 – 2015.
3. Artículos escritos en inglés o español.

Por último, se han fijado los siguientes **criterios de exclusión**:

1. Artículos que aun tratando el tema del cannabis terapéutico, no estén enfocados a pacientes oncológicos o al tratamiento del dolor.
2. Artículos referidos a la población infantil, ya que en este estudio nos centramos en la población adulta.
3. Artículos escritos en idiomas distintos al español o el inglés.
4. Artículos no disponibles a texto completo.
5. Artículos repetidos.

Para realizar la estrategia de búsqueda se han utilizado las palabras clave cáncer, cannabis terapéutico, dolor y tratamiento o sus descriptores MeSH neoplasms, cannabis, therapeutics y pain truncándolos con los operadores booleanos AND, OR, NOT, especificando “humanos” e incluyendo aquellos publicados en los últimos diez años. La estrategia de búsqueda aparece detallada en anexos (Anexo III). Esta estrategia de búsqueda ha sido adaptada a las diferentes bases de datos citadas anteriormente.

Instrumentos de evaluación y de recogida de datos

Una vez efectuada la recogida de datos, procedemos a realizar la lectura crítica de los mismos. Los criterios de valoración de la validez de los estudios y procesos utilizados

para la extracción de datos fueron los establecidos por CASPe (Critical Appraisal Skill Programme en español), específicos para revisiones sistemáticas y ensayos controlados aleatorizados, determinándose el nivel mínimo de inclusión en el estudio en 6/10 para las revisiones sistemáticas y 6/11 en el caso de los ensayos controlados aleatorizados (Anexo IV).

Todas las decisiones y elecciones sobre el material y método han sido establecidas por dos investigadores.

V. RESULTADOS

De las bases de datos ya mencionadas y una vez aplicados los criterios de inclusión y de exclusión, se han seleccionado los siguientes artículos y se ha realizado la lectura crítica de los mismos. Los resultados concretos para cada estrategia de búsqueda se encuentran detallados en la figura 7 (anexo V). Una vez elaborado, hemos intentando responder a los objetivos propuestos por el estudio.

Objetivo principal: “estudiar la eficacia terapéutica del cannabis en el control del dolor de los pacientes oncológicos”.

El estudio de Carter y cols.¹⁹ nos aporta una visión global basada en la evidencia, donde analiza y compara el uso del cannabis y de los opiáceos, realizando una discusión comentando la importancia de reclasificar el cannabis dado sus restricciones legales y el uso de éste para la reducción de la morbilidad relacionada con los opioides. En el estudio se hace mención al dronabinol, concluyendo que no es un sustituto adecuado para el cannabis ya que se asocia con demasiados efectos psicoactivos y la mayoría de los pacientes lo encuentran demasiado sedante. Entre los efectos secundarios del cannabis podemos encontrar la euforia, paranoia y desorientación y aunque no existe síndrome de abstinencia grave relacionado con el consumo de cannabis, muchos efectos indeseables son debidos al THC, motivo por el cual el dronabinol no es una alternativa adecuada.

Dado que desde una perspectiva farmacológica los cannabinoides se consideran más seguros que los opioides, muchos pacientes tratados con opioides pueden ser tratados con cannabis o con una dosis más bajas de opioides, ya que afirman que muchas vidas que se han perdido por la toxicidad de los opioides se podían haber impedido.

Aunque los autores comentan la utilidad del cannabis para el manejo del dolor en cuidados paliativos, este artículo no presenta ninguna sistematicidad, no incluye criterios de inclusión ni de exclusión, no explica cómo realizan la búsqueda de artículos ni en que bases de datos han realizado esta búsqueda. Por este motivo su puntuación CASPe es baja, 6/10, y por tanto, no podemos decir que los resultados sean concluyentes.

Vincent Maida y cols.²⁰ realizan un estudio experimental con grupo control en el que participaron un total de 112 pacientes (47 tratados y 65 no tratados) donde se evaluaba

la eficacia de la terapia adyuvante con nabilona (Cesamet®) en el manejo del dolor y síntomas experimentados por los pacientes con cáncer avanzado.

Las puntuaciones del dolor fueron significativamente menores frente a pacientes no tratados, y también mejoraron otros síntomas como las náuseas, la ansiedad y la angustia general. En cambio, en relación al apetito solo se encontraron mejoras marginales.

Además de esto, los pacientes que utilizaban este cannabinoide tenían una tasa menor de comenzar con agentes antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos tricíclicos, gabapentina, dexametasona, metoclopramida y ondansetrón y una mayor tendencia a interrumpir estos medicamentos.

Este estudio presenta una metodología definida, explicando los métodos utilizados así como los resultados obtenidos y explicando las características de la muestra, por eso su puntuación CASPe es de 8,5/11.

Por otro lado, Yanju Bao y cols.²¹ ofrecen una visión global sobre revisiones sistemáticas publicadas que tratan sobre medicina complementaria y alternativa para el dolor por cáncer. Dentro de la medicina complementaria y alternativa evalúan la efectividad, entre otras alternativas, de la reflexología, intervenciones musicales, intervenciones psicoeducativas, electroestimulación transcutánea (TENS), Reiki y el uso de cannabis.

Respecto al cannabis concluye que podría tener beneficios en el control del dolor, aunque indica que son necesarios estudios controlados aleatorios para confirmar los beneficios. Por este motivo no pueden obtenerse conclusiones firmes ya que sobre las bases de las pruebas recogidas no es posible recomendar cualquier medicina complementaria y alternativa para el dolor del adulto con cáncer debido al pequeño tamaño de la muestra, la alta heterogeneidad entre los estudios y el elevado riesgo de sesgo en los estudios primarios.

La puntuación CASPe de este trabajo es un 8,5 ya que en cuanto a la metodología el trabajo define los criterios de inclusión y de exclusión, indican cómo han realizado la búsqueda en las bases de datos usadas (Cochrane Library, Pubmed, ISI web of Knowledge y Embase), y además, las diferencias fueron resultas por un tercer investigador. Igualmente también se evaluó la calidad metodológica de las diferentes

revisiones sistemáticas mediante “assessment of multiple systematic reviews” (AMSTAR), donde la puntuación 44 es el valor máximo. La puntuación de todas las revisiones incluidas oscilaba entre 20 y 34 y eran, por tanto, de calidad baja o moderada, razón por la cual no podemos obtener conclusiones firmes.

Por otro lado, la autora Laura M. Borgelt y cols.²² desarrollan una revisión sobre los efectos clínicos y farmacológicos del cannabis terapéutico.

En relación al dolor, los autores afirman que varias formas de cannabis terapéutico han proporcionado respuestas positivas en pacientes con diferentes tipos de dolor, como el dolor neuropático, crónico, postoperatorio y el dolor relacionado con fibromialgia, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y cáncer.

En estudios que evalúan la eficacia del cannabis fumado en el dolor en comparación con placebo se observaron mejoras significativas, aunque las muestras de dichos estudios son reducidas (entre 15 y 56 personas). En estos estudios se informaron efectos adversos como somnolencia, dolor de cabeza, boca seca, sedación, mareos, hipotensión, y dificultad en la concentración y/o memoria. Por otro lado, aunque parezca que un alto contenido de THC proporciona una mejor respuesta terapéutica, existen otras variables influyentes en la efectividad como la tolerancia individual, la frecuencia de la dosis y los efectos adversos experimentados y, por tanto, la dosis varía entre los individuos.

Por otro lado, en estudio en pacientes con fibromialgia los resultados indicaban la reducción significativamente del dolor y la rigidez, la relajación, aumento de somnolencia, sentimientos de bienestar y disminución del dolor según la escala analógica visual empleada en los pacientes tratados con cannabis frente a los tratados con placebo. También mostraban efectividad en esclerosis múltiple. Otros ensayos también indican que el extracto de cannabis (THC:CBD) es eficaz para diferentes tipos de dolor, principalmente dolor neuropático. En cambio, el THC oral (dronabinol) no parece ser tan eficaz para el dolor aunque no ha sido estudiado extensamente. Por otra parte, es importante destacar que la disminución de la intensidad del dolor fue evaluada con una escala numérica.

Aunque las intervenciones que muestran mayor eficacia para el tratamiento del dolor en la escala visual incluyen el cannabis fumado, los autores declaran que deben investigarse otras rutas para evitar posibles efectos negativos del consumo de tabaco.

Los autores señalan la escasez de estudios bien diseñados para la evaluación del cannabis medicinal debido a la falta de criterios validados o evaluación para algunos tipos de dolor, la falta de ensayos comparativos y el pequeño tamaño de la muestra. Además advierten de la falta de datos sobre eficacia, seguridad y tolerabilidad e indican su utilización ante un fracaso del tratamiento estándar o si la terapia adyuvante es ineficaz, concluyendo que aún falta evidencia que demuestre los efectos del cannabis y, por tanto, debe usarse con precaución.

La puntuación CASPe de esta revisión es de 7/10, debido a que a pesar de que muchos de los estudios y ensayos clínicos analizados en esta revisión explican sus métodos de aleatorización y el tamaño muestral de los mismos (que en general son pequeños), la falta de rigor metodológico podemos observarla ya que los autores no especifican la estrategia de búsqueda, las bases de datos consultadas, los criterios de inclusión y exclusión empleados y los descriptores utilizados.

En un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo y de grupos paralelos, Jeremy R. Johnson y cols.²³ comparan la eficacia, seguridad y tolerabilidad del extracto de tetrahidrocannabinol y cannabidiol (THC:CBD) y el extracto de THC con placebo en el dolor intratable relacionado con el cáncer.

Respecto a la eficacia, el THC:CBD ha demostrado ser un adyuvante útil para el alivio del dolor en pacientes con cáncer avanzado que presentan una analgesia inadecuada a pesar de estar tratados con opioides, ya que existe una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del dolor, evaluado por la escala numérica del dolor (NRS), comparado con placebo. Sin embargo, el extracto de THC no fue estadísticamente significativo.

Igualmente el THC:CBD mostró también un perfil de eficacia más prometedor que el extracto de THC solo y, además, el CBD puede modular el potencial de efectos no deseados del THC. El 43% de los pacientes lograron una reducción del dolor de al menos un 30% desde el inicio hasta el final del estudio. Por otro lado, se observó también una diferencia significativa en la concentración y las puntuaciones de memoria, donde el grupo placebo mostró una mejoría en la línea de base en la puntuación de la concentración y el grupo THC:CBD mostró un deterioro ($P=0,02$), al igual que el grupo THC ($P=0,03$).

En lo que se refiere a seguridad y tolerabilidad, los compuestos activos fueron bien tolerados y no se identificaron problemas de seguridad, aunque sí se produjeron efectos adversos relacionados con el tratamiento en un 60% de pacientes, como somnolencia, mareos y náuseas. También se produjeron eventos moderados o graves, aunque no estaban relacionados con la medicación de estudio, a excepción de un síncope, que probablemente estaba relacionado con el THC. La incidencia de muertes era similar en todos los grupos de tratamientos y no hubo muertes relacionadas con el tratamiento, ya que todas fueron consideradas debido a la enfermedad subyacente. Por otro lado, la respuesta clínica al dolor con THC:CBD (aerosol bucal) no ha demostrado tolerancia en varios ensayos clínicos de mayor duración.

Respecto a la metodología del estudio, los autores definen las características del estudio y analizaron el cambio en la puntuación media del dolor (NRS), la variable es el dolor y contrasta la línea base de cada grupo de estudio con el dolor después del tratamiento. La puntuación obtenida en CASPe es elevada (10/11), aunque los autores asumen que pueden existir limitaciones e imprecisiones potenciales en los datos que recogen los pacientes diariamente, afirmando que en futuros estudios debe mejorarse el método de recogida de la información.

Por otra parte, el autor José Henry Osorio y cols.²⁴ realizan una revisión donde analizan la literatura disponible sobre los efectos terapéuticos del cannabis, donde afirman que disminuyen la reactividad al dolor, tanto en modelos animales de dolor agudo como de dolor crónico, dolor neuropático e inflamatorio e indica que cuando se administran dosis bajas de cannabinoides con dosis bajas de morfina, incrementa la potenciación del efecto antinociceptivo.

A pesar de las indicaciones terapéuticas que proporcionan los autores, que serán detalladas más adelante, el artículo carece de sistematicidad, por eso su puntuación CASPe es baja (6/10). Por un lado, los autores no indican los criterios de inclusión y exclusión que han seguido para realizar su búsqueda, y por tanto, no sabemos si analiza toda la literatura disponible hasta el momento. Tampoco indican la metodología que han llevado a cabo y, por tanto, no podemos conocer cómo han realizado la búsqueda ni aceptar que los estudios incluidos sean los indicados sobre este tratamiento. Para finalizar, el artículo fue publicado en el año 2009 y debido a los avances que se han producido en lo que respecta al uso terapéutico del cannabis, no podemos concluir que los resultados de este

estudio sean los más actualizados, ya que cita algunas posibles indicaciones terapéuticas que ya han sido aprobadas y comercializadas en la actualidad, como por ejemplo en la esclerosis múltiple.

En otro de los artículos publicado en la *International Association for the Study of Pain*, el autor Mark A. Ware y cols.²⁵ realizan una revisión sobre el cannabis medicinal y su perspectiva en el tratamiento del dolor, sobre las preocupaciones en seguridad, futuras investigaciones sobre el cannabis y sobre aquellos aspectos específicos relacionados con el clínico especializado en dolor.

En lo aludido anteriormente respecto al dolor, la base de pruebas se va acumulando, y existe un número creciente de ensayos clínicos publicados durante los últimos 10 años realizados con diferentes fármacos cannabinoides que han mostrado signos alentadores en varios trastornos del dolor. En Canadá se ha aprobado un medicamento cannabinoide como analgésico para el dolor neuropático asociado a la esclerosis múltiple y para el dolor del cáncer avanzado. Así, el cannabis inhalado ha demostrado también tener propiedades analgésicas, especialmente en dolores neuropáticos relacionados con el VIH/SIDA, traumatismos y esclerosis múltiple. No obstante, los ensayos suelen ser de tamaño reducido y de corta duración.

Sin embargo, como sucede en la mayoría de artículos en cuanto a la metodología, el artículo no incluye criterios de inclusión y exclusión y no especifica ni el diseño del estudio ni la estrategia de búsqueda y por ese motivo su puntuación CASPe es de 6/10; por tanto, no podemos saber qué artículos han utilizado, la calidad metodológica de los mismos y, por ende, no podemos decir que estos resultados concluyentes.

Otro de los artículos que intenta responder a nuestro objetivo principal, es el elaborado por M. Durán y D. Capellà,²⁶ donde hacen una revisión de la información clínica disponible sobre la eficacia del cannabis y cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático y para ello exponen una serie de casos donde el efecto del cannabis parece ser beneficioso. El artículo manifiesta el caso de diversas publicaciones que explican casos anecdóticos de pacientes con migraña, dolor del miembro fantasma, dolor oncológico y otros tipos de dolor neuropático, donde los pacientes refieren mejoría subjetiva del dolor y disminución de la necesidad de opioides debido al uso de cannabis, e incluso el caso de un paciente con dolor torácico recurrente de larga evolución de etiología psicogénica que mejoró con marihuana fumada. También algunos autores

como Ware et al. hallaron que un 10% de pacientes en una Unidad de Dolor de una clínica canadiense consumía cannabis como analgésico al momento de la entrevista.

Además de esto, en Oregón, Estados Unidos, existe una base de datos de pacientes que utilizan marihuana bajo prescripción médica. En 2005 la base de datos estaba formada por unos 9000 pacientes y el 75% de ellos la utiliza para tratar el dolor.

El caso específico del dolor neuropático y el uso de cannabinoides tiene su fundamento en el resultado de seis ensayos clínicos con un total de 194 pacientes, donde todos fueron ensayos clínicos cruzados excepto uno que fue paralelo, todos a doble ciego y aleatorizados y donde las variables principales fueron mejoría del dolor o disminución de la intensidad según una escala analógica visual, aunque solo en uno de ellos se utilizó el cuestionario McGill específico para el dolor neuropático. Finalmente, en pacientes que padecían dolor neuropático moderado o grave secundario a esclerosis múltiple, lesión medular, miembro fantasma, lesión del plexo braquial, ciática por cirugía espinal, neuralgia del trigémino y algias faciales entre otros tipos de dolor neuropático resistentes a los tratamientos analgésicos habituales, la mejoría del dolor se evaluó en cinco estudios y la intensidad en cuatro. Dentro de los efectos indeseables los más frecuentes fueron mareo, sedación y somnolencia.

Finalmente las autoras concluyen que a pesar de que las pruebas clínicas sugieren que los cannabinoides pueden ser eficaces en el tratamiento del dolor neuropático, se necesitan más estudios con mejor calidad metodológica que incluyan más pacientes, varios grupos de pacientes para compararlos e incorporar variables como la calidad de vida.

A pesar de todo lo citado anteriormente, el artículo no sigue una metodología con criterios de inclusión y de exclusión ni expone cómo han realizado la búsqueda ni que bases de datos han sido utilizadas. Por estos motivos su puntuación CASPe es de 6/10 y no podemos aceptar que los estudios incluidos en esta revisión sean concluyentes.

Otros autores como Citlalli Netzahualcoyotzi-Piedra y cols.²⁷ realizan una revisión donde nos hablan de los antecedentes y las propiedades físico-químicas de esta planta, del sistema endocannabinoide y de los efectos del consumo de la marihuana. En este apartado destacaremos el efecto analgésico, ya que las demás características serán

evaluadas en el objetivo específico sobre las indicaciones y la utilización terapéutica del cannabis.

En relación al dolor, los autores concluyen que a pesar de la cantidad de estudios que sugieren esta actividad analgésica, es primordial realizar investigaciones más profundas y realizar ensayos clínicos controlados, así como buscar nuevos fármacos desprovistos de efectos psicomiméticos.

A pesar de citar varias investigaciones y ensayos, los autores no indican qué criterios han seguido para incluir esos estudios en su trabajo ni para valorar la calidad metodológica de los mismo. Asimismo, tampoco incluyen criterios de inclusión y exclusión ni la estrategia de búsqueda que han llevado a cabo, con lo cual se ve mermada la calidad científica del estudio, motivo por el cual su puntuación CASPe es 6/10.

Rodolfo Rodríguez Carranza²⁸ en su revisión “*Los productos de Cannabis Sativa: situación actual y perspectivas en medicina*” realiza una revisión sobre varios aspectos relacionados con esta sustancia. Centrándonos en nuestro objetivo principal, el autor señala que el conocimiento popular le atribuye entre otras, propiedades analgésicas, aunque mencionan que los usos medicinales de la marihuana deben agruparse por el momento en dos categorías. La primera de ellas correspondería a aquellos usos que se sustentan en ensayos clínicos controlados que validan beneficios en espasticidad por lesión de la médula espinal o por esclerosis múltiple, dolor crónico, en especial de tipo neuropático, trastornos de movimiento como el síndrome de Gilles de la Tourette, distonía, discinesia inducida por levodopa, asma y glaucoma y, la segunda de ellas, que incluye información derivada de ensayos clínicos no controlados con limitaciones metodológicas, las cuales refieren su utilidad en el tratamiento de la epilepsia, hipo intratable, depresión, enfermedad bipolar, estados de ansiedad, dependencia al alcohol y opioides, enfermedad de Alzheimer, alergias y procesos inflamatorios, mostrando también propiedades neuroprotectoras.

En la primera categoría, los estudios controlados de la marihuana la muestran como un producto relativamente eficaz y seguro; no obstante, los autores de esas investigaciones apuntan que se requieren estudios de más larga duración y una población más homogénea para obtener información más determinante sobre su verdadero valor terapéutico.

A pesar de ser publicado hace tres años, alguna referencia bibliográfica utilizada por el autor es, a día de hoy, de hace 39 años. Dado el avance que se está consiguiendo en este campo en la actualidad, y que el autor no define ni el diseño del estudio ni la estrategia de búsqueda, no podemos afirmar que los resultados son válidos y que corroboren la efectividad del cannabis terapéutico para el tratamiento del dolor oncológico, por eso su puntuación CASPe es de 6/10.

Los autores L.M. Torres y cols.²⁹ realizan una revisión sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides. En ella hablan de las causas del inadecuado tratamiento del dolor, debido por un lado, a la falta de una buena enseñanza respecto al tratamiento del dolor y, por otro lado, a la demora excesiva de la prescripción de opioides, especialmente los opioides potentes.

Respecto al potencial terapéutico de los cannabinoides, señalan la importancia de desarrollar moléculas más selectivas y con mayor potencia farmacológica que sirvan para el tratamiento de distintos cuadros dolorosos, especialmente en el dolor crónico. También habla de la utilización de los cannabinoides en pacientes con cáncer o sida, aunque en este caso se refiere a su efecto antiemético y su capacidad de incrementar el apetito.

Actualmente está permitido en algunos países la prescripción de THC (Marinol®) y/o del cannabinoide sintético nabilona (Cesamet®) para estimular el apetito e inhibir las náuseas y vómitos en pacientes de sida o cáncer tratados crónicamente.

Dentro de los usos clínicos potenciales, cuyo estudio está actualmente en fase III de ensayos clínicos, los autores destacan el tratamiento del dolor oncológico y neuropático (el Sativex, un medicamento que contiene THC y CBD ya se ha registrado en Canadá y Reino Unido para tratar el dolor neuropático asociado a la esclerosis múltiple), trastornos del movimiento (espasmos y temblores) asociados a enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple, y la recuperación de los traumatismos craneoencefálicos. También se sabe que los cannabinoides inhiben el crecimiento de determinadas células cancerosas y podría hacer de ellos agentes antitumorales.

Los autores también hablan de los efectos secundarios, donde destacan sus efectos psicoactivos, sobre todo de tipo afectivo, somático, sensorial y cognitivo.

Finalmente se concluye con la necesidad de realizar investigaciones y ensayos clínicos más exhaustivos y cita algunas ventajas que presentan los cannabinoides sobre los opioides, por ejemplo sus efectos dosis-dependiente, es decir, a mayor dosificación mayor efecto analgésico, su posibilidad de ser administrados por la mayoría de las vías, incluidas la inhalatoria, y su seguridad para el tratamiento del dolor moderado-intenso. Además, su balance beneficio-riesgo parece atractivo y con las nuevas tecnologías, como la evolución de dispositivos de infusión continua se obtiene una mejora analgésica y menos efectos secundarios sobre todo en pacientes domiciliarios.

A pesar de dejar claramente definidas las palabras clave del estudio, los autores no indican criterios de inclusión ni de exclusión. Tampoco muestran la estrategia de búsqueda llevada a cabo, y por eso su puntuación CASPe es baja (6,5/10), ya que no sabemos si analiza toda la literatura disponible sobre este asunto.

La autora M. Durán, citada también anteriormente, en su revisión: “*uso terapéutico de los cannabinoides*”³⁰ nos habla sobre la eficacia analgésica terapéutica de los cannabinoides, entre otros, en el dolor oncológico, neuropático, postoperatorio y en artritis reumatoide.

Apoyándonos en el objetivo principal de este estudio, nos centraremos en este punto en el dolor oncológico. La autora menciona la eficacia analgésica de los cannabinoides en pacientes oncológicos según el resultado de cinco ensayos clínicos en un total de 235 pacientes, aunque al analizar dichos ensayos, la muestra detallada es inferior a la totalidad de pacientes que participaron en el estudio.

Por otro lado, en 177 pacientes con dolor oncológico severo resistente a tratamiento con opioides, el Sativex® administrado vía sublingual junto con el tratamiento habitual mostró mayor eficacia que el THC administrado por la misma vía y a placebo. Un 40% de pacientes tratados con Sativex experimentaron una mejoría del dolor de un 30% según una escala analógica visual.

Dado que la autora no especifica criterios de inclusión y de exclusión, no indica cómo ha realizado la búsqueda bibliográfica ni tampoco evalúa la calidad metodológica de los estudios incluidos su puntuación CASPe es de 6/10, ya que no podemos concluir que dichos resultados sean determinantes.

Por otro lado, Ana Isabel Fraguas y cols.³¹ realizan una revisión sobre los cannabinoides, haciendo una breve descripción sobre esta planta y sobre el sistema cannabonoide endógeno.

Respecto al potencial terapéutico de los cannabinoides, los autores destacan su potencial terapéutico en esclerosis múltiple, asma, depresión y ansiedad, dolor, vómitos, cáncer o como estimulantes del apetito y apuntan que en ciertas enfermedades como diabetes, glaucoma, Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos presenta más controversia.

En relación a este objetivo, los autores hablan de la eficacia de estos compuestos por su actividad analgésica frente al dolor crónico, neuropático y antiinflamatorio, así como en el dolor por cáncer, y entre sus efectos adversos prevalecen sus efectos psicoactivos debido a la acción del THC, que inicialmente produce sensación de relajación, alegría y locuacidad y, a largo plazo, psicosis, comportamientos depresivos y problemas de memoria. Respecto al síndrome de abstinencia apuntan no ser tan severo como ocurre con otras drogas de abuso y se caracteriza por irritabilidad, alteraciones en la frecuencia cardíaca, hypersudoración, insomnio y diarrea.

Por último, es importante destacar también respecto a sus formas de administración que el principal inconveniente es la variabilidad en la proporción de los diferentes cannabinoides, ya que depende de muchos factores como las condiciones de cultivo, la preparación y almacenamiento, que hacen complicada su estandarización, aunque ya existen medicamentos aprobados en diversos países como Estados Unidos, Alemania, Argentina, Austria, Canadá, España, Finlandia, Israel, Portugal y Nueva Zelanda, como son el Marinol®, Cesamet® y Sativex® (que en Canadá además de estar indicado para la espasticidad asociada a esclerosis múltiple, lo está también para el dolor neuropático asociado a esta misma enfermedad y para el dolor oncológico). El Rimonabant fue aprobado para el tratamiento de la obesidad pero fue retirado debido a sus efectos secundarios de carácter psiquiátrico.

A pesar de que la bibliografía que presenta este artículo es extensa y las fuentes utilizadas son en su mayoría bastante recientes, es evidente una falta de rigor metodológico ya que los autores no aclaran la estrategia de búsqueda llevada a cabo ni los descriptores utilizados, las bases de datos consultadas y los criterios de inclusión y de exclusión, y por tanto, no sabemos si utiliza toda la literatura disponible en ese momento, su puntuación CASPe es de 6/10.

El autor Franjo Grotenhermen y cols.³² también nos hablan del potencial del cannabis y cannabinoides en el tratamiento del dolor oncológico.

Destacan el uso de estos compuestos en espasticidad asociada a esclerosis múltiple, náuseas y vómitos asociados a quimioterapia, anorexia-caquexia asociado con VIH, tics en el síndrome de Tourette y el dolor crónico.

Basándonos en el objetivo principal de este trabajo, los autores citan que los cannabinoides son eficaces contra el dolor neuropático y dolor en esclerosis múltiple, pero que tienen un efecto muy bajo o nulo en pacientes que presentan dolor agudo. También indican que pequeños estudios controlados sugieren que pueden ser eficaces también contra dolor crónico de otras causas, como en fibromialgia, dolor por artritis reumatoide y dolor oncológico.

La puntuación CASPe de este trabajo es un 7 ya que en cuanto a la metodología, el trabajo define los criterios de inclusión y de exclusión, indican cuál ha sido la estrategia búsqueda y las bases de datos usadas, en este caso PubMed. También analizan revisiones de referencia estándar y la base de datos de estudio de la *Asociación Internacional de Medicamentos Cannabinoides* (IACM) y respecto al uso terapéutico, solo se incluyeron los datos de ensayos controlados aleatorizados, aunque es cierto que la muestra de los ensayos es pequeña en muchos ensayos (oscilan entre 1 y 40 sujetos).

Para finalizar, este último artículo es un boletín de información terapéutica titulado: “*uso terapéutico de los cannabinoides: estudios seguivex y seguivex-emesis*”.³³ Estos dos estudios son promovidos por la administración de Cataluña. El artículo describe las características del Sativex, el único extracto de cannabis estandarizado cuya comercialización de aprobó en el año 2005 en Canadá para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con esclerosis múltiple.

En el primer estudio se incluyeron 174 pacientes con esclerosis múltiple, dolor neuropático, síndrome caquexia-anorexia en pacientes oncológicos. Los pacientes con esclerosis múltiple percibieron una mejoría de su dolor y/o de su espasticidad y manifestaron mejoría subjetiva en el apetito, calidad de sueño y calidad de vida. Asimismo, los pacientes con dolor neuropático también manifestaron mejoría a en su sintomatología. La proporción de pacientes con dolor intenso o intolerable pasó del 84% al 72% en la última visita. Respecto al apetito, los pacientes también notaron mejoría.

El segundo estudio, Estudio Seguivex-emesis es un estudio observacional y por tanto no permite llegar a conclusiones definitivas sobre eficacia de este medicamento. A pesar de que la muestra es pequeña, 33 pacientes, los resultados sugieren mejoras en algunos de los síntomas subjetivos como las náuseas y los vómitos.

Los autores analizan las características epidemiológicas de los pacientes y su toxicidad, aunque su eficacia no la evalúan porque necesitarían un estudio con grupo experimental y control. Su puntuación CASPe es elevada; además, también detallan el estudio, es un diseño observacional y citan los criterios de inclusión y exclusión, aunque cuando cita que los incluye un médico no explican cómo los incluye, lo cual constituye un sesgo considerable del estudio de entrada.

Una vez analizado el objetivo principal, podemos sacar como conclusiones generales que la mayoría de las revisiones sistemáticas no poseen buena calidad metodológica, no indicando criterios de inclusión y de exclusión y la mayoría no indica la estrategia de búsqueda, y más que revisiones sistemáticas son revisiones bibliográficas. Por lo tanto, a pesar de que los estudios sugieren posibles mejoras, es importante realizar estudios que contengan un mayor número de pacientes y evalúen el efecto de los cannabinoides a largo plazo.

Objetivos secundarios

Respecto a los objetivos secundarios, analizaremos en primer lugar si el tratamiento con cannabis disminuye la intensidad y/o frecuencia del dolor.

Según la búsqueda realizada, numerosos artículos nos hablan sobre el potencial terapéutico de estas sustancias y sus beneficios para el tratamiento del dolor. En cuanto a la intensidad, Laura M. Borgelt y cols.²² afirman que los estudios realizados con Sativex® demostraron una reducción estadísticamente significativa de la intensidad del dolor en dolor neuropático y dolor crónico en comparación con placebo, y aunque es cierto que en este caso específico no aclara cómo lo han medido, sobrentendemos que lo han realizado con el uso de escalas del dolor.

Otros autores como Jeremy R. Johnson y cols.²³ nos hablan de la disminución de la intensidad del dolor, evaluada ésta mediante la Numerical Rating Scale (NRS), mostrándose una reducción del dolor de al menos un 30% desde el inicio hasta el final de estudio.

Marta Durán y cols.²⁶ en su estudio citan una serie de casos donde tres pacientes con lesiones medulares por accidentes de tráfico y dolor neuropático resistente a múltiples tratamientos farmacológicos e intervencionistas se produjo una disminución de la intensidad del dolor en torno a un 40 - 50% en una escala analógica visual, y el efecto se mantuvo entre dos y nueve meses. También indica, en el caso específico del dolor neuropático, que en seis ensayos realizados a doble ciego y aleatorizados donde las principales variables estudiadas fueron la mejoría del dolor o la disminución de la intensidad, según una escala analógica visual, se evaluó la disminución de la intensidad en cuatro de ellos.

La mayoría de autores que tratan el tema sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides sugieren la efectividad de los mismos ya que produce una mejoría en el tratamiento del dolor, pero no nos hablan de cómo ha sido evaluada dicha mejoría.

En relación a los artículos revisados en este trabajo, no hemos encontrado ningún artículo o ensayo clínico que al evaluar la mejoría del dolor con estas sustancias nos hable de una disminución de la frecuencia del dolor, aunque es conveniente aclarar que el estudio realizado por Marta Durán y cols.²⁶ incluye en su revisión los seis ensayos clínicos citados anteriormente, y una de las variables estudiadas apuntan que fue la “mejoría del dolor”, pero no sabemos cómo evaluaron esta mejoría, ya que podrían haberlo evaluado mediante la disminución de la frecuencia del dolor, mediante la sensación subjetiva del paciente o comprobando si existía una disminución en el uso de analgésicos (que no fueran derivados del cannabis) por parte del paciente.

Conforme al tercer objetivo secundario de este trabajo, la mejoría de la calidad de vida de pacientes oncológicos, existen ciertas controversias.

Jeremy R. Johnson y cols.²³ en el ensayo realizado donde comparan la eficacia, seguridad y tolerabilidad del extracto de THC:CBD, el extracto de THC y placebo, utilizan el cuestionario de calidad de vida QLQ-C30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), que mostró un empeoramiento de las náuseas y vómitos con THC:CBD en comparación con el placebo mientras que el THC no tenía diferencia. En cambio, si se observó una mejoría en cuanto al dolor y al estreñimiento.

También en la revisión realizada por la *International Association for the Study of Pain*²⁵ comentan la posibilidad de que a algunos pacientes el uso de cannabis afecte a su capacidad para mejorar su calidad de vida en general. Por eso las respuestas se deben basar en conocimientos adecuados y en la evaluación del paciente.

Sin embargo, Yanju Bao y cols.²¹ analizan un estudio donde la medicina alternativa y complementaria mostró que podía dar fuerza a los pacientes para pasar por estas terapias convencionales, aliviar sus síntomas, aumentar la capacidad del cuerpo para luchar contra la enfermedad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes, aunque no especifica cómo han evaluado la calidad de vida.

Natalya M. Kogan y Raphael Mechoulam³⁴ en su trabajo comentan que la evidencia sugiere que los cannabinoides pueden resultar útiles en el tratamiento del dolor y además cita estudios que argumentan que la administración oral de THC demostró un efecto analgésico suave. No obstante, apuntan que existen otras investigaciones que no tuvieron los mismos resultados, como por ejemplo un ensayo clínico con THC que no tenía ningún efecto significativo en el dolor continuo, la ansiedad y la calidad de vida, entre otros.

El estudio descriptivo³³ promovido por la Administración de Cataluña que estaba formado por dos estudios, en el estudio cuyo objetivo principal era describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que recibían el extracto estandarizado de cannabis en las indicaciones de dolor neuropático en esclerosis múltiple, de espasticidad en esclerosis múltiple, dolor neuropático crónico de diversa etiología y en el síndrome de caquexia-anorexia en pacientes oncológicos o con sida, los pacientes también manifestaron alguna mejoría subjetiva en el hambre, la calidad del sueño y la calidad de vida.

Sin embargo, en este mismo estudio en el caso de dolor neuropático a pesar de manifestar alguna mejoría en el estado de ánimo y en su sintomatología, se observa en este grupo de pacientes un empeoramiento del hambre y de la calidad de vida.

Por otro lado, en concordancia con otro de los objetivos, la descripción de las indicaciones y utilidades terapéuticas, es interesante destacar que numerosos autores hablan sobre ello realizando diferentes clasificaciones sobre los mismos. Debido a la baja calidad metodológica de la mayoría de las revisiones encontradas, para responder a

este apartado hemos incluido aquellos artículos cuya puntuación CASPe es igual o superior a 7.

Algunos autores comentan los beneficios de estas sustancias como analgésico,²³ también para el dolor producido por cáncer,^{21,22} espasticidad y/o dolor en esclerosis múltiple,^{22,23,32,33} como antiemético para tratar náuseas y vómitos producidos por efectos de la quimioterapia,^{23,32,33} como estimulante del apetito,²³ también para tratar el síndrome de anorexia-caquexia en pacientes con sida^{32,33} o con cáncer,³³ para el dolor neuropático de diversas etiologías y para el dolor crónico,^{22,32,33} y para tratar los tics en el síndrome de Tourette.³²

Laura M. Borgelt y cols.²² sugieren posibles beneficios en el dolor postoperatorio y dolor relacionado con fibromialgia y artritis reumatoide.

Jeremy R. Johnson y cols.²³ apuntan también las propiedades anticonvulsivas, ansiolíticas, neuroprotectoras, antioxidantes y antipsicóticas del cannabidiol.

Finalmente, T. Wang y cols.³⁵ realizan una revisión sistemática donde analizan los efectos adversos de los cannabinoides terapéuticos, analizando ensayos clínicos realizados y registrándolos en una tabla. El efecto del cannabis terapéutico fue analizado en esclerosis múltiple, artritis reumatoide, dolor neuropático, avulsión del plexo braquial, glaucoma, náuseas inducidas por quimioterapia, síndrome de caquexia-anorexia relacionado con cáncer y dolor por cáncer.

El papel de los diferentes cannabinoides para el tratamiento de las afecciones de dolor, aparece recogido en la siguiente tabla (tabla V).

Tabla V. Formas diferentes de cannabinoides para el tratamiento de las afecciones del dolor. Imagen tomada de: Ware MA, Desroches J. Cannabis medicinal y dolor. Pain Clin Updat. 2014;22(3):1-7.

Cannabinoide	Formas	Indicaciones	Comentarios
Cannabis	Fumado o inhalado mediante vaporización	Sin aprobación formal; ampliamente utilizado para afecciones de dolor.	Autorizado por médicos allí donde la marihuana médica es legal.
Dronabinol (Marinol®)	Cápsula oral de 2,5, 5 o 10 mg	Náuseas y vómitos graves asociados a la quimioterapia para el cáncer; anorexia relacionada con el sida y asociada a la pérdida de peso.	También utilizado para el tratamiento de afecciones de dolor crónico.
Nabilone (Cesamet®)	Cápsula oral de 0,25, 0,5 y 1 mg	Náuseas y vómitos graves asociados a la quimioterapia para el cáncer.	También utilizado para el tratamiento de afecciones por dolor crónico.
Nabiximols: Tetrahidrocannabinol (THC)/Cannabidiol (CBD) y otros cannabinoides, terpenoides y flavonoides (Sativex®)	Pulverizador oromucosal con 2,7 mg de THC + 2,5 mg de CBD por 100 µL	Tratamiento complementario para el alivio sintomático de la espasticidad en pacientes adultos con esclerosis múltiple que no han respondido de forma adecuada a otros tratamientos.	También comercializado (con condiciones) como tratamiento complementario para el alivio sintomático del dolor neuropático en adultos con EM y como analgésico complementario en pacientes adultos con cáncer avanzado.

Citamos en este apartado el estudio de Paul Howard y cols.³⁶ a pesar de que la puntuación CASPe de su revisión es de 6/10 porque presenta una baja calidad metodológica ya que no señala criterios de inclusión y de exclusión y no muestra las palabras clave ni los descriptores utilizados, pero sí apunta algunas contraindicaciones. Estaría contraindicado si existe una historia familiar o personal de psicosis, cardiopatías, insuficiencia renal o hepática o epilepsia, ya que estas sustancias pueden aumentar o disminuir el umbral convulsivo. Asimismo advierte de su utilidad en cuidados paliativos

y en lo referente al dolor, cita que estas sustancias han sido utilizadas fuera de las indicaciones autorizadas.

Finalmente, estudiaremos el último objetivo para detallar las diferencias culturales, sociales y demográficas de los pacientes que utilizan el cannabis para el control del dolor.

Es trascendental aclarar que de los 18 artículos analizados, sólo 4 de ellos analizan o exponen en su trabajo con claridad algunos aspectos demográficos como el sexo y la edad y solo en uno de esos 3 artículos se contempla el origen étnico.

En la investigación realizada por Jeremy R. Johnson²³, dentro de las personas tratadas con THC:CBD, THC y placebo hubo en los tres casos más hombres que mujeres. Dentro de los sujetos que tomaron TCH:CBD encontramos 33 hombres y 27 mujeres, en el grupo de THC 30 frente a 28 mujeres y en el grupo placebo 32 hombres frente a 27. Respecto a la edad de los participantes, la edad media del total de los sujetos que participaban en el estudio es de 60.2, con una desviación típica de 12.3, lo que nos indica la dispersión y variabilidad existente entre los sujetos y la poca precisión existente. Por último, también analizan en este estudio el origen étnico, siendo en un 98% sujetos de raza caucásica frente a un 2% de sujetos que no especifica.

En el estudio Vincent Maida y cols.²⁰ incluyen en su estudio un muestra total de 112 pacientes, de los cuales 47 eran pacientes tratados con nabilona, siendo evaluados un 51% (24 pacientes) para el dolor, un 26% (12 pacientes) para el alivio de las náuseas y un 23% (11 pacientes) para la anorexia.

Del total de la muestra que participó en el grupo experimental, hubo un total de 29 hombres frente a 18 mujeres, y la edad media de los participantes del grupo experimental era de 67 años. También hacen referencia en el trabajo a la raza étnica de los participantes del grupo experimental, siendo 45 sujetos de origen caucásico frente a 2 sujetos que no especifica.

Por otro lado, Manel Rabanal y Neus Rams³³ en el primer estudio describen las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que recibían el extracto estandarizado de cannabis en las indicaciones de dolor neuropático y espasticidad en esclerosis múltiple, dolor neuropático crónico de diversa etiología y en el síndrome de caquexia-anorexia en pacientes oncológicos o con sida. Centrándonos en el objetivo de

nuestro trabajo, hemos analizado únicamente los datos demográficos de aquellos pacientes que recibieron extracto de cannabis por dolor neuropático de diversa etiología, aunque no especifica exactamente la causa de ese dolor.

La muestra total del estudio la componían un total de 47 pacientes, de los cuales 25 eran hombres. La edad media de los participantes fue de 52 años, aunque la edad mínima y máxima oscilaba entre 25 y 75 años, lo cual demuestra la dispersión de la población evaluada. De la muestra total, un 41,3% había consumido previamente cannabis (aunque no especifica si su uso fue recreativo o medicinal), un 36,2% eran fumadores y un 20,9% consumían alcohol (una unidad de bebida estándar según la OMS al día o más).

Por último, T. Wang y cols.³⁵ en la revisión sistemática que realizan donde detallan los efectos adversos producidos por el cannabis terapéutico, analizan dos ensayos controlados cruzados aleatorizados referidos al dolor por cáncer y el uso de cannabis terapéutico. En uno de ellos el tamaño de la muestra es de 10 sujetos, donde el 20% de los participantes eran hombres y la edad media de los participantes era de 51 años. Por otro lado, en el segundo estudio el tamaño de la muestra era superior, formada por un total de 36 sujetos, de los cuales un 28% pertenece al sexo masculino, y donde la edad media era también de 51 años.

Por tanto, según los datos que hemos podido recoger, en los estudios realizados por Manel Rabanal y Neus Rams,³³ Jeremy R. Johnson y cols.²³ y Vincent Maida y cols.²⁰ encontramos que dentro de los sujetos que participaban en el estudio había mayor proporción de hombres que de mujeres. En cambio, en el estudio que analizaba los efectos adversos³⁵ existía una cantidad mayor de mujeres que de hombres. En cuanto a la edad media de los participantes de los tres estudios, ésta se encuentra entre 51 y 67 años, aunque es necesario apuntar que las desviaciones típicas de algunos estudios son elevadas, lo cual indica falta de precisión en este aspecto. El resto de factores no pueden ser comparados ya que los estudios evalúan variables diferentes, como el consumo de alcohol, tabaco, la raza étnica o si el primer contacto con el paciente fue en casa o en el hospital.

Es necesario para terminar de analizar este objetivo, subrayar la falta de estudios con una adecuada y elevada calidad metodológica, ya que los datos obtenidos y citados anteriormente no son representativos y no pueden obtenerse conclusiones firmes puesto que sólo 4 de los 18 artículos encontrados analizan y estudian diversas variables.

VI. DISCUSIÓN

Tras los estudios hallados en la revisión de la literatura, aunque muchos autores afirman la eficacia del uso terapéutico del cannabis en el tratamiento del dolor,^{19,20,21,22,23} no podemos ratificar que el uso terapéutico del cannabis sea eficaz para el control del dolor de pacientes oncológicos, puesto que la mayoría de los trabajos encontrados presentan una baja calidad metodológica,^{19,24,25,26,27,28} ya que no explican cómo realizan la lectura crítica de los mismo, cuáles son los criterios de inclusión y de exclusión utilizados, la estrategia de búsqueda utilizada, las palabras clave y descriptores empleados así como algunos tampoco determinan cómo comprueban esa eficacia y puede que sea por medidas indirectas, como la disminución del consumo de analgésicos, pero no especifican que utilicen ninguna escala que confirme la objetividad de estas afirmaciones, y, por tanto, más que revisiones sistemáticas podemos clasificarlas como revisiones bibliográficas no exentas de parcialidad. Los ensayos clínicos o revisiones que analizaban ensayos clínicos ponen de manifiesto diversas limitaciones metodológicas, puesto que presentan en general un tamaño muestral pequeño^{23,33,35} o los ensayos duraban muy poco tiempo.

Además, en algunos estudios hablan de dolor crónico y/o neuropático pero no especifican que el dolor haya sido evaluado en pacientes oncológicos^{26,28} y en otros,²⁴ la eficacia ha sido evaluada en modelos animales, donde tras la disminución de dosis más bajas de morfina junto a la administración más baja de cannabinoides provoca la potenciación del efecto antinociceptivo, motivos por los cuales, a pesar de que los resultados son alentadores, no podemos afirmar con certeza la eficacia de estas sustancias en el dolor de pacientes oncológicos.

Tampoco podemos afirmar que el cannabis terapéutico disminuya la intensidad y/o la frecuencia del dolor en pacientes oncológicos ya que algunos estudios afirman una reducción estadística de la intensidad en el dolor neuropático y dolor crónico en comparación con placebo,²² otros ponen de manifiesto una reducción del dolor evaluado mediante la Numerical Rating Scale (NRS)²³ pero otros autores afirman que existe una disminución de la intensidad del dolor, sin explicar cómo ha sido evaluada.²⁶

Por tanto, no podemos determinar que la intensidad del dolor disminuya tras el tratamiento con cannabis porque han sido pocos los artículos que hemos encontrado que analicen la intensidad,^{22,23,26} y además dos de estos artículos no presentan rigor

metodológico ya que no especifican la estrategia de búsqueda llevada a cabo, las bases de datos consultadas, los criterios de inclusión y exclusión y los descriptores utilizados,^{22,26} y en el tercer artículo los autores admiten que pueden existir limitaciones e imprecisiones en los datos recogidos por los pacientes.²³

Por otro lado, no hemos encontrado ningún artículo que analice la frecuencia del dolor, y si lo hacen, no aparece de manera explícita. Por tanto, no podemos obtener datos concluyentes sobre la disminución de la frecuencia ni de la intensidad del dolor.

En lo que a calidad de vida se refiere, hemos encontrado también pocos artículos que la tengan en cuenta^{21,23,26,33,34} y existen discrepancias en este aspecto. Algunos autores si citan cierta mejoría en la calidad de vida,^{21,25} otros apuntan que el uso de cannabinoides puede afectar a la capacidad de mejorar su vida en general y otros alegan simplemente que el uso de estas sustancias no la mejora o no tiene efecto sobre la misma.^{33,34,37} Además, los trabajos que citan que existe mejoría o que no encuentran ningún efecto sobre la misma presentan bastantes limitaciones metodológicas,^{25,34} y aquellos en los que la puntuación CASPe es más elevada no existe consenso entre los mismos.^{21,23,33}

A pesar de que los autores traten si existe mejoría o no de la calidad de vida, la mayor parte de los estudios no indican qué cuestionarios han sido utilizados^{21,25,33,34} y solamente un artículo utiliza el cuestionario de calidad de vida QLQ-C30.²³

Por otro lado, muchos autores son los que hablan respecto a las indicaciones y utilización terapéutica del cannabinoides. Entre los usos terapéuticos encontramos efecto antiemético,^{20,27,31,39,17,40,41,42} trastornos metabólicos y del apetito,^{17,27,31,39,40,41,42,43} trastornos del estado de ánimo y sueño,^{27,39} efecto analgésico,^{2,17,18,27,31,39,40,41,42,43,44,45} efecto neuroprotector,^{14,27,46} enfermedades autoinmune y asma,^{17,31} enfermedades neurológicas,^{31,40} ansiedad¹⁷ y depresión,^{31,39} efecto antitumoral,³⁹ antidiarreico,³⁹ esclerosis múltiple,^{17,44} trastornos inflamatorios,^{17,46} trastornos convulsivos,¹⁷ glaucoma^{17,40,41,42,47} y migraña.^{17,40}

Sin embargo, la mayoría de los artículos presentan limitaciones metodológicas puesto que no presentan sistematicidad alguna, no indican las estrategia de búsqueda, criterios de inclusión y de exclusión, palabras claves y descriptores utilizados.^{27,30,31,39}

Por último, no se ha podido indicar ni sacar conclusiones firmes sobre las diferencias culturales, sociales y demográficas de los pacientes oncológicos que utilizan el cannabis

para el control del dolor ya que sólo 4 artículos encontrados en la revisión de la literatura analizan estos factores.^{20,23,33,35} Además, la muestra de los ensayos no es muy amplia y la desviación típica respecto al rango de edad es elevada, y en uno de los estudios hallados³⁵ el tiempo del ensayo clínico duraba solo tres días, con un único día de exposición a la sustancia, con lo cual no podemos obtener conclusiones firmes sobre este aspecto.

Es preciso nombrar en este apartado la macroencuesta *Pain In Europe*²⁹ realizada entre junio de 2002 y octubre de 2003 en los 15 países más desarrollados de la Unión Europea e Israel que abarcó un total de 46000 personas, donde la finalidad era establecer la prevalencia del dolor crónico no oncológico y su incidencia en diferentes aspectos de la vida de los pacientes, y donde se ponen de manifiesto algunos datos inquietantes. Según los resultados obtenidos en esta macroencuesta, el tratamiento inadecuado del dolor arruina la calidad de vida de los pacientes afectados ya que afecta a diferentes esferas de sus vidas, y es en España donde se registra la máxima incidencia de depresión asociada, 1 de cada 6 pacientes reconoce haber deseado morir por la intensidad del dolor, el menor uso de opioides potentes se registra en Italia y España y, en este último país, es el lugar donde más tiempo se tarda en percibir un alivio adecuado del dolor (unos dos años). Ante estos datos alarmantes, es preciso evaluar y estudiar dónde estamos fallando para localizar el problema y así poder afrontarlo, así como evaluar en futuras investigaciones, además de la intensidad, la frecuencia del dolor ya que si estamos valorando si mejora el dolor de los pacientes, es una variable importante a tener en cuenta.

Por otro lado, es indudable que se necesitan mejoras metodológicas en los ensayos clínicos realizados, que incluyan tamaños muestrales mayores, las mejoras o empeoramientos de los síntomas sean evaluados mediante escalas estandarizadas y sobre todo, en el caso de pacientes que presentan una enfermedad terminal, es necesario incluir en esos estudios todas las esferas que pueden influir en el control del dolor, especialmente se debe evaluar la calidad de vida ya que conseguir el bienestar del paciente y mejorar la calidad de vida en ellos y sus familiares son dos de los objetivos más importantes en este ámbito y, por tanto, no se pueden pasar por alto.

Para finalizar, es importante diferenciar y explicar el tipo de dolor analizado y su etiología, ya que algunos artículos encontrados^{26,33} hablan de mejoría en el dolor

neuropático o dolor crónico, pero no especifican que se trate de dolor oncológico explícitamente, o no explican cómo han evaluado esa mejoría y finalmente parece importante evaluar la seguridad de estas sustancias, así como sus contraindicaciones, ya que como profesionales de la salud nuestro trabajo debe ir abrazado al método científico y deben abrirse nuevas vías de investigación sobre estas sustancias para poder afrontar estos nuevos retos.

VII. CONCLUSIONES

1. Según los resultados obtenidos no podemos concluir que el cannabis sea eficaz para tratar el dolor oncológico ya que los estudios hallados presentan importantes limitaciones metodológicas.
2. No podemos obtener conclusiones firmes sobre la disminución de la intensidad del dolor tras el uso de estos compuestos ya que existen pocos estudios que valoren la intensidad del dolor y la evalúen objetivamente mediante el uso de escalas.
3. No podemos concluir que el tratamiento con cannabis terapéutico disminuya la frecuencia del dolor oncológico puesto que no se ha encontrado ningún artículo que evalúe este parámetro.
4. Según la literatura revisada, existen discrepancias entre los diversos autores acerca de si el uso de estas sustancias mejora o no la calidad de vida de estos pacientes, motivo por el cual no podemos obtener conclusiones determinantes.
5. Respecto a la indicación y utilización terapéutica del cannabis, los resultados no son concluyentes ya que, en primer lugar, hay pocos estudios al respecto con buena calidad metodológica y, además, se obtiene una gran variabilidad de resultados. No obstante, algunos autores mencionan respecto al uso de estas sustancias en pacientes oncológicos su utilidad como antiemético, como estimulante del apetito y también parece influir en el positivamente en el manejo del dolor.
6. Basándonos en los resultados conseguidos, no ha sido posible señalar diferencias sociales, demográficas y culturales de los pacientes que utilizan el cannabis para el control del dolor por la escasa calidad metodológica de los estudios.

VIII. APLICABILIDAD PRÁCTICA Y LÍNEAS FUTURAS

Aunque no disponemos de evidencia científica lo suficientemente contrastada y válida para afirmar que el uso de cannabis terapéutico es beneficioso para el control del dolor de pacientes oncológicos, algunos estudios parecen mostrar ciertas mejorías en el manejo del dolor.

Para ello, es necesario indagar en la literatura científica publicada y realizar ensayos controlados que incluyan un mayor número de pacientes y poblaciones homogéneas, que sean realizados en un espacio de tiempo más prolongado, incluyan un mayor número de parámetros como la calidad de vida evaluada mediante escalas estandarizadas y analicen en profundidad los efectos adversos derivados de su uso, así como explorar nuevas vías de administración para evitar el consumo de cannabis inhalado, evitando así posibles efectos nocivos del consumo de tabaco.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Cereceda L. Dolor por cáncer. Rev Med Clin Condes. 2006;17(2):54-9.
2. Díez MCS. Reseña de «Uso terapéutico del Cannabis y los Cannabinoides» de Geoffrey W. Guy, Brian A. Whittle y Philip J. Robson. Salud Drog. 2006;6(1):113-4.
3. Ramos Atance JA, Fernández Ruiz J, Guzmán Pastor M. Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides. Madrid: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides; 2009.
4. Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. Ther Clin Risk Manag. febrero de 2008;4(1):245-59.
5. Gutiérrez Giraldo G, Cadena Afanador AP. Breve reseña histórica sobre el estudio del dolor. MedUNAB. 2001;4(10) 2001:1-5.
6. Krivoy S, Tabasca M, Adelaide W, Díaz M. El dolor en la historia. Colecc Razetti. 2010;10:163-224.
7. Fernández-Torres B, Márquez C, de las Mulas M. Dolor y enfermedad: evolución histórica I. De la Prehistoria a la Ilustración. Rev Soc Esp Dol. 1999; 6: 281-291.
8. Mesas Idáñez Á. Dolor agudo y crónico. Clasificación del dolor. Historia clínica en las Unidades de Dolor [Internet]. Barcelona: Hospital Universitario Vall d'Hebrón; 2012[citado 5 de mayo de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.scartd.org/CursDolor/DolorAgutICronic.pdf>
9. Forniés AL, de Diego FIG, Sierra MC, de Landázuri JGO. Dolor [citado 5 de mayo de 2015]. En: Tratado de geriatría para residentes [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG); 2006. p. 721-31 Recuperado a partir de: http://www.segg.es/tratadogeriatría/PDF/S35-05%2071_III.pdf
10. Khosravi Shahi P, Castillo Rueda A del, Pérez Manga G. Manejo del dolor oncológico. Anales de medicina interna. 2007 [citado 5 de mayo de 2015]; 24(11): 554-7. Recuperado a partir de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992007001100010&script=sci_pdf&tlng=es
11. Monroy C. Escalera Analgésica de la OMS ¿es aun válida?: resumen del Journal Club [Internet]. México: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Departamento de Medicina del Dolor y Paliativa [citado 6 de mayo de 2015] ; 2014. Recuperado a partir de: <http://www.dolorypaliativos.org/jc32.asp>
12. Torres LM, Calderón E, Pernia A, Martínez-Vázquez J, Micó JA. De la escalera al ascensor. Rev Soc Esp Dolor. 2002;9(5):289-90.

13. Sánchez JCJ, Tubío JCC. Propuesta de evaluación e intervención en jóvenes deportistas individuales. *Rev Iberoam Psicol Ejerc El Deporte*. 2006;1(1):127-34.
14. Tacoronte Morales JE, Nuñez Figueredo Y, Montalbán M, Martínez García L, Cabrera Suárez H, Mesa Díaz JA, et al. Canabinoides: análogos y perspectivas terapéuticas II. *Rev Cuba Farm*. diciembre de 2008;42(3):0-0.
15. Mayorga Niño F, Torres Vidales G. Los endocannabinoides como futura herramienta para el tratamiento del cáncer. 2014;26(3):158-74.
16. Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*. 2006;1(1):10-4.
17. Guy GW, Robson PJ, Whittle BA. Uso terapéutico del cannabis y los cannabinoides. 1ª. ed. Barcelona: Pharma Editores; 2006. Cap. 9-10, Estudios clínicos de medicamentos basados en el cannabis; p. 221-59.
18. Callado LF, de Salud Mental R. Cuestiones de interés en torno a los usos terapéuticos del cannabis. *Cannabis Usos Segur Juríd Políticas* [Internet]. 2012 [citado 22 de abril de 2015]; Recuperado a partir de: http://ararteko.net/RecursosWeb/DOCUMENTOS/1/0_2561_1.pdf
19. Carter GT, Flanagan AM, Earleywine M, Abrams DI, Aggarwal SK, Grinspoon L. Cannabis in Palliative Medicine: Improving Care and Reducing Opioid-Related Morbidity. *Am J Hosp Palliat Med*. 1 de agosto de 2011;28(5):297-303.
20. Maida V, Ennis M, Irani S, Corbo M, Dolzhykov M. Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring. *J Support Oncol*. marzo de 2008;6(3):119-24.
21. Bao Y, Kong X, Yang L, Liu R, Shi Z, Li W, et al. Complementary and Alternative Medicine for Cancer Pain: An Overview of Systematic Reviews. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014;2014: 170396.
22. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2013;33(2):195-209.
23. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganay-Motan ED, Potts R, Fallon MT. 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. *J Pain Symptom Manage*. febrero de 2010;39(2):167-79.
24. Osorio JH, Tangarife HF. Cannabis, a therapeutic option. *Biosalud*. diciembre de 2009;8(1):166-77.
25. Ware MA, Desroches J. Cannabis medicinal y dolor. *Pain Clin Updat*. 2014;22(3):1-7.
26. Durán M, Capellà D. Cannabis y cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático. *Dolor*. 2005;20:1.

27. Netzahualcoyotzi-Piedra C, Muñoz-Arenas G, Martínez-García I, Florán-Garduño B, de León IDL-P. La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica. *Rev Biomed.* 2009;20:128-53.
28. Rodríguez Carranza R. Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud Ment.* junio de 2012;35(3):247-56.
29. Torres LM, Trinidad JM, Calderón E. Potencial terapéutico de los cannabinoides. *Rev Soc Esp Dolor.* 2013;20(3):132-6.
30. Durán M, Capellà D. Uso terapéutico de los cannabinoides. *Eguzkilore.* 2005;19:139-49.
31. Fraguas Sánchez AI, Fernández Carballido AM, Torres Suárez AI. Cannabinoides: una prometedora herramienta para el desarrollo de nuevas terapias. *An Real Acad Nac Farm.* 2014;80(3):555-77.
32. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(29-30):495.
33. Tornero MR, Pla NR, Sanitarios P. Uso terapéutico de los cannabinoides: estudios seguivex y seguivez-emesis. *Butlletí D'informació Ter Dep Salut General Catalunya.* 2008;20(5):25-30.
34. Kogan NM, Mechoulam R. Cannabinoids in health and disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9(4):413.
35. Wang T, Collet J-P, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *Can Med Assoc J.* 17 de junio de 2008;178(13):1669-78.
36. Howard P, Twycross R, Shuster J, Mihalyo M, Wilcock A. Cannabinoids. *J Pain Symptom Manage.* julio de 2013;46(1):142-9.
37. Strasser F. Comparison of Orally Administered Cannabis Extract and Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Treating Patients With Cancer-Related Anorexia-Cachexia Syndrome: A Multicenter, Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial From the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol.* 20 de julio de 2006;24(21):3394-400.
38. Cruz Bermudez HF, Moreno Collazos JE, Angarita Fonseca A. Medición de la calidad de vida por el cuestionario QLQ-C30 en sujetos con diversos tipos de cáncer de la ciudad de Bucaramanga-Colombia. *Enferm Glob.* abril de 2013;12(30):294-303.
39. Osorio JH, Tangarife HF. Cannabis, una opción terapéutica. *Biosalud.* 2009;8(1):166-77.
40. Maestro CM, Sancho CG. Usos terapéuticos del cannabis. *Miscelánea.* 11:477.
41. Hazekamp A, Grotenhermen F. Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2005-2009. *Cannabinoids.* 2010;5(special):1-21.

42. Tamosiunas G, Pagano E, Artagaveytia P. Una introducción al perfil farmacológico y terapéutico de la marihuana. *Arch Med Interna*. diciembre de 2013;35(3):113-6.
43. Cruzado JA, Sancho JF, Sancho A, Cavallo L, Fernández A, Manga GP. Tratamiento del dolor oncológico en el anciano. *Psicooncología*. 2006;3(1):153-61.
44. Leung L. Cannabis and its derivatives: review of medical use. *J Am Board Fam Med*. 2011;24(4):452-62.
45. The British Pain Society's Cancer pain management: a perspective from the British Pain Society. London: British Pain Soc; 2010.
46. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr*. septiembre de 2008;30(3):271-80.
47. Svračić DM, Lustman PJ, Mallya A, Lynn TA, Finney R, Svračić NM. Legalization, Decriminalization & Medicinal Use of Cannabis. [citado 22 de abril de 2015];Recuperado a partir de: http://www.msma.org/docs/communications/momed/medicinal_use_cannabis.pdf

X. ANEXOS

ANEXO I

Tabla II. Estrategia PICO

‘¿Es eficaz el uso del cannabis terapéutico para pacientes oncológicos con mal control del dolor?’		Palabra ‘Natural’
Paciente	Pacientes oncológicos que presentan mal control del dolor	
Intervención	Uso de cannabis terapéutico	
Comparación	-	
Resultados	Control/alivio del dolor	

Tabla III. Algoritmo de búsqueda: palabras clave.

Frase	Palabra Natural	DeCS	MeSH
Paciente/problema	Dolor oncológico	Neoplasias, dolor	Neoplasms, pain
Intervención	Tratamiento con cannabis	Cannabis, usos terapéuticos	Cannabis, therapeutic uses
Variable	Manejo del dolor Control del dolor Alivio del dolor	Manejo del dolor	Pain management

ANEXO II**Tabla IV. Evaluación y recogida de datos.**

Bases de datos	Seleccionados	Tipo de artículo	Total artículos encontrados
PUBMED	Incluidos: 22 Excluidos: 68	Ensayos Clínicos: 2 Revisiones: 16 Investigación descriptiva: 2 Case Report: 2	90
COCHRANE PLUS	Incluidos: 1 Excluidos: 38	Ensayo Clínico: 1	39
IBECS	Incluidos: 3 Excluidos: 5	Revisiones 2 Investigación descriptiva: 1	8
LILACS	Incluidos: 7 Excluidos: 15	Revisiones: 6 Case Report: 1	22
SCIELO	Incluidos: 3 Excluidos: 19	Revisiones: 2 Case report: 1	22
TRIPDATABASE	Incluidos: 5 Excluidos: 56	Revisiones: 1 Guías Práctica Clínica: 4	61
GOOGLE SCHOLAR	Incluidos: 23 Excluidos: 142	Revisiones: 22 Investigación descriptiva: 1	165
Total artículos encontrados			407
Seleccionados para la lectura crítica			64
Selección definitiva			18

ANEXO III

✓ **Primera búsqueda general** llevada a cabo en <http://www.pubmed.gov>.

1. “neoplasms”[MeSH Terms] OR “neoplasms” [All Fields] OR “cancer” [All Fields]
2. “pain” [MeSH Terms] OR “pain” [All Fields]
3. #1 AND #2
4. (non-cancer [All Fields] AND (“pain” [MeSH Terms] OR “pain” [All Fields])) OR “non-cancer pain” [All Fields]
5. #2 NOT #3
6. “cannabis” [MeSH Terms] OR “cannabis” [All Fields] OR “cannabinoids” [MeSH Terms] OR “cannabinoids” [All Fields]
7. #4 AND #5
8. “last 10 years” [Pdat]
9. Humans [MeSH]
10. English [lang] OR Spanish [lang]
11. #6 AND #8 AND #9 AND #10

Total artículos encontrados: 90.

ANEXO IV**✓ Criterios de selección CASPe para revisiones.****A) ¿Los resultados de la revisión son válidos?**

- | | |
|--|-------------|
| 1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido? | SÍ |
| 2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado? | NO SÉ
NO |

¿Merece la pena continuar?

- | | |
|---|-------------------|
| 3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes? | |
| 4. ¿Crees que autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos? | SÍ
NO SÉ
NO |
| 5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado”, ¿era razonable hacer eso? | |

B) ¿Cuáles son los resultados?

- | |
|---|
| 6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión? |
| 7. ¿Cuál es la precisión de los resultados? |

C) ¿Son los resultados aplicables en tu medio?

- | | | | |
|---|----|-------|----|
| 8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio? | SÍ | NO SÉ | NO |
| 9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión? | SÍ | NO SÉ | NO |
| 10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los prejuicios y costes? | SÍ | NO | |

✓ **Criterios CASPe para Ensayos.****A) ¿Los resultados de la revisión son válidos?**

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	SÍ
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	NO SÉ NO
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	

¿MERECE LA PENA CONTINUAR?**Preguntas de detalle**

4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?	SÍ NO SÉ NO
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	

B) ¿Cuáles son los resultados?

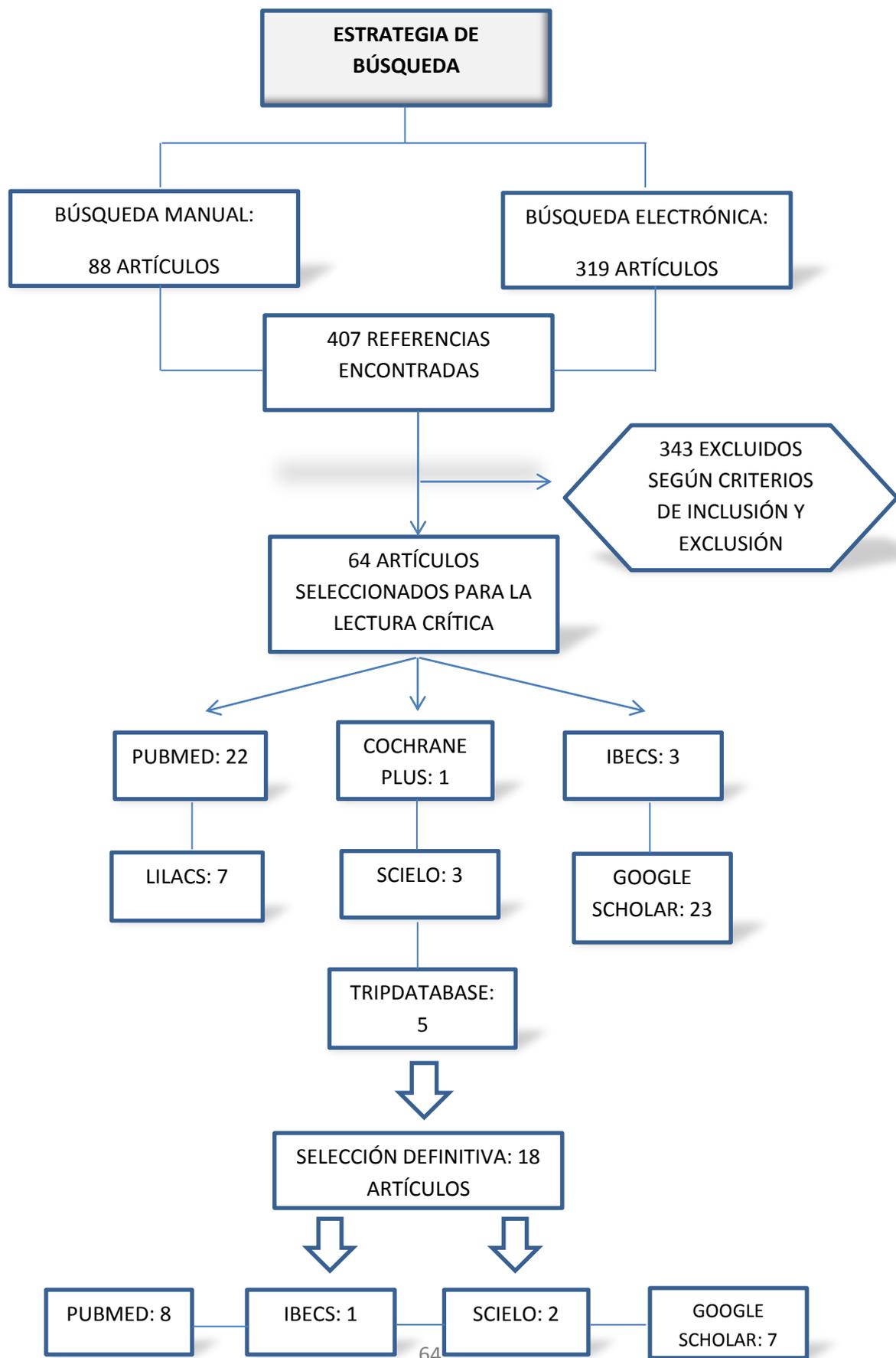
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?

C) ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	SÍ	NO SÉ	NO
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	SÍ	NO SÉ	NO
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	SÍ		

ANEXO V

Figura 7. Diagrama de los resultados de la búsqueda.



Artículos incluidos por CASPe.

TÍTULO, AUTOR Y PUNTUACIÓN CASPe	TIPO DE ARTÍCULO Y AÑO DE PUBLICACIÓN	CONCLUSIONES
Marta Durán, Dolors Capellà. “ <i>Uso terapéutico de los cannabinoides</i> ” CASPe: 6/10	Revisión 2005	A pesar de las posibilidades terapéuticas del cannabis según las investigaciones, deben realizarse nuevos ensayos clínicos que evalúen su efecto a largo plazo.
Marta Durán, Dolors Capellà. “ <i>Cannabis y cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático</i> ” CASPe: 6/10	Revisión 2005	Es necesario mejorar la calidad de los estudios, en cuanto a metodología así como incluir nuevas variables para evaluar la eficacia en el dolor neuropático.
Natalya M. Kogan, Raphael Mechoulam “ <i>Cannabinoids in health and disease</i> ” CASPe: 6/10	Revisión 2007	Demos trabajar para desarrollar fármacos con mayor selectividad y, si no es posible evitar su psicoactividad, monitorear los efectos secundarios, dado que el potencial de estos compuestos es innegable.
Vincent Maida, Shiraz Irani, Mario Corbo et al “ <i>Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring</i> ” CASPe: 8,5/11	Ensayo clínico 2008	El estudio evalúa la eficacia de la nabilona como terapia adyuvante, donde los pacientes que la recibieron muestran mejoras significativas en lo que se refiere al dolor, náuseas, ansiedad y angustia, y presentaban una mayor tendencia a interrumpir tratamientos anteriores, como dexametasona, AINEs o antidepresivos tricíclicos.
T. Wang, J. P. Collet , M. A. Ware et al “ <i>Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review</i> ” CASPe: 8,5/10	Revisión sistemática 2008	Esta revisión sistemática analiza los estudios existentes sobre la seguridad de los cannabinoides evaluando sus efectos adversos, concluyendo que son necesarios ensayos de alta calidad para concretar los problemas de seguridad que pueden surgir con su uso a largo plazo.
Manel Rabanal Tornero, Neus Rams Pla “ <i>Uso terapéutico de los cannabinoides: estudios Seguivex y Seguivex-emesis</i> ” CASPe: 8/10	Estudio descriptivo 2008	Los resultados de los estudios sugieren un papel terapéutico favorable de los cannabinoides aunque son necesarios más ensayos clínicos, y evalúa positivamente el trabajo realizado por un equipo multidisciplinar.
José Henry Osorio, Hugo Fernando Tangarife “ <i>Cannabis, una opción terapéutica</i> ” CASPe: 6/10	Revisión 2009	El estudio de la planta Cannabis Sativa es una opción importante para las investigaciones científicas que buscan adecuar las propiedades de la planta para su utilización terapéutica.

Citlalli Netzahualcoyotzi-Piedra, Guadalupe Muñoz-Arenas, Isabel Martínez-García et al <i>“La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica”</i> CASPe: 6/10	Revisión 2009	El uso de la marihuana ofrece diversas aplicaciones terapéuticas, entre ellas su efecto analgésico, pero es necesario realizar investigaciones para evaluar los beneficios antes los riesgos y conocer a fondo el alcance terapéutico de esta planta.
Jeremy R. Johnson, Richard Potts, Marie T. Fallon et al <i>“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”</i> CASPe: 10/11	Ensayo clínico 2010	Este estudio compara la eficacia del tetrahidrocannabinol:cannabidiol (THC:CBD) y extracto de THC con placebo en la disminución del dolor en pacientes con cáncer avanzado y demuestra que el THC:CBD es eficaz para mitigar el dolor no aliviado totalmente por opioides fuertes.
G. T. Carter, A. M. Flanagan, D. I. Abrams et al <i>“Cannabis in Palliative Medicine: Improving Care and Reducing Opioid-Related Morbidity”</i> CASPe: 6/10	Revisión 2011	Muchos pacientes, especialmente en cuidados paliativos, podrían beneficiarse del uso del cannabis en el tratamiento del dolor crónico, solo o combinado con una dosis más baja de opioides, ya que los primeros son considerablemente más seguros.
Rodolfo Rodríguez Carranza <i>“Los productos de Cannabis Sativa: situación actual y perspectivas en medicina”</i> CASPe: 6/10	Revisión 2012	El consumo de marihuana en la adolescencia aumenta el riesgo de padecer enfermedades mentales. Sin embargo, puede tener gran valor terapéutico, sobre todo en pacientes en fase terminal.
Franjo Grotenhermen, Kirsten Müller-Vahl <i>“The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids”</i> CASPe: 7/10	Revisión sistemática 2012	Los cannabinoides han sido utilizados fuera de sus indicaciones autorizadas, como en el dolor neuropático, aunque ahora existe evidencia científica de que tiene algunas indicaciones terapéuticas.
L. M. Torres, J. M. Trinidad, E. Calderón <i>“Potencial terapéutico de los cannabinoides”</i> CASPe: 6,5/10	Revisión 2013	Es indispensable realizar una investigación básica más profunda y ensayos clínicos más exhaustivos sobre los cannabinoides.
Paul Howard, Robert Twycross, John Shuster et al <i>“Cannabinoids”</i> CASPe: 6/10	Revisión 2013	Se realiza una revisión sobre los cannabinoides y su uso en cuidados paliativos. En lo referente al dolor, ha sido utilizado fuera de las indicaciones autorizadas.

Laura M. Borgelt, Kari L. Franson, Abraham M. Nussbaum et al <i>“The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis”</i> CASPe: 7,5/10	Revisión 2013	El uso terapéutico del cannabis puede ser eficaz en pacientes con dolor y espasmos musculares, sobre todo si la terapia estándar ha fracasado, pero debido a que la evidencia científica es insuficiente, el fármaco debe ser usado con precaución.
Ana Isabel Fraguas Sánchez, Ana María Fernández Carballido, Ana Isabel Torres Suárez <i>“Cannabinoides: una prometedora herramienta para el desarrollo de nuevas terapias”</i> CASPe: 6/10	Revisión 2014	Dado el efecto psicoactivo de los cannabinoides que limita su uso, el empleo de cannabinoides no psicoactivos como el cannabidiol o el desarrollo de formulaciones de acción local puede permitirnos aprovechar esta acción terapéutica.
Mark A. Ware, Julie Desroches <i>“Cannabis medicinal y dolor”</i> CASPe: 6/10	Revisión 2014	Debemos esperar la realización de nuevos ensayos clínicos a largo plazo para obtener pruebas definitivas, aunque ofrece posibilidades para el tratamiento del dolor.
Yanju Bao, Liping Yang, Rui Liu et al <i>“Complementary and Alternative Medicine for Cancer Pain: An Overview of Systematic Reviews”</i> CASPe: 8,5/10	Revisión sistemática 2014	Este estudio sobre medicina complementaria y alternativa para el dolor por cáncer concluye que las diferentes intervenciones que cita (entre ellas el cannabis), no pueden ser recomendadas debido a las limitaciones que presentan los estudios.

Artículos excluidos por CASPe.

TÍTULO	AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	AÑO DE PUBLICACIÓN
<i>"Algunas prácticas en torno al uso terapéutico del cannabis en Catalunya"</i>	Cristina Urios	Investigación descriptiva	2005
<i>"Usos terapéuticos del cannabis"</i>	C. Monsalve Maestro y C. Gomar Sancho	Revisión	2005
<i>"Uso terapéutico del cannabis: resultados de una entrevista prospectiva en Cataluña"</i>	Marta Durán, M. Jesús de las Heras, Dolors Capellà et al	Estudio prospectivo	2005
<i>"Cannabis: salud, legislación y políticas de intervención"</i>	Iñaki Markez y Xabier Arana	Comentario	2006
<i>"Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide"</i>	Franjo Grotenhermen	Revisión	2006
<i>"Uso terapéutico del Cannabis y los Cannabinoides"</i>	M ^a Carmen Segura Díez	Reseña de "Uso terapéutico del Cannabis y los Cannabinoides"	2006
<i>"Tratamiento del dolor oncológico en el anciano"</i>	José Félix Sancho, Ana Fernández, Azahara Sancho et al.	Investigación descriptiva	2006
<i>"Estudios clínicos de medicamentos basados en el cannabis"</i>	Philip J. Robson, Geoffrey W. Guy	Revisión	2006
<i>"Una revisión histórica sobre los usos del cannabis y su regulación"</i>	Eva Candela García, José Pedro Espada Sánchez	Revisión	2006
<i>"Symptom priority and course of symptomatology in specialized palliative care"</i>	Annette S. Strömngren, Lise Petersen, Mogens Groenvold et al	Estudio descriptivo	2006
<i>"History of cannabis as a medicine: a review"</i>	Antonio Waldo Zuardi	Revisión	2006

<i>“Comparison of Orally Administered Cannabis Extract and Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Treating Patients With Cancer-Related Anorexia-Cachexia Syndrome: A Multicenter, Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial From the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group”</i>	F. Strasser	Ensayo clínico	2006
<i>“Uso terapéutico de cannabinoides bajo prescripción médica”</i>	Zarela Abarca-Villalobos, Gretchen Flores-Sandí	Case Report	2007
<i>“Los medicamentos cannabinoides y la necesidad del método científico”</i>	Ethan B. Russo	Carta al editor	2007
<i>“Presente y futuro de los cannabinoides en medicina”</i>	Juanita Jaque	Investigación descriptiva	2007
<i>“Hacia el futuro del cannabis como medicamento”</i>	Lester Grinspoon	Artículo de opinión	2007
<i>“Uso terapéutico de cannabinoides bajo prescripción médica”</i>	Zarela Abarca-Villalobos, Gretchen Flores-Sandí	Case Report	2007
<i>“Cannabinoides: análogos y perspectivas terapéuticas II”</i>	Juan E. Tacoronte Morales, Yanier Nuñez Figueredo, Mayelin Montalbán et al	Revisión	2008
<i>“The adverse effects of cannabinoids: implications for use of medical marijuana”</i>	Louisa Degenhardt, Wayne D. Hall	Artículo de opinión	2008
<i>“Lack of analgesia by oral standardized cannabis extract on acute inflammatory pain and hyperalgesia in volunteers”</i>	Birgit Kraft, Nathalie A. Frickey, Rainer M. Kaufmann et al	Ensayo clínico	2008

<i>“Control of pain in adults with cancer”</i>	Scottish Intercollegiate	Guía de Práctica Clínica	2008
<i>“Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action”</i>	Antonio Waldo Zuardi	Revisión	2008
<i>“Cannabinoids in Pain Management”</i>	Mark A. Ware	Revisión	2009
<i>“Los endocannabinoides: una opción terapéutica para el tratamiento del cáncer”</i>	Fabio Mayorga, Rosa H. Cardenas	Revisión	2009
<i>“Review on clinical studies with cannabis and Cannabinoids”</i>	Arno Hazekamp, Franjo Grotenhermen	Revisión	2010
<i>“Acute pain management: scientific evidence”</i>	Michael J. Cousins, Daniel B. Carr et al.	Guía de práctica clínica	2010
<i>“Cancer pain management: a perspective from the British Pain Society, supported by the Association for Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners”</i>	British Pain Society	Revisión	2010
<i>“The intersection between cannabis and cancer in the United States”</i>	Daniel W. Bowles, D. Ross Camidge, Antonio Jimeno et al	Revisión	2011
<i>“The management of cancer pain”</i>	Judith A. Paice, Betty Ferrell	Revisión	2011
<i>“Personalidades mundiales llaman a ensayar la regulación del cannabis”</i>	Sandro Pozzi	Artículo de opinión	2011
<i>“Cannabis and its derivatives: review of medical use”</i>	Lawrence Leung	Revisión	2011

<i>“Palliative Care for the Patient with Incurable Cancer or Advanced Disease”</i>	British Columbia Medical Association	Guía de práctica clínica	2011
<i>“General Palliative Care Guidelines for the Management of Pain at the End of Life in Adult Patients”</i>	Tracy Anderson, Peter Armstrong, Denise Cranson et al	Guía de práctica clínica	2011
<i>“Psicología de las adicciones”</i>	Roberto Secades, Olaya García, Gloria García	Investigación descriptiva	2012
<i>“Cuestiones de interés en torno a los usos terapéuticos del cannabis”</i>	Luis F. Callado	Investigación descriptiva	2012
<i>“Legalization, Decriminalization & Medicinal Use of Cannabis”</i>	Patrick J. Lustman, Ashok Mallya, Rhonda Finney et al.	Revisión	2012
<i>“Una introducción al perfil farmacológico y terapéutico de la marihuana”</i>	Gustavo Tamosiunas, Emiliano Pagano y Pía Artagaveytia	Investigación descriptiva	2013
<i>“Los endocannabinoides como una futura herramienta para el tratamiento de cáncer”</i>	Sociedad Venezolana de Oncología	Investigación descriptiva	2014
<i>“Aprobado en España el primer fármaco derivado del cannabis”</i>	Jessica Abadía	Artículo periodístico	2013
<i>“Una introducción al perfil farmacológico y terapéutico de la marihuana”</i>	Gustavo Tamosiunas, Emiliano Pagano, Pía Artagaveytia	Revisión	2013
<i>“The use of cannabinoids in chronic pain”</i>	Timothy David Reynolds, Hannah Louise Osborn	Case Report	2013
<i>“Los pro y contra de la legalización de la marihuana”</i>	Fernando Monckeberg	Revisión	2014
<i>“Cannabis medicinal y terapéutico”</i>	Álvaro Gómez Pérez	Revisión	2014
<i>“Provechos del efecto psicoactivo de la cannabis”</i>	Milton Flores Gatica	Revisión	2014

<i>“Neuropathic pain – pharmacological Management”</i>	Damien Longson, Brigitta Brandner, Karen Cavanagh et al	Guía de práctica clínica	2014
<i>“From cannabis to the endocannabinoid system: refocussing attention on potential clinical benefits”</i>	FF Youssef, AJ IrvingII	Revisión	2015