

Beneficio clínico del tratamiento con cannabinoides para el dolor crónico no oncológico

Clinical benefit of cannabinoids to treat chronic non-cancer pain

Benefício clínico do tratamento com canabinoide para dor crônica não oncológica

Julia Galzerano Guida¹, María Daniela Ríos Pérez², Pablo Mariano Velázquez³

Resumen

Introducción: los cannabinoides pueden ser una opción válida para el tratamiento del dolor crónico no oncológico de acuerdo a los estudios publicados hasta el momento y a nuestra experiencia clínica.

Objetivo: valorar el beneficio clínico de preparados de cannabis medicinal (CM) para dolor crónico no oncológico en pacientes que consultaron en la Clínica de Endocannabinología del Uruguay (CEDU).

Material y método: estudio descriptivo, observacional, longitudinal, de una población atendida en un centro privado de salud. Se trata de una cohorte de 438 pacientes que consultaron espontáneamente en CEDU desde septiembre de 2016 a marzo de 2020. El motivo de consulta fue dolor crónico no oncológico que no respondió al tratamiento estándar.

Resultados: en la cohorte estudiada predominaron las mujeres (74%), promedio 69 años, que se asisten en el sistema privado de salud en el 95% de los casos, en su mayoría con instrucción secundaria. El tipo de dolor más frecuente fue el dolor osteoarticular. El quimiotipo de CM más usado fue cannabidiol (CBD) al 5%, con buena respuesta al tratamiento en el descenso del nivel del dolor y suspensión o disminución de uso de opioides (y derivados) y antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Se observaron escasos y leves efectos adversos (EA) en la gran mayoría de los pacientes. Abandonaron el tratamiento 12 pacientes (menos del 3%).

Conclusiones: esta investigación retrospectiva mostró una caída del nivel del dolor de 3,14 (valor $p \leq 0,0001$), indicando que el CM puede ser una opción para el tratamiento del dolor crónico no oncológico.

Se requieren más estudios para demostrar la efectividad y seguridad de los cannabinoides. Esto depende de muchos factores (leyes que faciliten la accesibilidad a variedad de productos de CM de grado médico, incentivos a la ciencia e investigación). De todas formas, podemos afirmar que los resultados presentados son prometedores en relación con su potencial terapéutico.

Palabras clave:

Cannabis
Marihuana medicinal
Cannabidiol
Dolor crónico
Tetrahidrocannabinol
Beneficio clínico

Key words:

Cannabis
Medical marijuana
Cannabidiol
Chronic pain
Tetrahydrocannabinol
Clinical benefit

Palavras chave:

Cannabis
Maconha medicinal
Canabidiol
Dor crônica
Tetrahidrocannabinol
Benefício clínico

1. Médico internista. Especialista en VIH, adicciones y endocannabinología.

2. Medicina Familiar y Comunitaria. Ex residente de Medicina Familiar y Comunitaria (ASSE). Especialista en endocannabinología.

3. Médico general. Medicina tradicional china. Especialista en endocannabinología.

Correspondencia: Dra. Julia Galzerano. Correo electrónico: juliagalzerano@gmail.com

Los autores declaran tener un consultorio privado de Medicina cannábica (Clínica de Endocannabinología del Uruguay, CEDU) y no estar vinculados a la producción de medicación.

Trabajo aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina (Exp. N° 070153-000009-23)

Recibido: 20/4/23

Aprobado: 4/8/23

Creative Commons - Attribution 4.0 International - CC BY 4.0

Introducción

El dolor crónico no oncológico es una de las grandes preocupaciones médicas, sociales y laborales. Desde la Antigüedad es conocido el uso beneficioso de los cannabinoides sobre el dolor crónico, especialmente en el dolor neuropático⁽¹⁾. Aunque en los últimos tiempos se han realizado estudios para conocer la fisiología del sistema endocannabinoide (SEC) y justificar la utilización terapéutica para el dolor crónico y otros síntomas, se necesita más investigación acerca del tema.

En Uruguay se reguló el uso de cannabis en el año 2013 con la aprobación de la Ley 19.172 (cultivo doméstico, clubes de cannabis, venta de flores de cannabis en farmacia y CM⁽²⁾). El uso de CM se reglamentó en febrero de 2015⁽³⁾. En octubre de 2017 se autoriza y comienza la venta al público en farmacias de productos de CM elaborados en el país, en base a extractos de variedades no psicotrópicas (CBD al 2% con menos de 1% de tetrahidrocannabinol [THC] con número de registro en el Ministerio de Salud Pública [MSP] 45276)⁽⁴⁾. En junio de 2018 se aprobó CBD 5% con \leq 1% de THC, con número de registro en el MSP 45380.

Desde septiembre de 2016 funciona en Montevideo una clínica de carácter privado (CEDU) para asesoramiento y tratamiento de diversas patologías con CM integrada por distintos profesionales de la salud, siendo el primer espacio de atención interdisciplinaria en este tema en nuestro país. A partir de esta experiencia de atención a la salud, entendiendo al paciente como un ser bio-psico-social, se observó que uno de los síntomas más frecuentes de consulta es el dolor crónico no oncológico.

Esta investigación retrospectiva se realizó desde 2016 a 2020. Al inicio, al no tener productos registrados en Uruguay, ingresan como medicación “de uso compasivo” y luego como cannabinoides no registrados en el país. Estos medicamentos no tienen número de registro en el MSP, ya que entran como excepción, y eran procedentes de Estados Unidos: Charlotte Web (CBD 5%) y de Alemania-Suiza: M1661 (CBD 5%) y M1771 (CBD 7,5%).

Otra forma de acceso al CM son las asociaciones de pacientes (Ley 19847 de diciembre de 2019)⁽⁵⁾, a través de las cuales se accede a una amplia gama de quimiotipos de cannabis. Estos productos de CM son testeados en laboratorios autorizados por el MSP, identificando composición de cannabinoides (THC, CBD) y presencia de contaminantes (metales pesados, virus, bacterias y hongos).

El dolor, según la International Association for the Study of Pain (IASP), es la “experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o similar a la asociada, con daño tisular real o potencial”⁽⁶⁾.

El dolor crónico es aquel que persiste después de tres

meses, sumando componentes nociceptivos, neuropáticos o inflamatorios asociando o generando sensibilización periférica.

Esta revisión está enfocada en el dolor crónico no oncológico y dentro de éste el dolor osteoarticular por artrosis, artritis reumatoidea, fibromialgia y dolor neuropático en pacientes que no han tenido respuesta al tratamiento estándar habitual. Entendiendo por tratamiento estándar habitual aquellos procedimientos que son reconocidos y se utilizan en la clínica de forma permanente como recursos terapéuticos de elección para el dolor, científicamente avalados frente a las distintas enfermedades existentes.

El efecto analgésico de los cannabinoides sigue siendo estudiado. El mecanismo de acción propuesto es que los cannabinoides bloquean e inhiben la transmisión del impulso doloroso en diferentes localizaciones, activando el receptor cannabinoide tipo 1 (RCB1) en cerebro, médula espinal y neuronas sensoriales periféricas⁽⁷⁾.

Los cannabinoides tienen un papel modulador de la información nociceptiva tanto a nivel central como periférico. A nivel central, cuando se activan los nociceptores, liberan endocannabinoides (EC) para regular la información que transmiten a la médula espinal, mediado por RCB1 en el sistema nervioso central (SNC)⁽⁸⁾.

En la periferia están mediados por RCB1 y receptores cannabinoides tipo 2 (RCB2); cuando se activan los nociceptores, activan la síntesis de EC y éstos son liberados en el espacio extracelular. A partir de allí se unen a células del sistema inmune y a los queratinocitos. Esto provoca la inhibición de las sustancias proinflamatorias y propionociceptivas. La unión a los queratinocitos aumenta la liberación de betaendorfinas y éstas se unen a la membrana del nociceptor contribuyendo a la disminución de la transmisión de la señal nociceptiva⁽⁸⁾.

A nivel medular disminuye la actividad neuronal por menor liberación de neurotransmisores (NT) y menor despolarización de las neuronas con la consiguiente reducción de la transmisión del mensaje nociceptivo^(9,10).

Los RC en las células gliales (microglía y astrocitos) modulan la sensibilidad central, inhiben la secreción de sustancias proinflamatorias y propionociceptivas gliales e inhiben la neuroinflamación medular.

A nivel supraespinal sus acciones son menos conocidas, pero su activación da efectos depresores con sedación y esto puede contribuir al efecto analgésico⁽¹⁰⁾.

La revisión hecha por expertos de las Academias de Ciencias, Ingeniería y Medicina de Estados Unidos respecto al CM y el peso de la evidencia con fines terapéuticos muestra que el cannabis es eficaz para el tratamiento del dolor crónico (es una de las 100 conclusiones de este informe)⁽¹¹⁾.

En otra revisión sistemática sobre el uso del CM en dolor crónico no oncológico, se encuentra que la mejor respuesta se da en el dolor neuropático, dolor en per-

sonas con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y dolor crónico abdominal. Sin embargo, la recomendación es que los médicos valoren el beneficio en cada paciente⁽¹²⁾.

En 34 estudios se utilizaron tres extractos medicinales a base de cannabis para uso sublingual, en pacientes con dolor crónico, sobre todo neuropático, para explorar eficacia, tolerabilidad y dosis. Los extractos medicinales de CM fueron de tres tipos: THC, CBD y THC-CBD en una proporción 1 a 1, durante un período de 12 semanas. Los extractos de THC demostraron ser más efectivos en el control de los síntomas y los efectos colaterales fueron aceptables y similares a los observados con otros fármacos psicoactivos para el dolor crónico⁽¹³⁾.

En revisión sistemática específica del uso de cannabinoides para la reducción de opioides en pacientes con dolor crónico no oncológico se incluyeron nueve estudios con 7.222 participantes, los resultados fueron que hubo una reducción de 64% al 75% de la dosis de opioides cuando se usó en combinación con CM en 32% a 59% de estos pacientes. También se demostró disminución en las internaciones y en las consultas de emergencia en el último año en aquellos pacientes que recibieron CM asociados a opioides en esta patología. No se logró determinar la dosis óptima de CM para lograr esta reducción en el uso de opioides, por lo cual es necesario profundizar en las investigaciones al respecto^(14,15).

El objetivo general de este trabajo fue valorar el beneficio clínico de preparados de CM para dolor crónico no oncológico.

Los objetivos específicos fueron:

- determinar las características socio-demográficas de los pacientes que concurrieron a CEDU por esta patología;
- evaluar el grado de disminución del nivel de dolor a los tres meses de iniciado el tratamiento;
- valorar la disminución de la polifarmacia en estos pacientes con dolor crónico no oncológico, jerarquizando los que usan AINES y opioides o derivados de éstos.
- relevar posibles EA del uso de CM.

Material y método

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, longitudinal, de una población que se atiende en un centro privado de salud. La población estudiada (438 pacientes) fue la que consultó en CEDU desde setiembre de 2016 a marzo de 2020 por dolor crónico no oncológico que no respondió al tratamiento estándar habitual y que comenzó el tratamiento con CM usando quimiotipos diferentes de cannabis predominando los de CBD al 5% y con menos de 0,3% de THC.

Es una cohorte histórica, con seguimiento variable

en cada caso, con un análisis estadístico que compara el dolor en cada individuo en sus diferentes consultas.

Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años con dolor crónico no oncológico que no tuvieron respuesta a tratamientos estándar; los criterios de exclusión fueron hipersensibilidad a los cannabinoides, pacientes embarazadas o en lactancia, o en edad genital activa que no utilizaban un método anticonceptivo seguro (implantes o DIU); cardiopatía isquémica y arritmias sin control por cardiólogo, esquizofrenia sin control por psiquiatra y anticoagulación con warfarina sin control con tiempo de protrombina e INR en los últimos seis meses.

Las variables estudiadas fueron patronímicas (edad, sexo, escolaridad, cobertura asistencial), clínico-asistenciales (tipo de patología que motivó la consulta, otras enfermedades acompañantes, medicación que estaban recibiendo, indicación de CM, quimiotipo indicado (proporción de CBD-THC), dosis indicada y efectividad con el uso de cannabis (medida según la escala numérica del dolor [NRS]⁽¹⁶⁾, número de controles y EA).

Las escalas de medición de las variables patronímicas fueron las siguientes.

- Para la escolaridad: educación primaria, secundaria y terciaria.
- Para la cobertura asistencial: pública o privada. Dentro de la pública se identificaron pacientes provenientes de la Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE), Hospital Policial y Hospital Militar. Dentro de la cobertura asistencial privada se identificaron pacientes provenientes de seguros de salud e instituciones de asistencia médica colectiva.

Las variables clínico asistenciales fueron: tipo de patología que motivó la consulta (dolor crónico osteoarticular, dolor neuropático, fibromialgia y artritis reumatoidea); enfermedades acompañantes: gastrointestinales, cardiovasculares, psiquiátricas, oncológicas, respiratorias, diabetes, inmunológicas y sin enfermedades acompañantes; medicación que estaban recibiendo para el dolor crónico: opioides y derivados, AINES, corticoides y pregabalina.

Se indicó el tratamiento con CM de acuerdo a la sintomatología, comorbilidades y farmacoterapia del paciente utilizando productos *full spectrum* (extracto completo de la planta) que contienen predominantemente CBD al 5%. En los que provenían de asociaciones de pacientes se pudo indicar preparaciones con quimiotipos más específicos para su patología, tipo CBD3-THC1, THC1-CBD1, THC2-CBD1 (productos testeados en laboratorios autorizados por el MSP).

Algunos productos importados, como M1337 (CBD 5%) y M1661 (CBD 5%) se caracterizaban por diferentes terpenos en cada uno de ellos (betacariofileno y

mircenol y M1171 (CBD 7,5%) sin terpenos, todos con THC menor a 1%.

Dada la complejidad de la valoración del dolor y de acuerdo a la revisión comparativa, se optó por la NRS, que es de sencilla aplicación y comprensión del paciente. La escala va de 0 a 10, clasificando 0 sin dolor; 1 a 3: dolor leve; 4 a 7: dolor moderado, y 8 a 10: dolor severo⁽¹⁶⁾.

Se evaluaron los EA y la gravedad de éstos de acuerdo a pautas de CTCAE v5.0⁽¹⁷⁾.

Todos los pacientes del estudio concurren a CEDU. El número de consultas de cada paciente varió entre 1 y 4.

En la primera consulta se realizó la valoración completa del paciente, se le informó acerca del SEC y se asesoró sobre el posible tratamiento, interacciones y EA del mismo. Se solicitó consentimiento informado en todos aquellos a quienes se indicó terapia a base de cannabinoides.

Los pacientes fueron citados para controles seriados (al mes, a los tres y a los seis meses en un cronograma estipulado) disponiendo en todo el proceso de contacto directo con el equipo médico (celular y correo electrónico) a efectos de comunicar o consultar ante cualquier duda (EA, circunstancias intercurrentes).

En los controles previstos se registraron las siguientes variables: beneficios observados en el alivio del dolor crónico mediante el grado de respuesta según escala numérica (sin disminución del dolor: sin respuesta; disminución del dolor de más de 2 puntos: respuesta leve a moderada, y con disminución de 3 puntos o más: muy buena respuesta) y presencia o no de EA.

Análisis estadístico

En el análisis estadístico de tipo descriptivo se utilizaron las medidas de tendencia central y de dispersión. Para las variables cuantitativas se utilizaron media, mediana y modo como medidas de tendencia central, y desvío estándar, varianza y rango como medidas de dispersión. Se emplearon, además, medidas posicionales para las distintas variables cuantitativas en estudio.

Para las variables categóricas se utilizaron frecuencias expresadas en porcentajes de las diferentes categorías de la variable en cuestión. Se realizaron cruces de variables para responder a los objetivos planteados con los test estadísticos correspondientes, previa verificación de las condiciones de aplicación de dichos test. Se tomó el nivel de dolor inicial en la escala numérica para cada paciente y se comparó con el nivel de dolor al mes, a los tres y a los seis meses, utilizando el test de t para muestras apareadas. El nivel de significación fue de $\alpha = 0,05$.

Resultados

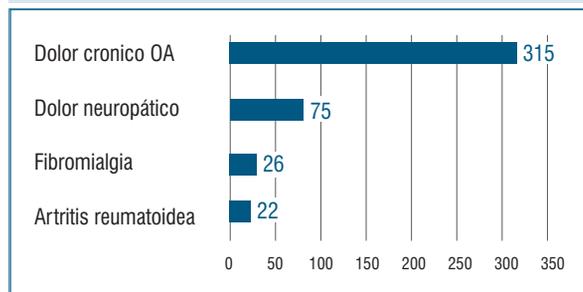
En el período en estudio (septiembre de 2016 a marzo de 2020) consultaron 2.038 pacientes en CEDU, de los cuales 648 lo hicieron por dolor crónico no oncológico, y de éstos, 210 consultaron por asesoramiento y 438 iniciaron el tratamiento con CM.

De estos 438 pacientes, 324 (74%) fueron mujeres y 114 (26%) hombres.

El rango de edad fue de 19 a 95 años (media 76 años). El promedio fue de 69 años. En la escolaridad más del 84% tenía nivel de enseñanza secundaria o terciaria (370 de 438).

El tipo de dolor más frecuente en los 438 pacientes que iniciaron tratamiento fue dolor osteoarticular en 315 (71,9%), dolor neuropático en 75 (17,1%), fibromialgia en 26 (5,9%), y artritis reumatoidea en 22 (5,1%) (figura 1: tipo de dolor).

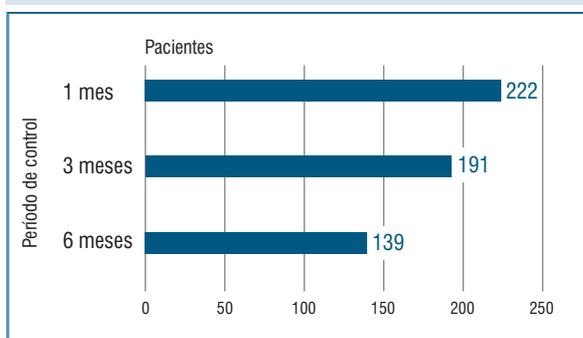
Figura 1. Tipo de dolor al inicio.



Al momento de la consulta el tratamiento estándar para el dolor se basó en AINES en 76%, opioides y derivados en 34,3%, pregabalina en 28% y corticoides en 6,6% de los pacientes.

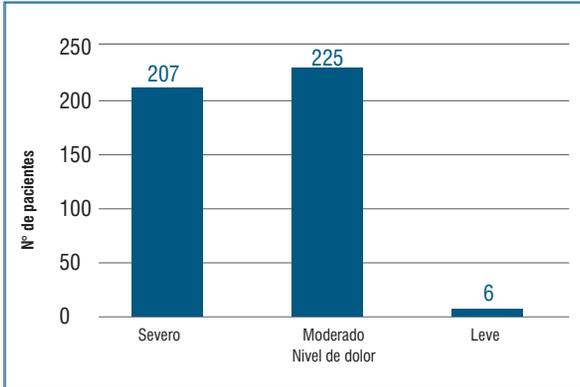
Los 438 pacientes que iniciaron tratamiento con cannabinoides concurren por lo menos a un control: 222 (50,7%) concurren al mes; 191 concurren a los tres meses (43,6%), y 139 a los seis meses (figura 2).

Figura 2. Pacientes en control.



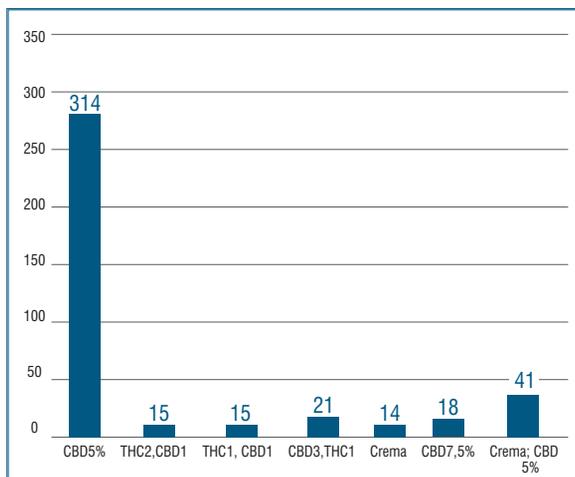
Al inicio del tratamiento el nivel de dolor fue severo en 207 pacientes (47,3%), moderado en 225 pacientes (51,4%) y leve en 6 pacientes (1,3%) (figura 3).

Figura 3. Nivel de dolor al inicio.



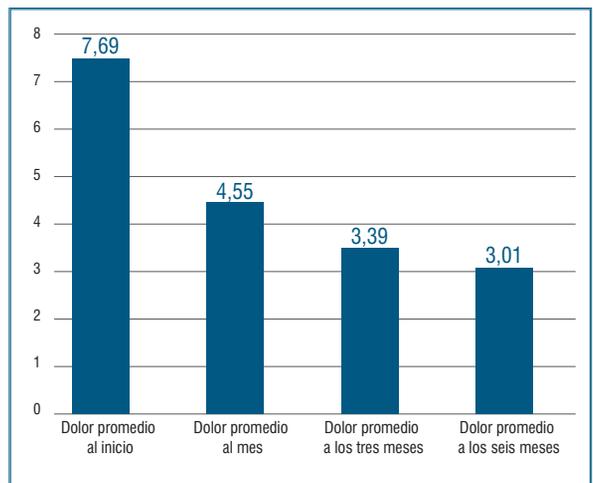
Al momento de iniciar el tratamiento la gran mayoría (71,7%) recibió CBD al 5% tipo *full spectrum*, los cuales fueron importados o nacionales. Dieciocho pacientes (4,1%) recibieron CBD al 7,5% con 0,9% de THC (producto importado). Sesenta y cinco (14,8%) utilizaron productos de las asociaciones de pacientes. Por otro lado, 41 pacientes (9,3%) concurren a CEDU ya utilizando aceites artesanales (no testeados). Se les asesoró en cuanto a los riesgos de su uso y entonces optaron por productos de las asociaciones, dados los altos costos de los productos regulados. En total, 106 pacientes usaron productos testeados de las asociaciones con diferentes quimiotipos: en 15 una fórmula con THC 2-CBD1; en otros 15 THC1-CBD1; en 21, CBD3-THC1; en 41 crema de cannabis y CBD al 5%, y en 14 solo crema de cannabis (figura 4).

Figura 4. Tipo de tratamiento al inicio.



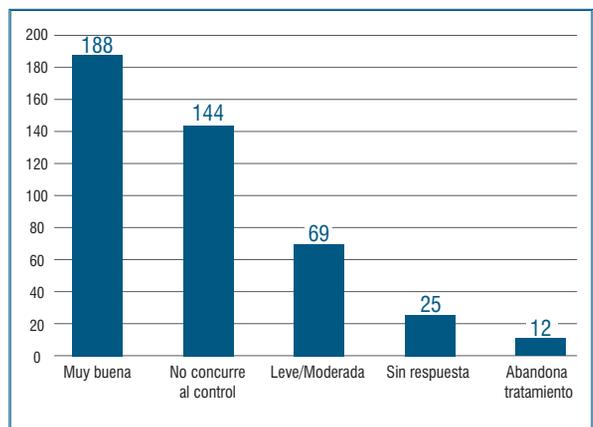
Los resultados de esta investigación revelan una respuesta estadísticamente significativa al mes y a los tres meses. El dolor promedio al inicio fue de 7,69 en la escala numérica, al mes de 4,55, a los tres meses de 3,39 y a los seis meses de 3,01. La caída del dolor entre el inicio y el mes fue de 3,14 (test de T para muestras apareadas, $p < 0,0001$); entre el inicio y los tres meses fue de 4,3 (test de T para muestras apareadas, $p < 0,0001$), y entre el mes y los seis meses fue de 1,4 (test de T para muestras apareadas, $p < 0,0001$). La variación del dolor entre tres y seis meses no fue estadísticamente significativa (0,339, test de T para muestras apareadas, $p < 0,064$).

Figura 5. Mejoría del dolor.



La respuesta al tratamiento a los tres meses fue muy buena en 188 pacientes (42,9%); leve a moderada en 69 (15,8%); sin respuesta en 25 pacientes (5,7%). No concurren al control 144 pacientes (32,9%) y 12 abandonan el tratamiento (2,7%) (figura 6).

Figura 6. Respuesta al tratamiento a los tres meses.



Con respecto a la presencia de EA, 369 pacientes (84,2%) no presentaron y 69 (15,7%) tuvieron EA de entidad leve. De estos, solo tres abandonaron el tratamiento por somnolencia diurna, constipación e intolerancia digestiva. El EA más frecuente fue somnolencia diurna en 18 (26%), seguido de constipación en 12 (17%), sequedad de boca en 10 (15%), epigastralgia en 8 (12%), disminución del apetito 5 (7%) intolerancia al sabor en 5 (7%), mareos en 4 (6%), alteración del sueño en 4 (6%) e hipotensión postural en 3 pacientes (4%). En cuanto al tratamiento estándar que venían recibiendo por el dolor, el uso de AINES disminuyó 23,2% y suspendió el 23%; opioides y derivados disminuyó 15,7% y suspendió el 8,3%; corticoides disminuyó en 3,2% y suspendió el 2%; pregabalina disminuyó 6% y suspendió el 3%.

Discusión

Esta investigación retrospectiva muestra que los cannabinoides pueden ser una opción válida para el tratamiento del dolor crónico no oncológico en pacientes que no tienen respuesta al tratamiento estándar, de la misma manera que lo encontrado en las revisiones bibliográficas acerca del tema.

Debilidades y fortalezas de la investigación

Este trabajo retrospectivo por sus características no ha podido tener en cuenta las diferencias en la respuesta al tratamiento con CM entre el sexo femenino y el masculino⁽²⁸⁾. Tampoco se evaluó el uso de otras sustancias como el tabaco o el cannabis recreativo en la población estudiada. Los grupos de tratamiento recibieron diferentes quimiotipos, no teniendo éstos las mismas características de composición para poder ser comparados entre sí. No tenemos diferenciados los pacientes que concurrieron a cada control, por lo cual se eligió el grupo control de los tres meses para evaluar la mejoría del dolor, comparándolo con el nivel del dolor al inicio. Destacamos que si bien es un estudio descriptivo y no tiene un grupo comparador, a este grupo de pacientes les fue útil el tratamiento y los EA referidos fueron leves y en ningún caso graves.

En las investigaciones de CM y dolor crónico de la revisión bibliográfica, se encontró que los resultados se seleccionaron en base a las definiciones de la IMPACT (iniciativa sobre métodos, medición y evaluación del dolor en ensayos clínicos). El beneficio moderado y sustancial se define como al menos un 30% de alivio del dolor sobre la línea de base (moderado), o al menos un 50% de alivio del dolor sobre la línea de base (sustancial)^(20,21). Este estudio mostró 44% de alivio del dolor sobre la línea de base.

Del punto de vista demográfico es una cohorte donde la mayoría son mujeres, con promedio de edad de 69

años, en concordancia con las características de nuestra población⁽²²⁾, a diferencia de lo que se ve en otros países⁽²³⁾.

En cuanto al tipo de dolor, la gran mayoría presentó dolor crónico osteoarticular y la respuesta al tratamiento con cannabinoides fue significativa. La bibliografía consultada muestra mayor evidencia en dolor neuropático, aunque últimamente se han publicado diversos estudios con cannabinoides que evalúan la eficacia analgésica en dolor crónico osteoarticular⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Cannabinoides y opioides tienen acción sinérgica en el tratamiento del dolor, potenciando el efecto antinociceptivo mediado por receptores. Esto permite disminuir el uso de opioides y sus derivados, posibilitando reducir los EA de este grupo de fármacos^(14,15). Esta acción permite disminuir la polifarmacia, lo cual se confirma en este trabajo, que mostró una disminución o suspensión del uso de opioides y derivados en 24%.

En la bibliografía consultada no encontramos referencia a la disminución o suspensión del uso de AINES con el tratamiento con cannabinoides; sin embargo, los resultados de esta investigación muestran una importante disminución o suspensión del uso de AINES en un total de 46,2%.

En cuanto al tipo de tratamiento, usamos en todos los casos productos *full spectrum*, los cuales además del beneficio de los cannabinoides agregan el efecto de los terpenos⁽²⁷⁾. Algunos de los terpenos, como el beta cariofileno (uno de los terpenos más predominantes en los extractos *full spectrum*) ejerce efecto sinérgico antiinflamatorio y analgésico a través de la prostaglandina E1 y la activación de RC. El beta cariofileno también inhibe la expresión proinflamatoria de citoquinas inducida por lipopolisacáridos (LPS) a través de la activación del receptor CB2⁽²⁸⁾.

En la revisión bibliográfica la mayoría de los trabajos de CM y dolor crónico han utilizado THC⁽²⁴⁾. En Uruguay, hasta el momento, no hay THC regulado de uso medicinal, por lo cual la gran mayoría de los pacientes de este estudio han usado quimiotipos con CBD al 5%, excepto algunos provenientes de las asociaciones de pacientes en una proporción poco significativa.

La dosis recomendada para efecto analgésico con CBD de acuerdo a la revisión en el tema es de 5 a 40 mg/día (dosis media 15 mg)⁽²⁹⁾ y esto coincide con la dosis que usamos en este estudio. En CM la dosis se ajusta en cada paciente de forma individual y es dosis ascendente progresiva de acuerdo a respuesta y tolerancia. Usando un proceso Delphi, veinte expertos mundiales en nueve países desarrollaron recomendaciones basadas en el consenso en cómo dosificar cannabis en pacientes con dolor crónico iniciando con una dosis de CBD de 5 mg dos veces por día⁽²⁹⁾.

El proceso Delphi modificado es una herramienta útil para proporcionar recomendaciones basadas en el con-

sensu sobre cuestiones clínicas importantes en las que se carece de datos de ensayos controlados aleatorios⁽³⁰⁾.

Con respecto a los EA, los resultados de este estudio coinciden con la revisión bibliográfica donde no hay EA graves por uso de CM en pacientes con dolor crónico y los que se observan son leves o moderados (somnolencia, constipación, sequedad de boca, epigastralgia, astenia)⁽³¹⁾.

Dados los beneficios que presenta el CM en el tratamiento del dolor crónico, se destaca la necesidad de disponer en forma accesible de este tipo de medicamento para tratar a estos pacientes. A pesar de las limitaciones de no contar con estudios clínicos controlados (ECC) es necesario incorporar el CM al tratamiento del dolor en forma efectiva, integrándose al formulario terapéutico de medicamentos (FTM), mejorando de esta manera su accesibilidad.

Conclusiones

El dolor crónico no oncológico es una de las grandes preocupaciones médicas, sociales y laborales desde hace largo tiempo, de difícil tratamiento y mayor uso de polifarmacia con todos los riesgos que conlleva para la salud de la población usuaria.

El grupo estudiado estuvo constituido en su mayoría por mujeres de tercera edad, con estudios de nivel secundario o terciario.

El uso de CM para el dolor crónico no oncológico en esta investigación retrospectiva ha demostrado que puede ser una buena opción para su tratamiento, evidenciándose una respuesta significativa del descenso del nivel de dolor en los sucesivos controles (44% a los tres meses).

A su vez, encontramos una disminución de la polifarmacia relativamente significativa, con disminución o suspensión del uso de opioides o AINES, o ambos, contribuyendo así a disminuir algunos de los EA de estos medicamentos. Este descenso de la polifarmacia es plausible de incrementarse en la medida en que el paciente continúe con el seguimiento médico ajustando la dosis de cannabinoides.

Es de destacar que si bien es un estudio descriptivo y no tiene grupo comparador, a este grupo de pacientes le fue beneficioso el tratamiento y no refirieron EA graves.

Agradecimiento

Los autores agradecen la lectura, los comentarios y las sugerencias realizadas por el Dr. Carlos Ketzoian.

Abstract

Introduction: Cannabinoids can be a valid option for the treatment of chronic non-cancer pain, according to the studies published to date and our clinical experience.

Objectives: To evaluate the clinical benefit of medicinal cannabis preparations (MCPs) for chronic non-cancer pain in patients seen at the Endocannabinology Clinic of Uruguay (CEDU).

Method: Descriptive, observational, longitudinal study of a population treated at a private healthcare center. This involves a cohort of 438 patients who spontaneously consulted at CEDU from September 2016 to March 2020. The reason for consultation was chronic non-cancer pain that did not respond to standard treatment.

Results: in the studied cohort, women prevailed and accounted for 74% of patients. Average age was 69 years old and 95% of them sought care within the private healthcare system. Most women had completed secondary school education. The most frequent type of pain was osteoarticular pain. The most used chemovar of Medicinal Cannabis (MC) was 5% cannabidiol (CBD), showing a favorable treatment response in reducing pain levels and the discontinuation or reduction of opioid and non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) usage. Few and mild adverse effects (AE) were observed in the vast majority of patients. Twelve patients (less than 3%) discontinued the treatment.

Conclusions: This retrospective study demonstrated a reduction in pain level of 3.14 (p-value ≤ 0.0001) indicating that MC could be an option for the treatment of non-oncological chronic pain.

Further studies are needed to demonstrate the effectiveness and safety of cannabinoids. This depends on many factors (laws facilitating accessibility to a variety of medical-grade MC products, incentives for science and research). Nevertheless, we can assert that the presented results are promising in consideration of their therapeutic potential.

Resumo

Introdução: os canabinoides podem ser uma opção válida para o tratamento da dor crônica não oncológica de acordo com estudos publicados até o momento e nossa experiência clínica.

Objetivos: avaliar o benefício clínico das preparações de Cannabis Medicinal (CM) para dor crônica não oncológica em pacientes que consultaram a Clínica de Endocannabinologia do Uruguai (CEDU).

Método: estudo descritivo, observacional, longitudinal de uma população atendida em um centro de saúde privado. Esta é uma coorte de 438 pacientes que consultaram espontaneamente no CEDU no período setembro de 2016 - março de 2020. O motivo da consulta foi dor crônica não oncológica que não respondeu ao tratamento padrão.

Resultados: na coorte estudada, 74% eram mulheres, a idade média foi 69 anos, 95% frequentam a rede pri-

vada de saúde e a maioria com ensino médio. O tipo de dor mais frequente foi a osteoarticular. O quimiotipo de MC mais utilizado foi o Canabidiol 5% (CBD), com boa resposta ao tratamento em termos de redução do nível de dor e suspensão ou redução do uso de opioides (e derivados) e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). A grande maioria dos pacientes apresentou poucos e leves efeitos adversos (EAs). Menos de 3% dos pacientes (12) abandonou o tratamento.

Conclusões: Esta investigação retrospectiva mostrou uma queda no nível de dor de 3,14 (valor de $p \leq 0,0001$), indicando que o MC pode ser uma opção para o tratamento da dor crônica não oncológica.

São necessários mais estudos para demonstrar a eficácia e segurança dos cannabinoides. Isso depende de muitos fatores (leis que facilitem o acesso a uma variedade de produtos CM de grau médico, incentivos para ciência e pesquisa). De qualquer forma, podemos afirmar que os resultados apresentados são promissores em relação ao seu potencial terapêutico.

Bibliografía

1. Reynolds J. On some of the therapeutical uses of indian hemp. *Arch Med* 1868; 2:154-60.
2. Ley 19.172. Regulación y control del cannabis. Montevideo, 7 de enero de 2014. Montevideo. IMPO, 2014. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/leyes/19172-2013>. [Consulta: 20 abril 2022].
3. Decreto N° 46/015. Reglamentación de la Ley 19172 relativa a la regulación y control del cannabis. Montevideo, 10 de febrero de 2015. Montevideo: IMPO, 2015. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/46-2015>. [Consulta: 20 abril 2022].
4. Decreto 298/017. Autorización de “venta bajo receta profesional” para las especialidades farmacéuticas con canabidiol como principio activo. Montevideo, 24 de octubre de 2017. Montevideo: IMP, 2017. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/298-2017>. [Consulta: 20 abril 2022].
5. Ley 19847. Declaración de interés público a las acciones tendientes a proteger, promover y mejorar la salud pública mediante productos de calidad controlada y accesibles, en base a cannabis o cannabinoides, así como el asesoramiento médico e información sobre beneficios y riesgos de su uso. Montevideo, 8 de enero de 2020. Montevideo, IMPO, 2020. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/leyes/19847-2019>. [Consulta: 20 abril 2022].
6. Raja S, Carr D, Cohen M, Finnerup N, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020; 161(9):1976-82. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
7. Pascual D, Goicochea C. Los cannabinoides en el tratamiento del dolor. En: Ramos Atance J, coord. Efectos terapéuticos de los cannabinoides. Madrid: Universidad Complutense de Madrid. Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica, 2017:155-68. Disponible en: <https://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/EFFECTOS-TERAP%C3%89UTICOS-DE-LOS-CANNABINOIDES.pdf>. [Consulta: 24 junio 2022].
8. Maione S, Piscitelli F, Gatta L, Vita D, De Petrocellis L, Palazzo E, et al. Non-psychoactive cannabinoids modulate the descending pathway of antinociception in anaesthetized rats through several mechanisms of action. *Br J Pharmacol* 2011; 162(3):584-96. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01063.x.
9. Martin W, Coffin P, Attias E, Balinsky M, Tsou K, Walker J. Anatomical basis for cannabinoid-induced antinociception as revealed by intracerebral microinjections. *Brain Res* 1999; 822(1-2):237-42. doi: 10.1016/s0006-8993(98)01368-7.
10. Lichtman A, Martin B. Spinal and supraspinal components of cannabinoid-induced antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 258(2):517-23.
11. Abrams D. The therapeutic effects of cannabis and cannabinoids: an update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *Eur J Intern Med* 2018; 49:7-11. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.003.
12. Fitzcharles M, Ste-Marie P, Häuser W, Clauw D, Jamal S, Karsh J, et al. Efficacy, Tolerability, and Safety of Cannabinoid Treatments in the Rheumatic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68(5):681-8. doi: 10.1002/acr.22727.
13. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 ‘N of 1’ studies. *Anaesthesia* 2004; 59(5):440-52. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03674.x.
14. Okusanya B, Asaolu I, Ehiri J, Kimaru L, Okechukwu A, Rosales C. Medical cannabis for the reduction of opioid dosage in the treatment of non-cancer chronic pain: a systematic review. *Syst Rev* 2020; 9(1):167. doi: 10.1186/s13643-020-01425-3.
15. Abrams D, Couey P, Shade S, Kelly M, Benowitz N. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90(6):844-51. doi: 10.1038/clpt.2011.188.
16. Vicente Herrero M, Delgado Bueno S, Bandrés F, Ramírez M, Capdevila L. Valoración del dolor: revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Rev Soc Esp Dolor* 2018; 25(4):228-36. doi: 10.20986/resed.2018.3632/2017.
17. National Cancer Institute. National Institutes of Health. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. Bethesda, MD: NCI, 2017. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf. [Consulta: 20 marzo 2018].
18. A fifth amendment for the Declaration of Helsinki. *Lancet* 2000; 356(9236):1123. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02746-X.
19. Asociación Médica Mundial, Declaración de Taipei: investigación sobre las bases de datos, datos masivos y biobancos.

- Taipei: AMM, 2016. Disponible en: <https://www.wma.net/es/que-hacemos/etica-medica/declaracion-de-taipei/>. [Consulta: 30 junio 2022].
20. Gewandter J, Dworkin R, Turk D, Devine E, Hewitt D, Jensen M, et al. Improving Study Conduct and Data Quality in Clinical Trials of Chronic Pain Treatments: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2020; 21(9-10):931-42. doi: 10.1016/j.jpain.2019.12.003.
21. Smith S, Dworkin R, Turk D, McDermott M, Eccleston C, Farrar J, et al. Interpretation of chronic pain clinical trial outcomes: IMMPACT recommended considerations. *Pain* 2020; 161(11):2446-61. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001952.
22. Galzerano J, Orellana C, Ríos M, Coitiño A, Velázquez P. Cannabis medicinal como recurso terapéutico: estudio preliminar. *Rev Méd Urug* 2019; 35(4):289-97. doi: 10.29193/RMU.35.4.5.
23. Nunberg H, Kilmer B, Pacula R, Burgdorf J. An analysis of applicants presenting to a medical marijuana specialty practice in California. *J Drug Policy Anal* 2011; 4(1):1. doi: 10.2202/1941-2851.1017.
24. Fitzcharles M, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): a systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz* 2016; 30(1):47-61. doi: 10.1007/s00482-015-0084-3.
25. Romero-Sandoval E, Fincham J, Kolano A, Sharpe B, Alvarado-Vázquez P. Cannabis for chronic pain: challenges and considerations. *Pharmacotherapy* 2018; 38(6):651-62. doi: 10.1002/phar.2115.
26. Chang Y, Zhu M, Vannabouathong C, Mundi R, Chou R, Bhandari M. Medical cannabis for chronic noncancer pain: a systematic review of health care recommendations. *Pain Res Manag* 2021; 2021:8857948. doi: 10.1155/2021/8857948.
27. Maayah Z, Takahara S, Ferdaoussi M, Dyck J. The molecular mechanisms that underpin the biological benefits of full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain and inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020; 1866(7):165771. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165771.
28. Gertsch J, Leonti M, Raduner S, Racz I, Chen J, Xie X, et al. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(26):9099-104. doi: 10.1073/pnas.0803601105.
29. Bhaskar A, Bell A, Boivin M, Briques W, Brown M, Clarke H, et al. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *J Cannabis Res* 2021; 3(1):22. doi: 10.1186/s42238-021-00073-1.
30. Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs* 2000; 32(4):1008-15. doi: 10.1046/j.1365-2648.2000.t01-1-01567.x.
31. Ware M, Wang T, Shapiro S, Collet J. Cannabis for the management of pain: assessment of safety study (COMPASS). *J Pain* 2015; 16(12):1233-42. doi: 10.1016/j.jpain.2015.07.014.

Contribución de autores

Dra. Julia Galzerano: concepción, diseño, ejecución, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Dra. María Daniela Ríos: ejecución, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Dr. Pablo Mariano Velázquez: ejecución, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

ORCID

Julia Galzerano 0000-0001-7521-2145

María Daniela Ríos 0000-0002-3635-6987

Pablo Mariano Velázquez 0000-0002-6850-6310