

4. Evaluación de los efectos de la administración de cannabinoides para el tratamiento del dolor neuropático

EVALUATION OF THE EFFECTS OF CANNABINOID ADMINISTRATION FOR THE TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN

Ainhoa Vozmediano Riaño

Enfermera en la UMI del Hospital San Pedro de Logroño.

RESUMEN

Introducción: El dolor neuropático es un tipo de dolor crónico que se produce como resultado del daño o disfunción en los nervios, la médula espinal o el cerebro. Las personas que lo sufren pueden experimentar una variedad de síntomas, como sensaciones de ardor, pinchazos, entumecimiento o debilidad muscular. Con casi ninguna aprobación de nuevos medicamentos e importantes preocupaciones en cuanto a los agentes farmacológicos actualmente disponibles, existe un enorme desafío clínico para proporcionar un tratamiento eficaz.

Objetivo: Evaluar los efectos que produce la administración de derivados del cannabis en pacientes con dolor neuropático.

Metodología: El estudio realizado consiste en una revisión sistemática, realizada a partir de una búsqueda estructurada siguiendo el flujograma PRISMA en bases de datos como Pubmed, Dialnet, Scielo, Scopus y Cuiden utilizando el modelo de preguntas PICO y descriptores. Se seleccionaron estudios publicados a partir de enero 2018 hasta julio de 2023.

Resultados: Se seleccionaron 6 artículos. El género de pacientes predominante era el masculino, y el rango de edad era de 30-50 años. Se observó cómo tras la administración de derivados del cannabis los sujetos experimentaron reducción del dolor, no se observaron cambios relevantes respecto a las funciones cognitivas, tampoco existen cambios significativos en las constantes vitales, pero bien es cierto que se observan efectos adversos en todos los estudios analizados.

Conclusión: El uso de derivados del cannabis pueden ser una opción prometedora en el tratamiento del dolor neuropático ya que ha demostrado reducir la intensidad del

dolor de los participantes, pero es fundamental realizar estudios más amplios, bien diseñados y a largo plazo para proporcionar una comprensión más completa de los efectos adversos de los cannabinoides y para determinar su lugar en la práctica clínica.

Palabras clave: Dolor crónico, Dolor, Neuralgia, Cannabis, Cannabidiol, Dronabinol.

ABSTRACT

Introduction: Neuropathic pain is a type of chronic pain that occurs as a result of damage or dysfunction in the nerves, spinal cord, or brain. People who suffer from it may experience a variety of symptoms, such as burning sensations, pinpricks, numbness or muscle weakness. With almost no new drug approvals and significant concerns about currently available pharmacological agents, there is a huge clinical challenge to provide effective treatment.

Objective: To evaluate the effects of cannabis derivatives administration in patients with neuropathic pain.

Methodology: The study consists of a systematic review, based on a structured search following the PRISMA flowchart in databases such as Pubmed, Dialnet, Scielo, Scopus and Cuiden using the PICO questions model and descriptors. Selected studies published from January 2018 to July 2023.

Results: 6 articles were selected. The predominant gender was male, and the age range was 30-50 years. After the administration of cannabis derivatives, subjects experienced pain reduction, no significant changes in cognitive functions were observed, and there were also no significant changes in vital signs. It is true that adverse effects are observed in all the studies analysed.

Conclusion: The use of cannabis derivatives may be a promising option in the treatment of neuropathic pain as it has been shown to reduce the intensity of pain of participants, but more extensive studies are essential, well-designed and long-term to provide a more complete understanding of the adverse effects of cannabinoids and to determine their place in clinical practice.

Keywords: Chronic pain, Pain, Neuralgia, Cannabis, Cannabidiol, Dronabinol.

INTRODUCCIÓN

Actualmente el dolor es considerado una enfermedad y no un síntoma, una condición de causalidad y presentación heterogénea. El dolor crónico es aquel que dura más de 3 meses, tiene una duración de más de un mes después de la remisión de la lesión o el problema que causaron inicialmente el dolor, aquel que puede repetirse con intermitencia a lo largo de meses o años y suele estar asociado a enfermedades crónicas como el cáncer, la diabetes, la fibromialgia u otras (1). Hoy en día se conocen tres tipos principales de dolor: El dolor nociceptivo, el do-

lor nociplástico y el dolor neuropático. El dolor nociceptivo se deriva de la actividad en las vías neurales, secundaria al daño tisular real o estímulos potencialmente dañinos para el tejido. El dolor neuropático se origina por lesiones o disfunción del sistema nervioso central o periférico. El dolor nociplástico surge de la nocicepción alterada, a pesar de que no hay evidencia clara de daño tisular real o potencial que provoque la activación de los nociceptores periféricos, o no hay evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que cause el dolor (2).

Con casi ninguna aprobación de nuevos medicamentos para el dolor crónico en las últimas dos décadas, baja eficacia e importantes preocupaciones en cuanto a los agentes farmacológicos actualmente disponibles, existe un enorme desafío clínico para proporcionar un tratamiento eficaz del dolor crónico (3).

No en vano, se sigue investigando sobre las propiedades que nos podría brindar la planta del *Cannabis sativa*, ya que esta ha sido apreciada por sus propiedades medicinales y su uso médico desde a.C en China (4). Algunos de los grandes efectos de los cuales los pacientes con dolor crónico podrían beneficiarse son el efecto analgésico, antiinflamatorio y ansiolítico entre muchos otros, hasta hoy se han realizado varios ensayos clínicos controlados testeando estos efectos, mostrando un conjunto de efectos analgésicos (5).

DOLOR Y DOLOR NEUROPÁTICO

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), en 1979 definió el dolor como *“una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño.”* Desde entonces, esta definición ha ido evolucionando con el estudio y la investigación, la última definición propuesta por la IASP fue en 2020 y no difiere mucho de la primera *“el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con daño tisular real o potencial”*, pero bien es cierto que incorpora varias especificaciones. La primera de ellas es que el dolor es una experiencia personal influenciada en diferentes grados por factores biológicos, psicológicos y sociales, también especifica que no se debe confundir el dolor con la nocicepción, resalta que las personas aprenden el concepto de dolor a través de las experiencias de vida, hace hincapié en que si una persona manifiesta dolor, esta debe ser respetada, el dolor además de tener una función adaptativa puede tener efectos adversos sobre la funcionalidad y el bienestar social y psicológico, y por último una de las maneras para expresar dolor es por la descripción verbal; la incapacidad para comunicarse no niega la posibilidad de que un humano o animal experimente dolor. (6)

La IASP también ofrece una definición clara sobre el dolor neuropático y la describe como *“dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial”* (6,7). Este problema afecta hoy en día según estudios entre el 6,9 y el 10% de la población general (8), a lo largo de la bibliografía consultada se han descrito múltiples causas de dolor neuropático y es probable que su incidencia aumente debido al envejecimiento de la población mundial, la mayor incidencia de diabetes mellitus y la mejora de la supervivencia del cáncer después de la quimioterapia (9).

Hay dos componentes que se integran para la percepción final del dolor: El primero es el componente nociceptivo o sensorial, que constituye la sensación dolorosa y es consecuencia de la transmisión de estímulos a través de las vías nerviosas a la corteza cerebral, bien es cierto que la mayoría de los analgésicos disponibles actúan sobre este componente; y el segundo componente es el afectivo o reactivo, que determina el denominado *“sufrimiento relacionado con el dolor”*; que varía ampliamente según la causa, el tiempo y la experiencia del paciente, y este está relacionado con factores psicológicos (10).

El estudio del Grupo de Dolor neuropático de la SED (*Sociedad Española del Dolor*) pone de manifiesto los hábitos y la dificultad a la que se enfrentan los médicos en el tratamiento del *dolor neuropático* (DN) hoy en día. A pesar de esto, en la incansable búsqueda de un tratamiento para tratar el DN se ha observado que muchas veces requiere de múltiples modalidades de tratamiento, como el uso de analgésicos, antidepresivos, anticonvulsivos, terapia física y psicoterapia, y la evidencia limitada también apoya la misma. Sin embargo, la falta de eficacia de los tratamientos convencionales hace que la investigación en este campo sea vital para encontrar nuevas alternativas terapéuticas (11).

Etiología del dolor neuropático

El dolor neuropático se debe a una lesión o enfermedad de la médula espinal y/o del cerebro. La enfermedad cerebrovascular que afecta las vías somatosensoriales centrales (dolor posterior al accidente cerebrovascular) y las enfermedades neurodegenerativas (en particular, la enfermedad de Parkinson) son trastornos cerebrales que a menudo causan dolor neuropático central, también existen otras que incluyen la lesión de la médula espinal, como la siringomielia y las enfermedades desmielinizantes, como la esclerosis múltiple, la mielitis transversa y la neuromielitis óptica. El dolor nociceptivo por el contrario, se gatilla por estímulos fisiológicos, como inflamación, calor o presión en los nociceptores correspondientes, generando una respuesta que suele ser de duración limitada y que no se asocia normalmente a una lesión del sistema nervioso. En cambio, cuando se trata de una lesión estructural de un nervio deriva a dolor crónico con mayor probabilidad que el dolor producido por daño a tejidos somáticos, se caracteriza por mala respuesta a los analgésicos convencionales y suele ser más refractario en el manejo (Tabla 1).

Fisiopatología

El dolor, un mecanismo protector en sí mismo, se desencadena por la activación de los nociceptores mediante estímulos mecánicos, térmicos o químicos que transmiten información a las neuronas nociceptivas del asta dorsal de la médula espinal y a través del tálamo a las regiones corticales y por la disminución del umbral de respuesta de las fibras nerviosas sensitivas A delta y C específicas (nociceptores). Estas vías espinales pueden transmitir estímulos inhibidores descendentes o efectos facilitadores desde el cerebro. (Figura 1).

Tabla 1. Características principales del dolor nociceptivo y dolor neuropático. Fuente: Elaboración propia.

Características clínicas	Dolor nociceptivo	Dolor neuropático
Causa	Daño a tejido y a nociceptores	Daño en el sistema nervioso
Descriptor	Agudo, palpitante, presión	Punzante, quemazón
Déficit sensorial	Infrecuente	Frecuente: parestesias, adormecimiento
Déficit motor	Puede haber debilidad por dolor	Puede haber si hay nervios dañados
Hipersensibilidad	Poco común	Dolor evocado por estímulos no dolorosos (alodinia)
Carácter	Es poco común y generalmente proximal a la lesión	Es frecuente la erradicación hacia extremo distal
Paroxismos	Poco común, asociado a la actividad	Frecuentes
Signos autonómicos	Poco común	Cambios de color, de temperatura, diaforesis, edema...

La lesión o inflamación del tejido periférico provoca cambios adaptativos reversibles en el sistema nervioso, provocando dolor a través de una sensibilización que actúa como mecanismo protector y asegura la adecuada cicatrización del tejido.

Por el contrario, en el dolor neuropático, la sensibilización alterada persiste y se refleja clínicamente en dolor espontáneo, umbrales de estimulación bajos y estímulos no nocivos que pueden producir o incluso intensificar el dolor. Esto puede provocar cambios desadaptativos y, en última instancia, irreversibles en las neuronas sensoriales. Una vez establecido, el dolor neuropático se convierte en un trastorno del sistema nervioso autónomo (2,3,5). Los cambios fisiológicos que se ha descrito que ocurren en la periferia incluyen la sensibilización de los nociceptores, la generación de impulsos ectópicos espontáneos en las neuronas del axón y el ganglio dorsal, la presencia de fases e interacciones anormales entre fibras. A nivel central, hay sensibilización de las neuronas del asta dorsal y mecanismos inhibidores descendentes alterados.

Clasificación y síntomas

Los trastornos de dolor neuropático periférico se pueden subdividir en aquellos que tienen una distribución genera-

lizada (generalmente simétrica) y aquellos que tienen una distribución focal. (FIG. 2).

El dolor neuropático periférico: Se caracteriza porque la consecuencia del daño de los nervios se encuentra fuera del cerebro y la médula espinal. Entre las enfermedades con mayor importancia clínica incluyen las asociadas con diabetes mellitus, prediabetes y otras disfunciones metabólicas, enfermedades infecciosas (principalmente infección por VIH 28 y lepra 29), quimioterapia, inmunología (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barré) y trastornos inflamatorios, neuropatías y canalopatías hereditarias.

El dolor neuropático central: Se caracteriza por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso central que genera una patología incapacitante, difícil de reconocer y tratar.

Varios ejemplos de cuadros clínicos de dolor neuropático central y periférico muestro en la Tabla 2.

Los principales síntomas dependen de los fenómenos fisiopatológicos antes mencionados relacionados con factores personales y ambientales que contribuyen al fenotipo del dolor. Ocurren como síntomas tanto negativos

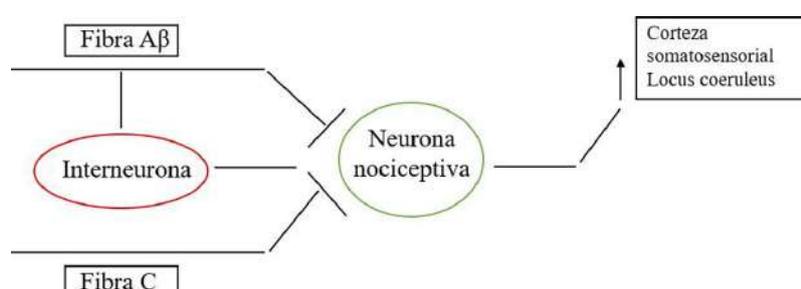


Figura 1. Esquema de mecanismo de transmisión dolorosa.

Tabla 2. Cuadros clínicos de dolor neuropático periférico y dolor neuropático central. Fuente: Elaboración propia.

CUADROS CLÍNICOS	
Dolor neuropático periférico	Dolor neuropático central
Neuropatía por VIH	Esclerosis múltiple
Injuria nerviosa postraumática	Lesión medular
Radiculopatías	Post AVE
Neuropatía diabética	Siringomielia
Síndrome de dolor regional complejo	
Dolor de miembro fantasma	

como positivos. Los síntomas negativos indican alteraciones sensoriales y los síntomas positivos indican respuestas neurosensoriales anormales. Debido a su naturaleza multifacética, el dolor también se asocia con síntomas como depresión, somatización e insomnio y, por lo tanto, a menudo se asocia con alteraciones del sueño y cambios psicológicos, que pueden provocar síntomas de depresión y ansiedad graves.

Los síntomas negativos son los primeros signos de daño al sistema somatosensorial. Se manifiestan como pérdida de susceptibilidad y pueden evaluarse en síntomas clínicos o mediante pruebas cuantitativas. Dependiendo de la lesión, puede haber alteraciones en la transmisión, conducción, transmisión o conducción sensorial en el área del nervio dañado. Puede haber deficiencia, hipoalgesia, hipoestesia o hipoalgesia térmica.

Los síntomas positivos son debido a fenómenos neuroplásticos ocurridos al dañarse el nervio. Se clasifican en dos tipos; los espontáneos y los evocados que vamos a ver con detalle en la Tabla 3.

Diagnóstico

El diagnóstico del dolor neuropático involucra 3 aspectos: La historia del paciente, el examen físico del paciente y el seguimiento de pruebas de confirmación.

En la historia del paciente deberemos fijarnos en antecedentes clínicos, comorbilidades, perfil psicológico. Además,

debemos hacer especial hincapié en la descripción del tipo de dolor que siente y en los síntomas subjetivos de nuestro paciente.

En el examen físico deberemos considerar los signos positivos y negativos. Realizaremos una evaluación de signos objetivos de disfunción del nervio, evaluados con el examen clínico o con pruebas de la función nerviosa.

Uno de estos aspectos relevantes es la valoración de los signos sensoriales, en los que el paciente describe la sensación tras aplicar un estímulo preciso y reproducible (tacto, punción, presión, frío, calor, vibración), y sus respuestas se clasifican en normales, disminuidas o aumentada, según la evaluación de una pérdida (signos sensoriales negativos) o una ganancia (signos sensoriales positivos) de la función sensorio-somática.

Además, debemos realizar un examen neurológico completo que incluya pruebas para evaluar la función motora y cerciorarnos de que no hay alteraciones del trofismo muscular, cambios en el tono, presencia de alguna paresia o movimientos involuntarios. Por otro lado, debemos realizar un examen sensitivo donde evaluaremos el tacto del paciente junto a la sensación térmica y dolor.

En la práctica habitual, una historia con sospecha de dolor neuropático y pruebas con signos confirmatorios de alteración somática sensitiva (compatibles con las características del dolor neuropático) constituyen un caso probable de dolor neuropático. El nivel "probable" suele

Tabla 3. Características del dolor neuropático (síntomas positivos). Fuente: Elaboración propia.

Signo/ síntoma	Características
Síntomas espontáneos	
Dolor espontáneo	Dolor persistente urente, quemante, intermitente, parecido a un shocko lancinante
Disestesias	Sensaciones anormales desagradables. Ej. punzante, lancinante, urente
Parestesias	Sensaciones anormales, pero no desagradables, ej. hormigueo
Síntomas Evocados	
Alodinia	Respuesta dolorosa a un estímulo no doloroso. Ej. calor, presión, roce
Hiperalgesia	Respuesta exagerada a un estímulo doloroso. Ej. pinchazo, frío, caliente
Hiperpatía	Respuesta retardada, explosiva a cualquier estímulo doloroso

ser suficiente para iniciar el tratamiento de acuerdo con las pautas del dolor neuropático (12).

El examen clínico cuidadoso es esencial en la evaluación de un dolor neuropático y entre las características que se dan incluyen:

- La sensación del dolor puede ser intermitente/paroxístico o constante, espontáneo o causado.
- Las descripciones típicas para describir sensaciones dolorosas y desagradables (disestesia) o sensaciones alteradas (parestesia) incluyen: Disparos, como una descarga eléctrica, ardor, hormigueo, opresión, entumecimiento, picazón, palpitaciones y sensación de escozor (13).
- Otros síntomas que se manifiestan entre un 15-50% incluyen alodinia (dolor causado por un estímulo que normalmente no causa dolor como la brisa, contacto de la piel con la ropa, cambios de temperatura), hiperalgesia (aumento de la respuesta a un estímulo que generalmente es doloroso), anestesia dolorosa (dolor que se siente en un área o región anestésica) y ganancia o pérdida sensorial (IASP 2011) (12,13).

Además del examen clínico existen otros métodos clínicos para valorar el DN. Varios ejemplos son la DN4 (*Douleur Neuropathique en 4 questions*). Desarrollado en Francia, el cuestionario incluye 7 preguntas y 3 ítems de examen físico. Ayuda a distinguir entre dolor neuropático y nociceptivo. Se trata de un cuestionario fácil de responder tanto para pacientes como para médicos. Tiene una sensibilidad del 83% y 90% de especificidad (Anexo 1). Por otro lado, tenemos la Escala de Leeds de evaluación de síntomas y signos Neuropáticos. Es un cuestionario de cinco síntomas y dos ítems de examen clínico. Tiene una sensibilidad de 82% y especificidad entre 80 y 94% (Anexo 2).

También se han testado métodos electrofisiológicos como los potenciales evocados somatosensoriales que permiten determinar la presencia de trastornos en las vías aferentes propioceptivas y su supuesta localización. Además, se pueden realizar pruebas sensoriales cuantitativas (QST *Quantitative Sensory Testing*) y pruebas motorimétricas de transpiración (QSART *Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test*), que detectan cambios en el sistema nervioso autónomo.

TRATAMIENTO CONVENCIONAL DEL DOLOR NEUROPÁTICO

El dolor neuropático es una condición dolorosa causada por lesiones o enfermedades del sistema nervioso central o periférico. En los últimos años, se ha incrementado considerablemente la información científica sobre el tratamiento farmacológico del dolor neuropático, lo que ha permitido ofrecer a los médicos una amplia gama de opciones terapéuticas.

A continuación, se presentan algunos de los tratamientos más utilizados en la actualidad para tratar el dolor neuropático, basados en artículos científicos publicados en los últimos 5 años:

Primero hablaremos de los fármacos que tienen una acción moduladora dentro del sistema nervioso central, como los

antidepresivos, los opioides y por último sobre los que trata este estudio; los cannabinoides.

- **Antidepresivos:** Dentro de este grupo se estudian diferentes clases, por un lado, tenemos a los *antidepresivos tricíclicos* (ATC), como la amitriptilina y la nortriptilina, que son considerados como la primera opción de tratamiento para el dolor neuropático ya que su efectividad ha sido comprobada en múltiples estudios sobre DN (14,15), salvo en aquellos por DN causado por quimioterápicos y VIH (*Virus de Inmunodeficiencia Humana*) (16). Se considera que su efecto analgésico es independiente de su efectividad como antidepresivo, y dentro de las complicaciones del uso de estos medicamentos están las arritmias cardíacas, muy infrecuentes en pacientes sin riesgo cardiovascular (14). Por otro lado, tenemos los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los cuales son efectivos como antidepresivos y mejor tolerados que los ATC, pero no han demostrado mayor beneficio y por ello, según la evidencia no los condicionan como medicamentos de primera línea en el manejo del DN. Pero si son recomendados en diferentes guías como tercero y cuarto nivel de elección, entre ellos la fluoxetina, paroxetina y el citalopram. Y por último tenemos a los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina, los más usados son la duloxetina y la venlafaxina, estos fármacos inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina de forma selectiva y carecen de efectos significativos sobre otros receptores. Es por ello que su efecto benéfico resida en esta doble acción, similar a los ATC, pero con mayor selectividad y por lo tanto mayor tolerancia.
- **Opioides:** Dentro de los opioides es importante destacar el uso de la morfina, pero la calidad de los estudios que evalúan el uso de morfina en pacientes con DN ha sido calificada como calidad baja o media debido al exceso de abandono del tratamiento producido por los efectos adversos que produce. También hay que destacar que el riesgo de dependencia es mayor que con otro tipo de fármacos usados para tratar este tipo de dolor. Si que es cierto que existen estudios que confirman que el tramadol es considerado de calidad moderada debido a su mecanismo de acción sobre los receptores opioides y efecto antidepresivo por inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina, por esto está considerado dentro de la tercera línea de elección para el tratamiento del DN, pero en situaciones de DN agudo o recaídas del DN crónico, no controlable con fármacos de primera elección, puede considerarse como primera opción.
- **Cannabinoides:** Su mecanismo de acción se ejerce a través de receptores endógenos identificados como CB1 (*Receptor Cannabinoide tipo 1*), CB2 (*Receptor Cannabinoide tipo 2*) y CB3 (*Receptor Cannabinoide tipo 3*), con amplia distribución en el encéfalo. Su uso aún en la actualidad es controvertido ya que han sido utilizados con fines recreacionales, rituales y medicinales por distintas culturas a lo largo de la historia. Los cannabinoides sintéticos han sido los grandes olvidados a pesar de la existencia de estudios que demuestran su eficacia

analgésica para tratar diferentes tipos de dolor, también hay que tener en cuenta que su disponibilidad comercial como especialidad farmacéutica sintética está limitada a pocos países, por lo tanto, es considerado por diversos autores como la cuarta línea de elección en el tratamiento del DN (14,15).

Por otro lado, tenemos los fármacos que actúan sobre los receptores cutáneos como la lidocaína y la capsaicina.

- **Lidocaína:** Su mecanismo de acción depende de un efecto bloqueante de los canales del sodio. Ha sido utilizada en concentraciones del 5% asociada a prilocaína en gel con o sin parches, con un corto tiempo de efectividad. Su utilización es tomada por algunos autores (17,18) como de primera elección, aunque para otros el nivel de evidencia en el DN es aún insuficiente.
- **Capsaicina:** Es capaz de activar los receptores vaniloideos de la piel y generar a su vez dolor, escozor y posteriormente analgesia. En algunos países se encuentra disponible en forma de parches con gel al 8%, con una duración breve de su efecto analgésico. En Europa se ha presentado un gel de concentración mayor, con el cual se han realizado estudios en NPH (*Neuralgia Posherpética*) y en VIH (19) con efecto un terapéutico prolongado y favorable después de una única aplicación.

Existen también estudios realizados con fármacos como la carbamacepina o la oxcarbamacepina y ácido valproico con acción sobre fibras nerviosas periféricas pero los resultados no son muy concluyentes en cuanto a su uso para tratar el dolor neuropático.

Lo mismo ocurre con los fármacos con acción sobre la modulación medular como la gabapentina o la pregabalina, aunque presentan la ventaja de que tienen escasas interacciones farmacocinéticas.

Es importante tener en cuenta que el tratamiento del dolor neuropático debe ser individualizado y adaptado a las necesidades de cada paciente. Además, es fundamental realizar un seguimiento regular y evaluar la respuesta al tratamiento para ajustarlo si es necesario (14,15).

CANNABIS

El cannabis, también conocido como cáñamo o marihuana procede de una planta herbácea llamada *Cannabis sativa* de la familia de la *Cannabaceae* y sus variedades (*C. sativa var. sativa*, *C. sativa var. indica* y *C. sativa var. ruderalis*); como para referirse a las distintas preparaciones de las mismas.

Dentro de este amplio concepto, se utiliza el término "marihuana medicinal", para hacer referencia al uso de toda la planta de marihuana, sin procesar, o de sus extractos básicos, en el tratamiento de síntomas de algunas enfermedades.

En esta línea y en los últimos años, numerosas informaciones han apoyado y apostado por el potencial terapéutico de los derivados purificados del cannabis, así como de la propia planta completa. (20) En particular, por componentes presentes en el mismo, tales como Δ^9 -*tetrahidrocanna-*

binol (o THC) y *cannabidiol* (o CBD), principios activos más abundantes en las plantas de cannabis, que explicaremos más adelante, y cuyo beneficioso papel en diversas patologías se está demostrando científicamente.

Aunque el origen de esta planta se remonta a las cordilleras del Himalaya en Asia central. Por lo que se conoce, esta planta se comenzó a cultivar en el Neolítico (7.000 a.C. – 3.000 a.C.), expandiéndose desde el este, la zona que corresponde con China, hacia el Oeste y hasta llegar a distribuirse por toda Europa. Y hoy en día es cultivada a nivel mundial. En algunos países se permite un cultivo limitado, por ejemplo, República de Sudáfrica, Libia y algunos estados de Estados Unidos, para uso medicinal o incluso recreativo; mientras que en otros de clima templado (Europa del Este) se admite la plantación de grandes cantidades de cáñamo de variedades con muy bajo contenido de cannabinoides activos, para aprovechar las fibras del tallo y las semillas. (21)

La composición química del cannabis es muy compleja especialmente si se tiene en cuenta la existencia de un gran número de ecotipos diferentes, entre los cuales puede existir una gran variabilidad en cuanto a la presencia y concentración de cannabinoides, que puede afectar lógicamente a su actividad farmacológica y efectos secundarios.

Vamos a comenzar hablando de las diferentes *categorías de cannabinoides*, existen dos categorías, los cannabinoides endógenos que son los compuestos producidos naturalmente por el cuerpo humano que incluyen compuestos como la anandamida y el *2-araquidonilglicerol* (2-AG), estos compuestos se unen a los receptores CB1 y CB2. La anandamida forma parte de nuestro sistema endocannabinoide que está íntimamente relacionado con procesos autorregulatorios de nuestro cuerpo como el control de temperatura, el pH o nuestro nivel de glucosa en sangre, además interviene de forma vital en numerosos procesos de nuestro organismo como la coordinación motora, neuroprotección, control del dolor o el apetito entre otros.

Y por otro lado están los cannabinoides exógenos que son el THC y el CBD que se encuentran en la planta del cannabis y tienen un papel muy importante porque son capaces de interactuar con el cuerpo humano en los receptores CB1 y CB2 y así proporcionar efectos terapéuticos como vamos a ver a continuación.

El principal principio activo exógeno aislado en el 1964 fue el Δ^9 – tetrahidrocannabinol o THC, que fue el primer cannabinoide descubierto y estudiado por Rafael Mechoulam y, además es uno de los principales componentes psicoactivos del cannabis y ha sido utilizado con fines medicinales en ciertas formulaciones. De modo general, el THC logra aumentar el apetito y reducir las náuseas, así como, consigue reducir el dolor, la inflamación (hinchazón y enrojecimiento) y los problemas de control muscular. Es el principal cannabinoide involucrado en producir euforia ("high", subidón), sensación placentera y de bienestar, resultado de los efectos inhibidores neuronales y de la activación del sistema de recompensa, por este fenómeno este principio activo se convierte en droga de abuso, pero esto no anula sus propiedades terapéuticas. Se ha demostrado que el THC es útil en el tratamiento de las náuseas

y el vómito asociados con la quimioterapia (22), también se ha investigado su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple, donde se ha demostrado que puede mejorar los problemas de control muscular (23).

Su descubrimiento daría lugar con posterioridad a la descripción de sus dianas farmacológicas, los receptores cannabinoides, y de sus ligandos endógenos, los endocannabinoides. Asimismo, han sido modelo estructural para la síntesis de compuestos químicos con actividad sobre el SNC, denominados cannabinoides sintéticos.

El cannabidiol o CBD es el segundo componente mayoritario en la planta, con menor afinidad por los receptores cannabinoides que el THC, por lo que, en su presencia, contrarresta efectos adversos del THC (afección del sistema nervioso central, la función motora, la memoria o la temperatura del cuerpo). Promueve actividad antiinflamatoria, relajante muscular, ansiolítica, neuroprotectora, antiepiléptica y antipsicótica (6), estas últimas (con implicación en sistema nervioso) por mecanismos farmacológicos no bien conocidos y en estudio, implicando dianas diferentes a los receptores cannabinoides, como la proteína GPR3 y GPR6 (24). Se ha demostrado que el CBD es útil en el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Dravet, el síndrome de Lennox-Gastaut y la esclerosis tuberosa (25). Además, se ha investigado su uso en el tratamiento del dolor, la ansiedad y otros trastornos psiquiátricos (como vamos a ver en los diferentes estudios de esta revisión sistemática). Aunque se han realizado avances significativos en la investigación del CBD y sus posibles usos terapéuticos, se necesita más investigación para comprender completamente sus efectos y beneficios para la salud.

Otros cannabinoides también presentes en la planta y de menor consideración, pero con posibles efectos en el organismo y aplicaciones terapéuticas son: *Cannabinol* (CBN), *cannabigerol* (CBG), *cannabicromeno* (CBC)(5), *cannabidivarina* (CBDV), *tetrahidrocannabivarin* (THCV)(2), $\Delta 8$ – *tetrahidrocannabinol* ($\Delta 8$ – THC), *cannabiciclol* (CBL), *monometiléter del cannabigerol* (CBGM), *cannabielsoina* (CBE), *cannabinodiol* (CBND - análogo aromático de CBD -), *cannabitriol* (CBT), dehidrocannabifurano y cannabicitrano.

En general, las propiedades farmacológicas de estos compuestos se basan en la interacción con el sistema endocannabinoide; y dentro del mismo, o bien con los receptores endocannabinoides o bien con las enzimas responsables de la síntesis y degradación de los endocannabinoides (7). Ambos mecanismos de acción han sido estudiados y son bien conocidos, planteándose por ello, como dianas de acción de fármacos. Especialmente cabe destacar la interacción con las enzimas, las enzimas son proteínas que catalizan reacciones químicas en el cuerpo y pueden afectar a la actividad de los cannabinoides, estas son hoy centro de estudio, buscando aumentar los niveles endógenos de cannabinoides, pues la eficacia de éstos es mayor que la de compuestos exógenos que actúan en sus mismas dianas.

Continuaremos hablando de las enzimas, las enzimas juegan a su vez un papel principal en el metabolismo de las sustancias cannabinoides junto a los receptores que posteriormente mencionaremos. Existen muchos tipos de enzimas, pero vamos a hablar de las principales.

La más importante es la *Fatty acid amide hydrolase* (FAAH), esta enzima es responsable de la degradación de la endocannabinoide anandamida.

Otra a destacar es la *Monoacylglycerol lipase* (MAGL), esta enzima es responsable de la degradación del endocannabinoide *2-araquidonilglicerol* (2-AG).

Por otro lado, tenemos a la CYP450, esta familia de enzimas hepáticas es responsable del metabolismo de los cannabinoides exógenos, como el tetrahidrocannabinol, que como ya sabemos es el principal compuesto psicoactivo de la marihuana.

Y por último me gustaría destacar el papel de la *Acetilcolinesterasa* (AChE), esta enzima es responsable de la degradación del endocannabinoide N-araquidonil- etanolamina, también conocido como anandamida.

En resumen, las enzimas juegan un papel importante en la interacción del sistema cannabinoide y pueden afectar la actividad de los cannabinoides endógenos y exógenos.

La transducción de señales mediadas por los cannabinoides, y, en consecuencia, los efectos desencadenados por éstos, se llevan a cabo a través de dos receptores: CB1 y CB2 ubicados en la capa exterior de nuestras células y de la familia de los receptores acoplados a proteínas G.

Hablemos en primer lugar del receptor CB1, los receptores CB1 se encuentran principalmente en el cerebro y el sistema nervioso central. Se ha demostrado que los cannabinoides, como el THC, se unen a estos receptores y activan una serie de respuestas biológicas. Esto puede resultar en efectos psicoactivos, como la alteración del estado de ánimo y la percepción sensorial. Además, la activación de los receptores CB1 puede tener efectos analgésicos y antiinflamatorios (26).

Por otro lado, el receptor CB2 se encuentra en el sistema inmunológico y en los tejidos periféricos. Se ha demostrado que los cannabinoides, como el CBD, se unen a estos receptores y pueden modular la respuesta inmunológica y reducir la inflamación. A nivel fisiológico, estos receptores de cannabinoides se activan por medio de mediadores endógenos, siendo mayoritariamente, anandamida y 2-araquidonilglicerol. Su función es modular la actividad celular principalmente en neuronas y células del sistema inmune a través de su acción de neurotransmisión inhibitoria en el sistema nervioso en general. Tienen un papel central en el funcionamiento del sistema nervioso e inmunitario, de modo que, al interferir exógenamente en él, tienen lugar profundas manifestaciones y consecuencias mentales e inmunológicas, como efectos analgésicos y neuroprotectores entre otros (27).

Además de los receptores clásicos de cannabinoides, cada vez es más evidente la existencia de otros receptores que se han sugerido como mediadores de otros efectos de los fitocannabinoides. Estos receptores que se han descubierto recientemente, son, entre otros, antiguos receptores huérfanos acoplados a proteínas G: Los receptores GPCR18, GPCR55, GPCR119, también involucrados en respuestas inmunomoduladoras y analgésicas (26,27).

PROPIEDADES MEDICAS DEL CANNABIS

En cuanto a sus posibles aplicaciones, es necesario mencionar que el cannabis, ha sido utilizado ampliamente a lo largo de la historia con propósitos tanto médicos como, recreativos (21).

La droga fue mencionada en antiguos tratados hindúes y chinos de medicina (una de las primeras evidencias de sus propiedades psicoactivas, fue encontrada en *Sheng-nung pen-ts'ao chng* la farmacopea más antigua del mundo, que describe las prácticas médicas realizadas en China, en tiempos del emperador *Shen-Nung*, en el 2700 a.C. (28), y su uso se extendió a través de Persia, a los árabes. La droga llamó la atención de los europeos en la época de la expedición napoleónica a Egipto (5). Se fue introduciendo en Europa y Estados Unidos poco a poco para su estudio, extendiéndose su utilización como hipnótico, anticonvulsivante, analgésico, ansiolítico y antitusígeno (29). Sin embargo, la generalización de su empleo como droga de abuso desde el inicio del siglo XX, ha dado lugar a la imposición de leyes restrictivas, que limitan el interés científico sobre sus potenciales efectos terapéuticos. Por ello, en 1942, el cannabis fue eliminado de la Farmacopea Estadounidense, a causa de la insistente advertencia por parte de la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*), sobre sus posibles efectos adversos. Más adelante, en 1951 se incluyó dentro del grupo de drogas narcóticas para, por último, en 1970, clasificarse como "*Schedule I drug*" lo que significa sustancia de clase I: Susceptible de ser de abuso, sin aplicación terapéutica ni seguridad definida bajo uso médico) (12).

Pero desde hace unas décadas, la situación ha comenzado a cambiar debido al creciente convencimiento de sus probables efectos terapéuticos en determinadas enfermedades y grupos especiales de la población. Es por esto que, en los últimos 20 años, muchos países han promulgado nuevas políticas en torno al cannabis, incluyendo la despenalización de la posesión, así como legalización con fines médicos o incluso, hasta recreativos. En este contexto de interés creciente, acerca del balance riesgo/beneficio del cannabis, muchos países han considerado el cannabis como posible tratamiento para combatir y/o frenar determinados mecanismos patológicos de enfermedades, como atenuante para efectos colaterales a otras medicaciones y/o como coadyuvante para mejorar la eficacia y seguridad de otros fármacos ya empleados en ciertas dolencias (21).

En relación a esto y digno de mención, es el hecho de que dos cannabinoides: Dronabinol y nabilona, están admitidos por la FDA para alivio de náuseas y estimulación del apetito (30). En continuidad a ello, un creciente número de estados en Estados Unidos, están considerando la legalización del cannabis para uso medicinal a nivel estatal (mientras sigue siendo prohibido a nivel federal), incluso permitiendo ya el acceso al mismo. Pero incluso, alarmantemente más allá del uso medicinal correspondiente, ya en ocho estados (Alaska, California, Colorado, Hawaii, Maine, Montana, Nevada, Oregon, Rhode Island, Vermont, Washington) y en el Distrito de Columbia (desde el 29 de septiembre de 2017), se permite el cultivo de la planta de cannabis para uso recreativo (21,30). En Estados Unidos es la droga de abuso más frecuentemente consumida, y desde 2007, ha experimentado una extensión notable y mayor consumo entre la gente joven (14). En

Canadá debe solicitarse certificado de exención para consumir cannabis por motivos médicos, pues de otra forma sería ilegal. También en Europa, la posesión de pequeñas cantidades de cannabis para uso recreativo o medicinal está permitido o tolerado, como por ejemplo en los Países Bajos, España, Bélgica y algunas regiones de Suiza.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

Antes de comenzar a hablar sobre la normalización en las políticas de drogas, es importante definir los términos que se van a utilizar, ya que pueden tener diferentes significados según la concepción o los intereses de cada persona. Es fundamental conocer el vocabulario que se suele encontrar en las políticas de drogas para poder entender el tema en profundidad.

Entendamos primero la palabra penalización, esta palabra hace referencia a la imposición de una sanción o castigo por parte de una autoridad competente, como resultado de haber cometido una infracción o delito. La penalización se rige por las leyes y regulaciones establecidas en cada país y puede variar según el tipo de delito o infracción cometida.

Es importante también explicar su contraria, la despenalización significa la eliminación de un tipo delictivo por medio de una ley que deroga la tipificación hasta entonces vigente. En otras palabras, se trata de dejar de penalizar una conducta que, hasta entonces, se encontraba tipificada como falta o delito por las leyes penales.⁷

Otra palabra que debemos de contextualizar es la de legalización se refiere a la eliminación de las restricciones legales y la regulación gubernamental sobre una actividad o sustancia que antes estaba prohibida o restringida. En general, la legalización implica que la actividad o sustancia se vuelve legal y regulada por el gobierno.

Y por último tenemos la normalización que consiste en someter a las sustancias que hoy son ilegales a las mismas revisiones y restricciones que, por ejemplo, los demás medicamentos o sustancias similares. Aun así, la normalización abarca muchas más cuestiones que el punto de vista legal, como son los ámbitos correspondientes a la medicina, la prevención, la sociedad, etc. (31)

La política actual en relación a los estupefacientes se fundamenta en los Convenios Internacionales sobre estupefacientes y sustancias psicotrópicas. Sin embargo, al analizar estos convenios, se puede observar un discurso que criminaliza en general la mayoría de los comportamientos relacionados con estas sustancias, sin una definición objetiva.

En la Convención Única de 1961, se menciona en un preámbulo la preocupación por la salud física y moral de todos los seres humanos, pero no se hace mención a sustancias como el tabaco o el alcohol, que tienen un impacto directo en la salud pública. Esto sugiere una doble moral en la que ciertas sustancias son aceptadas mientras que otras son estigmatizadas como sucede con el cannabis. Esto conlleva que el hecho de que algunos estupefacientes que podrían tener beneficios para la salud pública

sean juzgados de manera diferente a otras drogas como el alcohol o el tabaco, que solo se utilizan para el ocio y tienen consecuencias perjudiciales para la salud, lo cual genera controversia. Esto plantea la pregunta sobre la existencia de una moral universal y la necesidad de considerar diferentes opciones respetables en relación al uso de estupefacientes.

Centrándonos en el caso específico del cannabis, si lo analizamos desde un punto de vista científico, resulta difícil encontrar una justificación para su inclusión en las Listas I y IV de este convenio. Pero sabemos que una de las razones clave del por qué se encuentra esta sustancia en estas listas es la asociación que se ha hecho desde hace décadas al consumo del cannabis y el riesgo que conlleva para la salud. A raíz de estos mitos y rumores que se han difundido desde el 1930 son factores importantes para comprender por qué se considera a esta droga como algo totalmente perjudicial y en cambio otras como el tabaco y el alcohol no son juzgadas (32).

Si profundizamos en las políticas prohibicionistas de estas drogas hay que separar entre efectos primarios y secundarios. Los efectos primarios son consecuencia directa del consumo de la sustancia y repercute en la propia persona, un ejemplo sería el de una persona que consume dos cigarrillos de cannabis al día, es previsible que, si continúa fumando la misma cantidad durante años, esta persona sufra un deterioro de su sistema respiratorio. Y, por el contrario, los efectos secundarios son consecuencia directa de las políticas prohibidas y cabe destacar los siguientes ejemplos: La falta de condiciones higiénicas a la hora del consumo, el blanqueo del dinero procedente de la venta ilegal, la corrupción, la disminución de derechos y libertades de las personas que lo consumen y un largo etc. (33)

Personas de diferentes ideologías han criticado desde hace bastante tiempo a las políticas prohibicionistas en materia de algunas drogas, en su mayor parte las reprobaciones se basan en el fracaso de esa política en virtud de los objetivos declarados. Dos ejemplos de esto serían el caso de si al legalizar ciertos tipos de estupefacientes se pudiera aumentar la oferta y la demanda de estas sustancias en cuestión, y algo también a tener en cuenta son las consecuencias que acarrearán para las personas que consumen habitualmente cannabis y para la sociedad en general los efectos producidos a consecuencia del consumo de esta droga.

El debate está servido, ya que si algo caracteriza a nuestra sociedad es por la diferencia de opiniones a la hora de regular ciertas drogas, incluso drogas convencionales como pueden ser el café, el té, el alcohol, el tabaco o ciertos fármacos.

Lo que se acaba entendiendo es que, dentro de una misma sociedad, estas políticas prohibicionistas conviven con otras diferentes en relación con otras sustancias con una capacidad para crear dependencia o perjuicios sanitarios similares o peores que el cannabis.

LEGISLACIÓN ACTUAL SOBRE EL CANNABIS EN ESPAÑA

En el Estado Español, la legislación vigente hace referencia a la Decisión Marco 2004/757/JAI del Consejo de la Unión Europea, que se ha convertido en uno de los criterios más

importantes para regular este tipo de sustancias dentro de la Unión Europea

En España, la legislación sobre el cannabis presenta ciertas particularidades. A continuación, se resumen los aspectos clave:

- **Cultivo:** El cultivo de cannabis es considerado un delito en la legislación española, excepto en casos en los que se realice en lugares no visibles al público y con propósitos personales.
- **Consumo:** El consumo personal y privado de cannabis está despenalizado en España. Además, existen "clubes sociales de cannabis" en todo el país, aunque se considera que actúan ilegalmente al traficar con estupefacientes.
- **Comercialización:** La comercialización de cannabis para el consumo está explícitamente prohibida y penalizada según la Ley 17/1967. Pero este tema sigue siendo un debate aún en nuestros días, la última Proposición de Ley de regulación integral del cannabis (122/000228) fue presentada por el Grupo Parlamentario Republicano en el Congreso de los Diputados de España, esta propuesta se basa en una política orientada a controlar, minimizar los riesgos y reducir los daños ocasionados por las actividades relacionadas con el cannabis, así como en un marco regulatorio que elimine la ilegalidad y el mercado negro. La iniciativa fue admitida a trámite en mayo de 2022 (34) y rechazada en febrero de 2023 ya que fue apoyada por Unidas Podemos y Más País, pero rechazada por los votos del PSOE, PP y Vox. (35)
- **Uso medicinal:** Existen movimientos y partidos políticos en España que buscan establecer el uso terapéutico del cannabis. Actualmente, se está debatiendo la regulación integral del cannabis para uso medicinal en el Congreso de los Diputados.

Es importante tener en cuenta que la legislación sobre el cannabis en España puede variar dependiendo de la comunidad autónoma, lo que puede generar disparidades en su aplicación. Además, la ley española fue diseñada pensando en el cultivo de cáñamo industrial y no en cultivos para consumo personal, lo que genera lagunas en su regulación. (34,35)

JUSTIFICACIÓN

El dolor neuropático es una forma de dolor crónico que puede ser difícil de tratar con medicamentos convencionales. Los pacientes a menudo no experimentan un alivio completo del dolor y pueden sufrir efectos secundarios no deseados de los medicamentos.

El cannabis contiene varios compuestos llamados cannabinoides, como el THC y el CBD, que han demostrado en estudios preclínicos y clínicos que tienen efectos analgésicos y antiinflamatorios. Estos efectos ayudan a tratar el dolor neuropático, que es difícil de tratar con medicamentos convencionales.

Los pacientes que sufren de dolor neuropático a menudo necesitan tomar medicamentos opioides durante largos

períodos de tiempo, lo que aumenta el riesgo de dependencia y sobredosis. El uso de derivados del cannabis puede reducir la necesidad de medicamentos opioides y reducir el riesgo de adicción y sobredosis. El cannabis también puede tener efectos beneficiosos sobre otros síntomas asociados con el dolor neuropático, como la ansiedad, la depresión y el insomnio. Estos síntomas son extremadamente angustiantes para los pacientes y pueden afectar negativamente la calidad de vida. Si los derivados del cannabis ayudan a mejorar estos síntomas, pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida del paciente.

El cannabis se ha utilizado con fines medicinales durante siglos, pero aún se desconocen sus efectos terapéuticos en diversas dolencias. La investigación adicional sobre el uso de derivados del cannabis en pacientes con dolor neuropático puede conducir a una mejor comprensión de cómo y por qué funciona el cannabis en el tratamiento del dolor neuropático.

En conclusión, es importante investigar el uso de derivados del cannabis en pacientes con dolor neuropático, ya que puede representar una opción de tratamiento alternativa segura y eficaz para los tipos de dolor crónico actualmente difíciles de manejar. Además, el cannabis puede reducir la necesidad de medicamentos opioides y tener efectos beneficiosos sobre otros síntomas asociados con el dolor neuropático. La investigación adicional podría conducir a una mejor comprensión de cómo y por qué funciona el cannabis en el tratamiento del dolor neuropático.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Evaluar los efectos que produce la administración de derivados del cannabis en pacientes con dolor neuropático.

Objetivos específicos

- Valorar la eficacia analgésica de la administración de cannabis en pacientes con dolor neuropático.

- Evaluar los cambios que se presentan en la función cognitiva en los pacientes con dolor neuropático que son tratados con derivados del cannabis.
- Analizar los efectos adversos que pueden deberse a la administración de derivados del cannabis en pacientes con dolor neuropático.

MATERIAL Y MÉTODOS

Marco terapéutico de la enfermedad

El abordaje de este trabajo de investigación se ha efectuado en una etapa. Se procedió a realizar una revisión sistemática no estadística de la literatura donde se recopilaron artículos que abordan el tratamiento de pacientes con dolor neuropático con diferentes terapias que incluyesen componentes de cannabis sativa.

Esta revisión sistemática se llevó a cabo usando las directrices PRISMA (por sus siglas en inglés *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*) (1) con el fin de mejorar la calidad del informe de la revisión. También se utilizó el modelo de preguntas PICO para la definición de los criterios de inclusión: P (población): "Pacientes con dolor neuropático", I (intervención): "Tratamiento con cannabinoides", C (comparación): "Uso de cannabinoides con placebo", O (outcomes): "Parámetros relacionados con la influencia del uso de componentes derivados de *cannabis sativa* en el tratamiento de pacientes que presentan dolor neuropático" (2).

Se acudió al motor de búsqueda PubMed, de modo que se creó un "Search Query" que ha permitido ejecutar la búsqueda primordial de esta investigación. Mediante la herramienta Mesh y las posibilidades que ofrece esta plataforma (como "do not include mesh terms found below in the hierarchy" o "restrict to Mesh major topic" entre muchas) se han encontrado una gran variedad de artículos con un impacto aceptable que se han incluido en esta revisión. También se realizó una búsqueda estructurada en las siguientes bases de datos: Dialnet, Scielo, Scopus y Cuiden, ya que como Pubmed son fuentes de información de gran

Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión. Fuente: Elaboración propia.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos científicos publicados a partir de enero 2018 hasta julio de 2023	Artículos científicos anteriores a enero del 2018
Artículos científicos en español, portugués e inglés	Artículos científicos en otro idioma diferente a español, portugués e inglés
	Literatura gris como tesis de postgrado, actas de congresos, informes de investigación, noticias de divulgación, patentes, informes técnicos, <i>weblogs</i> , memorias, cuadernos de trabajo...
Estudios clínicos aleatorizados	Revisiones bibliográficas
Población de estudio de 18 años o mayor	Población menor de 18 años
Publicaciones de cualquier país	
Artículos disponibles a texto completo	Artículos que no estén disponibles a texto completo
En el tratamiento se les administrase un derivado de la planta cannabis sativa	En el tratamiento se administrase otro componente no derivado de la planta cannabis sativa

calidad en ciencias de la salud, pudiendo garantizar de esta forma un buen soporte bibliográfico para esta revisión.

Se utilizó un lenguaje controlado por medio de tesauros, tanto en castellano como en inglés. Para ello se utilizaron *Descriptores en Ciencias de La Salud (DeCS)* y *Medical Subjects Headings (MeSH)* con diferentes combinaciones: *Neurophatic Pain* (Dolor neuropático), *Chronic Pain* (Dolor crónico), *Pain* (Dolor), *Neuralgia* (Neuralgia), *Cannabis* (Cannabis), *Cannabidiol* (Cannabidiol) *Dronabinol* (Dronabinol). Además, se emplearon operadores booleanos como "AND", con el objetivo de unir los tesauros en la búsqueda bibliográfica y obtener resultados más precisos, "OR", para incluir unos tesauros u otros y "NOT" para excluir términos. Además de un muestreo en bola de nieve mediante la revisión de las citas y referencias de los artículos recuperados en primera instancia.

Crterios de inclusión y exclusión

Para llegar a la selección final se determinaron los criterios de inclusión y exclusión representados en la Tabla 4.

Variables incluidas

La literatura científica fue examinada con el fin de determinar los efectos que produce la administración de derivados de la planta cannabis sativa en pacientes que sufren de dolor neuropático, en concreto evaluar cómo afecta a ni-

vel analgésico en la intensidad del dolor que sufren los pacientes, también en observar si se dan cambios psicológicos o en las constantes de los pacientes durante y después del tratamiento y mostrar los posibles efectos adversos a corto plazo que puede provocar el uso de este tipo de terapia.

RESULTADOS

Búsqueda principal

Tras completar la búsqueda en las diferentes bases de datos se obtuvieron un total 2413 artículos, de los cuales fueron seleccionados 6 (Tabla 5).

Tras ajustar los criterios de inclusión y exclusión los resultados se redujeron hasta los artículos, los cuales se fueron descartando después de eliminar duplicados, y tras la lectura de títulos y resúmenes (Tabla 6).

De los 768 artículos seleccionados, se procedió a la eliminación de los estudios duplicados (n = 621), entonces se escogieron 147 artículos para su posterior revisión por título y resumen. Tras leer el título se desecharon 105 artículos por no relacionar directamente la administración de componentes derivados del cannabis con los efectos provocados en personas que padecen dolor neuropático. Tras leer los resúmenes se descartaron 27 artículos por no cumplir con el objetivo general de trabajo. De las publica-

Tabla 5. Bases de datos y palabras clave empleadas en cada una de ellas. Fuente: Elaboración propia.

Base de datos	Ecuación de búsqueda	Artículos	Artículos seleccionados
PUBMED	[("Neurophatic Pain") OR ("Chronic Pain") OR ("Pain") OR ("Neuralgia")] AND [("Cannabis") OR ("Cannabidiol") OR ("Dronabinol")]	968	2 ^{36,37}
	(Neurophatic Pain) AND [("Cannabis") OR ("Cannabidiol") OR ("Dronabinol")]	457	1 ³⁸
	[("Chronic Pain") OR ("Pain")] AND [("Cannabidiol" OR ("Dronabinol"))]	329	
DIALNET	[("Neurophatic Pain") OR ("Chronic Pain") OR ("Pain")] AND [("Cannabis") OR ("Cannabidiol") OR ("Dronabinol")]	0	0
	[("Pain") OR ("Pain")] AND ("Cannabidiol")	7	0
CUIDEN	[("Neurophatic Pain") OR ("Chronic Pain") OR ("Pain")] AND [("Cannabis") OR ("Cannabidiol") OR ("Dronabinol")]	0	0
	[("Chronic Pain") OR ("Pain")] AND ("Cannabidiol")	1	0
	[("Chronic Pain") OR ("Pain")] AND [("Cannabidiol" OR ("Dronabinol"))]	1	0
	[("Chronic Pain") OR ("Pain")] AND (Cannabis)	10	0
SCIELO	[("Neurophatic Pain") OR ("Chronic Pain") OR ("Pain")] AND [("Cannabis") OR ("Cannabidiol") OR ("Dronabinol")]	6	0
	[("Chronic Pain") OR ("Pain")] AND [("Cannabis") OR ("Cannabidiol") OR ("Dronabinol")]	127	1 ³⁹
SCOPUS	[("Neurophatic Pain") OR ("Chronic Pain") OR ("Pain")] AND [("Cannabis") OR ("Cannabidiol") OR ("Dronabinol")]	378	2 ^{40,41}
	[("Chronic Pain") OR ("Pain")] AND [("Cannabis") OR ("Cannabidiol") OR ("Dronabinol")]	129	
TOTAL		2.413	6

Tabla 6. Artículos seleccionados en las diferentes bases de datos. Fuente: Elaboración propia.

Base de datos	Ecuación de búsqueda	Tras criterios de inclusión y exclusión	Tras descartar duplicados	Tras leer el título	Tras leer el resumen	Selección
PUBMED	[("Neurophatic Pain") OR ("Chronic Pain") OR ("Pain") OR ("Neuralgia")] AND [("Cannabis") OR ("Cannabidiol") OR ("Dronabinol")]	272	80	22	10	4
	(Neurophatic Pain) AND [("Cannabis") OR ("Cannabidiol") OR ("Dronabinol")]	256	10	10	5	1
	[("Chronic Pain") OR ("Pain")] AND [("Cannabidiol" OR ("Dronabinol"))]	159	42	1	0	0
DIALNET	[("Neurophatic Pain") OR ("Chronic Pain") OR ("Pain")] AND [("Cannabis") OR ("Cannabidiol") OR ("Dronabinol")]	0	0	0	0	0
	[("Pain") OR ("Pain")] AND ("Cannabidiol")]	3	3	1	0	0
CUIDEN	[("Neurophatic Pain") OR ("Chronic Pain") OR ("Pain")] AND [("Cannabis") OR ("Cannabidiol") OR ("Dronabinol")]	0	0	0	0	0
	[("Chronic Pain") OR ("Pain")] AND ("Cannabidiol")]	1	0	0	0	0
	[("Chronic Pain") OR ("Pain")] AND [("Cannabidiol" OR ("Dronabinol"))]	1	0	0	0	0
	[("Chronic Pain") OR ("Pain")] AND (Cannabis)	4	4	1	0	0
SCIELO	[("Neurophatic Pain") OR ("Chronic Pain") OR ("Pain")] AND [("Cannabis") OR ("Cannabidiol") OR ("Dronabinol")]	4	0	0	0	0
	[("Chronic Pain") OR ("Pain")] AND [("Cannabis") OR ("Cannabidiol") OR ("Dronabinol")]	65	5	5	5	1
SCOPUS	[("Neurophatic Pain") OR ("Chronic Pain") OR ("Pain")] AND [("Cannabis") OR ("Cannabidiol") OR ("Dronabinol")]	3	3	2	0	0
TOTAL		768	147	42	15	6

ciones evaluadas a texto completo (n = 15), se descartó una por no realizarse en sujetos acordes al estudio, y 5 por no medir las variables incluidas en el estudio (valorar eficacia analgésica del tratamiento, los cambios a nivel psicológico, las constantes o los efectos secundarios a corto plazo). El total de artículos incluidos en esta revisión sistemática es de 6 (Figura 2).

Parámetros de estudio

El total de pacientes incluidos en todos los estudios fue de 137 pacientes, 98 hombres y 39 mujeres, hay que destacar que en uno de los estudios las mujeres fueron excluidas debido a la evidencia de que las fluctuaciones hormonales relacionadas con la menstruación pueden alterar la sensibilidad al dolor. Respecto a la edad de los participantes es muy variable, la edad mínima fue los 18 años y la máxima los 79 años, aunque la mayor parte de los participantes rondaban en torno a las 37 ± 10 años. Entre los participantes en el estudio 17 de ellos eran pacientes sanos sin patologías previas ni

síntomas de DN y, por el contrario 120 de los pacientes elegidos presentaban síntomas de DN, entre estos 7 de ellos sufrían síndrome de dolor regional y 32 sufrían un dolor neuropático asociado al VIH.

La duración aproximada del estudio en los diferentes casos clínicos ronda las $4,5 \pm 1$ semanas, exceptuando el estudio de Eibach L. con una duración más extensa de unas 13 semanas debido a que en su estudio diferencia una fase de selección que dura una semana, una primera fase de tratamiento de 4 semanas, una fase de lavado, una nueva fase de selección de una semana y una segunda fase de tratamiento de 4 semanas siendo el estudio más largo de los analizados. Algo a destacar de todos los estudios es la fase de lavado que ya he nombrado en el anterior estudio, esta fase es importante ya que con ella los estudios se aseguran que no exista un arrastre de fármacos desde la primera fase a la segunda, además de evitar efectos placebo en los participantes. La acumulación de la fase de lavado se basó en datos que demostraban que el cannabis tenía una vida media de 5 días después de su administración a lar-

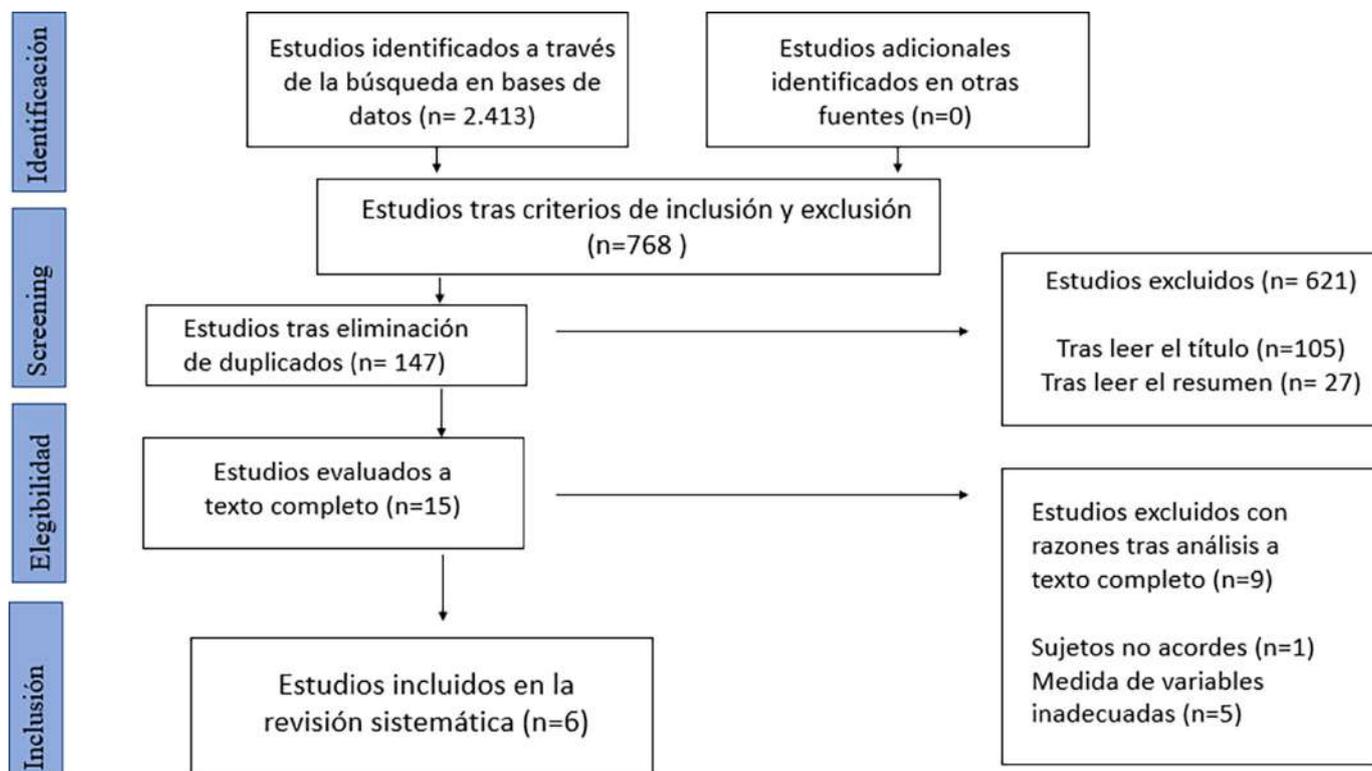


Figura 2. Diagrama de flujo de la revisión sistemática.

go plazo. Todos los artículos analizados realizaron una fase de lavado, bien hay que destacar que existen diferencias en cuanto a la duración de esta. Estudios como el de Almog S. y Arout CA. realizan una fase de lavado de 2 días y 5 días, en cambio en los trabajos realizados por Eibach L., Wallace MS. Y Weizman L. se decantan por periodos más largos, de 3 semanas, 2 semanas y una semana. El único autor que no da información sobre la fase de lavado que se realiza en su ensayo es Xu DH.

Es importante destacar que a los sujetos seleccionados se les pidió un informe completo del tratamiento médico que llevaban en la actualidad, una evaluación médica, y el historial de abuso de sustancias pasado^{36,37,39,40}, exceptuando los estudios realizados por Weizman L. y Xu DH. A los 15 participantes del estudio realizado por Weizman L. no se especifica que se les realizase ningún tipo de evaluación física ni prueba previas a la administración del tratamiento de derivados de cannabinoides. En el estudio de Xu DH. bien es cierto que no exige un informe del tratamiento actual ni de drogodependencia, pero este sí realiza un examen físico a sus participantes al igual que en el de Almog S.

Algunos artículos seleccionados creen importante evaluar el estado psicológico y realizan una evaluación psiquiátrica a sus participantes, este es el caso de los artículos publicados por Arout CA., Eibach L. y Wallace MS.

Respecto a las pruebas previas la mayoría de los autores^{36,37,39,40} en sus ensayos realizan a los participantes un control analítico de sangre y orina. Almog S., además de esto les pide una determinación de los niveles de THC previos al tratamiento. Y autores como Arout CA. y Wallace MS. adjuntan un electrocardiograma a las pruebas previas, además de las citadas anteriormente.

La vía de administración del tratamiento es algo que hay que resaltar de cada artículo, ya que dependiendo de la vía utilizada por cada autor el fármaco tendrá mayor o menor biodisponibilidad. Dos de los artículos analizados se decantan por el uso del fármaco por vía inhalatoria^{36,40}, en concreto la inhalación de Almog S. podía contener 0,5 mg de THC, 1mg de THC o placebo, además los participantes de este estudio fueron informados de cómo usar el inhalador. En cambio, Wallace MS. administra más cantidad de fármaco, pudiendo contener la inhalación 4mg de THC, 16mg de THC, 28mg de THC o placebo y no recibieron información sobre cómo usar el dispositivo de inhalación. La segunda vía más usada es la vía oral, y estudios como el de Arout CA. y Eibach L. la usan para administrar los derivados del cannabis en la prueba de sus pacientes, en específico Arout CA. administra 200mg de CBD, 400mg de CBD, 800 mg de CBD o placebo en su tratamiento y no da información sobre cómo o a qué hora deben tomar el tratamiento. En cambio, el estudio realizado por Eibach L. admisnitra 400mg de CBDV, en este se les dieron instrucciones a los participantes de tomar la solución con CBDV a las 9:00 am. Por otro lado, Weizman L. en su estudio se decanta por administrar la dosis de aceite de THC por vía sublingual, la dosis es calculada según el peso de cada participante, siendo la dosis media $15,4 \pm 2,2$ mg de THC vía sublingual o placebo, y en su estudio no dan detalles sobre si se les da información acerca de cómo tomar el tratamiento. Xu DH. administra el fármaco vía tópica, y se les dio a los sujetos una crema con 250mg de CBD o como placebo una crema elaborada con aceite de emu.

Es interesante que solo en uno de los estudios analizados se les da información acerca de los efectos que podrían experimentar al inhalar derivados del cannabis, ya que es algo que hay que tener en cuenta a la hora de valorar los

resultados 40. Además, en este estudio Wallace MS. decide también instruir a sus pacientes en técnicas de relajación

por su ocurriría alguno de los efectos indeseados que se les había descrito a posteriori.

Tabla 7. *Parámetros del estudio. Fuente: Elaboración propia.*

Autor/ año	Muestra	Duración	Detalles pretratamiento	Historial médico y pruebas previas	Tratamiento
Almog S., Aharon-Peretz J et al. (2020)	Condición: 21 sufrían DN y 7 Síndrome de dolor regional Número: 19 ♂ 8 ♀ Edad: Entre 18 y 67 años. Los pacientes continuaron con su rutina diaria de medicación.	3 sesiones, durante 6 semanas, cada sesión separada por 2 días para evitar el arrastre de medicamentos.	Consentimiento informado por escrito. Recibieron información detallada sobre el uso del inhalador.	Tratamiento médico ¿? y realización de un examen físico. Analítica de sangre, orina, determinación de niveles de THC.	Inhalado. Recibieron una inhalación de una de las tres dosis: 0,5mg de THC, 1mg de THC o placebo.
Arout CA., Haney M et al. (2022)	Condición: 17 pacientes sanos. Número: 8 ♂ 9 ♀ Edad: Entre 21 y 50 años.	4 sesiones de 8 horas durante 4 semanas, cada sesión separada por 5 días para evitar arrastre de medicamentos.	Consentimiento informado por escrito. No dan detalles de la información recibida por los pacientes.	Uso de drogas pasado, evaluación médica y psiquiátrica. Analítica de sangre y orina y electrocardiograma.	Vía oral. Todos recibieron las 4 condiciones de dosis 200mg, 400mg, 800mg de CBD o placebo.
Eibach L., Scheffel S et al (2020)	Condición: 32 pacientes con DN asociado al VIH. Número: 30 ♂ 2 ♀ Edad: Entre 18 y 65 años. Los pacientes continuaron con su rutina diaria de medicación.	13 semanas; fase de selección de una semana, una fase de tratamiento de 4 semanas, fase de lavado de 3 semanas, con una fase de selección de una semana seguida de una fase B de 4 semanas.	Consentimiento informado por escrito. Les dieron instrucciones de usar 8ml de la solución oral que se les prestaba todas las mañanas.	Uso de cannabioides pasado, evaluación médica y psiquiátrica. Analítica de sangre, orina.	Vía oral. Los frascos con agente activo contenían una dosis de 400mg día de CBDV o placebo.
Wallace MS., Marcotte et al. (2020)	Condición: 16 pacientes con DN. Número: 8 ♂ 8 ♀ Edad: Entre 21 y 50 años. Los pacientes continuaron con su rutina diaria de medicación.	4 sesiones, separadas por dos semanas para evitar el arrastre de medicamentos.	Consentimiento informado por escrito. Dieron información sobre los efectos que pueden experimentar al inhalar marihuana y fueron instruidos en técnicas de relajación.	Historial de abuso de sustancias, evaluación médica y psiquiátrica. Analítica de sangre y orina y electrocardiograma.	Inhalado. En cada reunión los pacientes fueron expuestos a 4mg, 16mg o 28 mg de THC o placebo por sesión.
Weizman L., Dayan L et al. (2018)	Condición: 15 pacientes con DN. Número: 15 ♂ Edad: Entre 24 y 40 años. Los pacientes continuaron con su rutina diaria de medicación.	2 reuniones, en un promedio de 2,9 ± 3,3, semanas, las reuniones se separaron por lo menos una semana para evitar el arrastre de medicamentos.	Consentimiento informado por escrito. No dan detalles de la información que reciben los pacientes.	No se les realizan pruebas ni exámenes previos.	Vía sublingual. En cada reunión los pacientes recibieron aceite de THC, una dosis media de 15,4+ 2,2 mg o aceite de placebo.
Xu DH., Cullen BD, et al. (2020)	Condición: 29 pacientes con DN. Número: 18 ♂ 11 ♀ Edad: Entre 35 y 79 años. Los pacientes continuaron con su rutina diaria de medicación.	4 semanas, no dieron información sobre si las sesiones se separaron para evitar el arrastre de medicamentos.	Consentimiento informado por escrito. No dan detalles de la información que reciben los pacientes.	Se les realizó un examen físico y un examen de las EEII bilaterales.	Vía tópica. Los sujetos participantes recibieron la crema que contenía 250mg de CBD o crema de aceite de emu de placebo.

Para consultar de forma más gráfica los parámetros que explico con anterioridad he realizado la Tabla 7, donde se pueden ver de forma más sencilla y general.

Los artículos escogidos también midieron aspectos relacionados con los objetivos específicos de este trabajo, como son la eficacia analgésica de la administración de estos derivados del cannabis en pacientes con dolor neuropático, observar los cambios que se presentan en la función cognitiva durante y tras el tratamiento realizado, evaluar los cambios que producen en las funciones vitales de estos pacientes y analizar los efectos adversos que pueden presentarse debidos a la administración de derivados del cannabis como tratamiento en pacientes con dolor neuropático. Estos 4 parámetros que se evalúan los he usado para dividir las tablas de datos que se presentan en la Tabla 7.

Parámetros relacionados con la eficacia del tratamiento con derivados del cannabis y el efecto analgésico en los participantes

El dolor neuropático es una condición que se caracteriza por la percepción anormal de dolor en respuesta a estímulos no dolorosos. Todos los estudios incluidos en esta revisión sistemática han evaluado la efectividad de diferentes cannabinoides en el tratamiento del DN.

Los estudios mencionados utilizan diferentes métodos y escalas para evaluar el dolor en pacientes con dolor neuropático. Comencemos hablando de estas, en todos los estudios revisados se evalúa el dolor pretratamiento durante el tratamiento y tras este para evaluar la efectividad de la sustancia administrada^{36,37,38,39,40}. Es relevante que la mayoría de los estudios usan la escala EVA (*Escala Visual Analógica*)^{36,37,38,41}, el estudio de Almog S. decide complementar la valoración del dolor además de con esta, con la VAS (*Escala Visual Analógica del Dolor*). En otro de los estudios se decide complementar esta valoración objetiva junto a *Inventario Breve de Dolor* (BPI) (Anexo 1) y el DN4i (Anexo 2)³⁹. Y por último Xu DH. utilizo la *Escala de Dolor Neuropático* (NPS) para evaluar el dolor en pacientes con DN.

El estudio de Almog S. incluyó 21 pacientes que sufrían DN o síndrome de dolor regional, en este se les administró THC inhalado en dosis de 0.5mg, 1mg o placebo en tres sesiones durante seis semanas. Los pacientes tratados con 1mg de THC experimentaron una disminución del 60% en la intensidad del dolor en comparación con el 21% de los que recibieron placebo.

En el estudio de Arout CA. incluyó a 17 pacientes sanos y evaluó la efectividad del CBD en diferentes dosis (200mg, 400mg, 800mg) en la percepción subjetiva de dolor. Los pacientes que recibieron 200mg de CBD experimentaron un aumento en el umbral CPT (Cold Pressor Test) del dolor en comparación con el placebo, mientras que la dosis de 800mg disminuyó la tolerancia al dolor y las calificaciones de dolor fueron más altas en comparación con el placebo.

En otro estudio se incluyeron 32 pacientes con DN asociado al VIH, se administró una dosis diaria de 400mg de CBDV o placebo durante 13 semanas. Solo 6 pacientes experimentaron una reducción del dolor del 30% con CBDV, mientras que 13 pacientes lo lograron con placebo³⁹.

En el estudio de Wallace MS. incluyó 16 pacientes con DN y evaluó la eficacia del THC inhalado en diferentes dosis (4mg, 16mg o 28mg). La administración de THC redujo significativamente el dolor espontáneo y evocado en los pacientes que recibieron la dosis en comparación con el placebo.

En el estudio realizado en 2018 se estudiaron las reacciones de 15 pacientes con DN, y se les administró una dosis media de $15,4 \pm 2,2$ mg de aceite de THC sublingual o placebo. Los pacientes tratados con THC experimentaron una reducción significativa del dolor subjetivo según la escala EVA.

Por último, en el estudio de Xu DH. Participaron 29 pacientes con DN y se evaluó la efectividad de una crema con 250mg de CBD y 250mg de THC. Los pacientes tratados con la crema experimentaron una disminución significativa en la percepción del dolor después de cuatro semanas de tratamiento según la NPS.

Parámetros relacionados con la eficacia del tratamiento con derivados del cannabis y el efecto psicológico en los participantes

Los cuatro estudios analizan el efecto de diferentes formas de administración de cannabinoides en pacientes con *dolor neuropático* (DN), aunque cada estudio utiliza una escala de evaluación diferente. En el estudio de Almog S. utilizo el *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB). En cambio, en el estudio realizado por Eibach L. utilizo la *Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión* (HADS) (Anexo 3), la *Impresión Global del Cambio del Paciente* (PGIC) (Anexo 4) y el *Índice de Severidad del Insomnio* (ISI) (Anexo 5). Wallace MS. decidió evaluar la depresión utilizando el Inventario de Depresión de Beck-I (Anexo 6), la escala SCID- IV (Anexo 7), la escala PASAT 25 y diferentes pruebas cognitivas. Y por último Weizman utilizaron el cuestionario de ansiedad STAI-S (Anexo 8).

En cuanto a los efectos psicológicos analizados, los cuatro estudios concluyen que no hubo diferencias significativas entre los pacientes que recibieron cannabinoides y los que recibieron placebo. Almog S. no encontró deterioro en el rendimiento cognitivo de los pacientes que recibieron THC en aerosol por vía inhalada, lo mismo ocurre con Wallace MS., además estos últimos tampoco encontraron cambios significativos en el rendimiento cognitivo de sus participantes expuestos a ninguna de las dosis inhaladas. A su vez, Eibach L. no encontró diferencias estadísticas en la calidad del sueño, la impresión subjetiva de cambio o la calidad de vida entre los pacientes que recibieron CBDV y los que recibieron placebo. Wallace et al. Tampoco obtuvo cambios significativos en el rendimiento cognitivo de los pacientes que recibieron THC en comparación con el placebo. Y, por último, Weizman L. en su estudio tampoco observó cambios significativos en los niveles de ansiedad de los pacientes que recibieron THC en comparación con el placebo. En general, estos resultados sugieren que la administración de cannabinoides no tiene efectos psicológicos significativos en pacientes con DN.

Tabla 8. Parámetros relacionados con la eficacia del tratamiento con derivados del cannabis y el efecto analgésico en los participantes. Fuente: Elaboración propia.

Autor/ año	Muestra	Duración	Escalas evaluación del dolor	Tratamiento	Efectos analgésicos
Almog S., Aharon-Peretz J et al. (2020)	Condición: 21 sufrían DN y 7 Síndrome de dolor regional Número: 19 ♂ 8 ♀ Edad: Entre 18 y 67 años.	3 sesiones, durante 6 semanas, cada sesión separada por 2 días para evitar el arrastre.	Dolor pretratamiento en la escala VAS y EVA desde un 0 a 10. *Escala VAS y EVA a los 5,15,30, 60,90, 120 y 150 minutos.	Inhalado. Con dosis de 0,5mg de THC, 1mg de THC o placebo.	Escala VAS y EVA a los 75 minutos postdosificación. La intensidad inicial del dolor disminuyó un 60% en la dosis de 1 mg de THC, un 36% con 0,5mg y por último un 21% en el placebo.
Arout CA., Haney M et al. (2022)	Condición: 17 pacientes sanos. Número: 8 ♂ 9 ♀ Edad: Entre 21 y 50 años.	4 sesiones de 8 horas durante 4 semanas, cada sesión separada por 5 días para el evitar arrastre.	Dolor pretratamiento calificaciones subjetivas de dolor iniciales de intensidad y de molestias, umbral CPT y tolerancia. Escala EVA desde un 0 a 10.	Vía oral. Una dosis 200mg, 400mg, 800mg de CBD o placebo.	La dosis de 200mg CBD aumento el umbral CPT del dolor en comparación con el placebo. La dosis de 800mg de disminuyó la tolerancia al dolor en relación con el placebo. En la molestia sin cambios. En la escala EVA las calificaciones fueron más altas en comparación con el placebo.
Eibach L., Scheffel S et al (2020)	Condición: 32 pacientes con DN asociado al VIH. Número: 30 ♂ 2 ♀ Edad: Entre 18 y 65 años.	13 semanas, con una fase de lavado de 3 semanas.	Dolor pretratamiento Se evaluaron molestias, la escala EVA desde 0 al 10. Se realizó el Inventario Breve de Dolor (BPI) 2 y el DN4i.	Vía oral. Una dosis de 400mg día de CBDV o placebo.	9 pacientes reducción media del dolor de al menos un 20% y, por lo tanto. En cambio 19 pacientes fueron respondedores al placebo. Sobre la base de reducción del dolor del 30%, 6 pacientes respondieron al CBDV y 13 al placebo, y solo 1paciente experimento una reducción del dolor del 50% con CBDV y 9 pacientes con placebo.
Wallace MS., Marcotte et al. (2020)	Condición: 16 pacientes con DN. Número: 8 ♂ 8 ♀ Edad: Entre 21 y 50 años.	4 sesiones, separadas por dos semanas para evitar el arrastre de medicamentos.	Dolor pretratamiento Evaluación de dolor espontaneo y dolor evocado al ser golpeados con un cepillo de espuma durante 1 segundo y a un filamento +de von Frey.	Inhalado. En cada reunión los pacientes fueron expuestos a 4mg ,16mg o 28 mg de THC o placebo.	La administración de THC redujo significativamente el dolor espontaneo y evocado percibido por los pacientes que tomaron la dosis en comparación con el placebo.
Weizman L., Dayan L et al. (2018)	Condición: 15 pacientes con DN. Número: 15 ♂ Edad: Entre 24 y 40 años.	2 reuniones, en un promedio de 2,9 +- 3,3, semanas, separadas por lo menos una semana para evitar el arrastre de medicamentos.	Dolor pretratamiento Escala EVA desde un 0 a 10.	Vía sublingual. Recibieron aceite de THC, una dosis media de 15,4 ± 2,2 mg o placebo.	El THC redujo significativamente el dolor subjetivo percibido en curso calificado con la puntuación VAS antes e inmediatamente después de las 2 horas.
Xu DH., Cullen BD, et al. (2020)	Condición: 29 pacientes con DN. Número: 18 ♂ 11 ♀ Edad: Entre 35 y 79 años.	4 semanas, no dieron información sobre si las sesiones se separaron para evitar el arrastre de medicamentos.	Dolor pretratamiento NPS desde un 0 a 10. *Escala NPS antes del tratamiento y nuevamente en las semanas 2 y 4.	Vía tópica. Los sujetos participantes recibieron la crema con 250mg de CBD o placebo.	Se observó una tendencia decreciente estadísticamente significativa en los siguientes dominios NPS, sensaciones intensas, agudas, de picazón, desagradables y de dolor superficial del grupo CBD en comparación con el placebo.

Tabla 9. Parámetros relacionados con la eficacia del tratamiento con derivados del cannabis y el efecto psicológico en los participantes. Fuente: Elaboración propia.

Autor/ año	Muestra	Duración	Escalas evaluación psicológicas	Tratamiento	Efectos psicológicos
Almog S., Aharon-Peretz J et al. (2020)	Condición: 21 sufrían DN y 7 Síndrome de dolor regional Número: 19 ♂ 8 ♀ Edad: Entre 18 y 67 años.	3 sesiones, durante 6 semanas, cada sesión separada por 2 días para evitar el arrastre.	Prueba (CANTAB) antes de administrar el tratamiento. *Se evaluaron las funciones cognitivas a los 15 minutos y a los 75 minutos postdosificación.	Inhalado. Con dosis de 0,5mg de THC, 1mg de THC o placebo.	No hubo evidencia de ningún deterioro consistente en el rendimiento de los sujetos tratados con THC en aerosol en las dosis estudiadas.
Eibach L., Scheffel S et al (2020)	Condición: 32 pacientes con DN asociado al VIH. Número: 30 ♂ 2 ♀ Edad: Entre 18 y 65 años.	13 semanas, con una fase de lavado de 3 semanas.	Escala HADS para evaluar la ansiedad y depresión, también la impresión global del cambio del paciente y también se realizó el ISI.	Vía oral. Una dosis de 400mg día de CBDV o placebo.	No se detectaron diferencias estadísticas entre el CBDV y el placebo mediante ninguno de los cuestionarios analizando la calidad del sueño, la impresión subjetiva de cambio o calidad de vida.
Wallace MS., Marcotte et al. (2020)	Condición: 16 pacientes con DN. Número: 8 ♂ 8 ♀ Edad: Entre 21 y 50 años.	4 sesiones, separadas por dos semanas para evitar el arrastre de medicamentos.	Se realizó a los pacientes el Inventario de Depresión de Beck-I, la escala SCID-IV, la escala PASAT 25 y pruebas cognitivas. *Las pruebas cognitivas se realizaron a los 5 minutos y luego cada 30 minutos las 3 horas adicionales.	Inhalado. En cada reunión los pacientes fueron expuestos a 4mg ,16mg o 28 mg de THC o placebo.	No cambiaron significativamente después de la administración de THC en comparación con el placebo.
Weizman L., Dayan L et al. (2018)	Condición: 15 pacientes con DN. Número: 15 ♂ Edad: Entre 24 y 40 años.	2 reuniones, en un promedio de 2,9 +- 3,3, semanas, separadas por lo menos una semana para evitar el arrastre de medicamentos.	Se realizó a los pacientes un cuestionario de ansiedad STAI-S.	Vía sublingual. Recibieron aceite de THC, una dosis media de 15,4 ± 2,2 mg o placebo.	No cambiaron significativamente después de la administración de THC en comparación con el placebo.

Parámetros relacionados con la eficacia del tratamiento con derivados del cannabis y posibles cambios en los signos vitales a corto plazo

Únicamente la mitad de los artículos revisados analizaron los cambios en los signos vitales a corto plazo que podía provocar el tratamiento con derivados del cannabis^{1,5,6}. Por lo tanto, se analizaron estos efectos en un total de 71 pacientes.

Algo importante a tener en cuenta a la hora de analizar los cambios en las constantes son las pruebas que se les realizó a cada uno de ellos. Almog S. y Xu DH. coinciden en sus estudios en que ambos autores realizan a sus participantes un examen físico en el que incluyen la toma de la *Tensión Arterial* (TA) y la *Frecuencia Cardíaca* (FC), además también piden una copia del tratamiento médico que llevan a diario

los pacientes incluidos en sus ensayos. En cambio, Weidman L. solo realiza un examen cardiovascular y no aporta más información sobre las pruebas que realiza a sus pacientes.

Por otro lado, en el estudio de Almog S. además de realizar un examen físico y evaluar el tratamiento médico pide a sus participantes que se realicen una analítica de sangre y orina, aparte de esto también les obliga a realizarse una analítica en la que se evalúen los niveles plasmáticos de THC de los participantes, estas pruebas las realiza antes de comenzar el tratamiento.

Xu DH., a diferencia de los autores anteriores pide una prueba muy concreta y relevante en su estudio, y es que Xu DH. evalúa el llenado capilar de sus participantes en EEII.

Tabla 10. Parámetros relacionados con la eficacia del tratamiento con derivados del cannabis y el efecto sobre los signos vitales de los participantes.
Fuente: Elaboración propia.

Autor/ año	Muestra	Duración	Pretratamiento	Tratamiento	Signos vitales
Almog S., Aharon-Peretz J et al. (2020)	Condición: 21 sufrían DN y 7 Síndrome de dolor regional Número: 19 ♂ 8 ♀ Edad: Entre 18 y 67 años.	3 sesiones, durante 6 semanas, cada sesión separada por 2 días para evitar el arrastre.	Historial médico: Tratamiento médico, realización de un examen físico (TA, FC). Pruebas: Analítica de sangre y orina, niveles plasmáticos de THC antes de la dosis.	Inhalado. Con dosis de 0,5mg de THC, 1mg de THC o placebo.	↓ PAD media los 30 minutos siguientes a la inhalación de una dosis de 0,5mg de THC y 60 minutos de la inhalación de 1mg de THC. ↓ FC media disminuyó a los 90 minutos después de la inhalación de 0,5mg de THC. ↑ FC en la dosis de 1mg de THC tras 15 minutos de la inhalación.
Weizman L., Dayan L et al. (2018)	Condición: 15 pacientes con DN. Número: 15 ♂ Edad: Entre 24 y 40 años.	2 reuniones, en un promedio de 2,9 + 3,3, semanas, separadas por lo menos una semana para evitar el arrastre de medicamentos.	Historial médico: Examen cardiovascular.	Vía sublingual. Recibieron aceite de THC, una dosis media de 15,4 ± 2,2 mg o placebo.	Las medidas cardiovasculares no cambiaron significativamente después de la administración de THC en comparación con el placebo.
Xu DH., Cullen BD, et al. (2020)	Condición: 29 pacientes con DN. Número: 18 ♂ 11 ♀ Edad: Entre 35 y 79 años.	4 semanas, no dieron información sobre si las sesiones se separaron para evitar el arrastre de medicamentos.	Historial médico: Tratamiento médico, realización de un examen físico (TA, FC) y llenado capilar.	Vía tópica. Los sujetos participantes recibieron la crema con 250mg de CBD o placebo.	No hay cambios significativos en los resultados de los signos vitales evaluados. El llenado capilar de 2 participantes tuvo un tiempo mayor de 3 segundos.

Xu DH junto a Weidman L. coinciden en que tras el análisis de las constantes vitales antes y después del tratamiento con cannabioides no existen cambios significativos.

En cambio, en el estudio realizado por Almog S. la presión arterial diastólica disminuye con la dosis de 0,5 mg de THC y con la dosis de 1 mg de THC. Además, ocurrió lo mismo con la FC de los participantes, se presentó una disminución de está tras la inhalación de 0,5 mg de THC. Y en cambio, con la dosis de 1 mg de THC inhalado los participantes del estudio de Almog S. presentaron un ligero aumento de la FC 15 minutos después de la inhalación.

Parámetros relacionados con la eficacia del tratamiento con derivados del cannabis y posibles efectos secundarios presentados a corto plazo

En los estudios realizados por Xu DH. y Weidman MS. no consideraron oportuno analizar los posibles efectos secundarios derivados de la administración de CBD o THC, por lo que no tenemos datos de estos dos estudios analizados.

En cambio, el resto de autores sí que tuvo en cuenta el análisis de estos datos^{1,2,3,4}. Por ello, en un total de 90 participantes se evaluaron los posibles efectos secundarios derivados de la administración de cannabinoides a corto plazo.

Algo relevante a destacar es que algunos estudios analizados dieron información a los participantes^{36,39,40}. En el caso de Eibach L. y Almog S. dan instrucciones básicas a los par-

ticipantes de su estudio sobre el uso de los dispositivos que usaron para tomar la dosis de CBDV y THC. En cambio, en el estudio realizado por Wallace MS. se decidió dar información sobre los posibles efectos adversos que podían experimentar los participantes debido al uso de derivados del cannabis en el estudio, además este autor decidió dar instrucciones a los participantes sobre cómo actuar ante estos, y por ello les enseñó técnicas de relajación.

En todos los estudios los participantes presentan algún tipo de *Efectos Adversos* (EA)^{36,37,38,39,40,41}. Es importante destacar que a su vez en todos los estudios gran parte de los sujetos presentaron también EA en la sesión que se administró placebo. Por ejemplo, en el estudio realizado por Aroust CA. el 30% de los participantes informaron de EA con la dosis administrada de CBD, a su vez un 30% manifestó lo mismo con el placebo. En cambio, en los estudios de Almog S., Eibach L. y Wallace MS. los EA tras la administración del placebo se dieron en un porcentaje aproximado de un 70%, en cambio los EA tras la administración de cada tratamiento con derivados de cannabis dio lugar a efectos secundarios en un 100% de los participantes.

Los EA que manifestaron los sujetos de los estudios fueron variados, el EA que más destaca frente a los demás es el letargo y la somnolencia^{36,37,40}. Bien es cierto que en los estudios realizados por Almog S. y Aroust CA., un efecto no deseado que experimentan varios de sus participantes son los mareos. A su vez el fenómeno de boca seca

Tabla 11. Parámetros relacionados con la eficacia del tratamiento con derivados del cannabis y posibles efectos secundarios presentados a corto plazo.
Fuente: Elaboración propia.

Autor/ año	Muestra	Duración	Detalles pretratamiento	Tratamiento	Efectos adversos
Almog S., Aharon-Peretz J et al. (2020)	Condición: 21 sufrían DN y 7 Síndrome de dolor regional Número: 19 ♂ 8 ♀ Edad: Entre 18 y 67 años.	3 sesiones, durante 6 semanas, cada sesión separada por 2 días para evitar el arrastre.	Información: Recibieron información detallada sobre el uso del inhalador. Se preguntó usado la escala VAS sobre valores como mareos, náuseas, dolor de cabeza, irritación de garganta, boca seca o sensación general al inicio.	Inhalado. Con dosis de 0,5mg de THC, 1mg de THC o placebo. *Se preguntó usado la escala VAS sobre estos valores a los 5, 15,30,60,90,120 y 150 minutos después de la inhalación.	El 100% presentaron EA con la administración de THC, y un 70% aproximadamente. Entre ellos sensación de sobredosis (20%), tos (10%), debilidad (9%), inquietud (8%), boca seca (7%), mareos (6%), somnolencia (6%), náuseas (4%) y disminución moderada de la PA (3%).
Arout CA., Haney M et al. (2022)	Condición: 17 pacientes sanos. Número: 8 ♂ 9 ♀ Edad: Entre 21 y 50 años.	4 sesiones de 8 horas durante 4 semanas, cada sesión separada por 5 días para el evitar arrastre.	Consentimiento informado por escrito. No dan detalles de la información recibida por los pacientes.	Vía oral. Una dosis 200mg, 400mg, 800mg de CBD o placebo. * Se preguntó tras cada sesión.	El 30% de los participantes informaron de EA con la dosis administrada de CBD, a su vez un 30% manifestó lo mismo con el placebo. Entre los EA están letargo, malestar estomacal, y cambios de humor o mareos.
Eibach L., Scheffel S et al (2020)	Condición: 32 pacientes con DN asociado al VIH. Número: 30 ♂ 2 ♀ Edad: Entre 18 y 65 años.	13 semanas, con una fase de lavado de 3 semanas.	Consentimiento informado por escrito. Les dieron instrucciones de usar 8ml de la solución oral que se les prestaba todas las mañanas.	Vía oral. Una dosis de 400mg día de CBDV o placebo.	El 91% de ellos experimentaron algún EA durante el tratamiento con CBDV, y el 79,4% tuvieron algún EA durante el placebo. Entre ellos diarrea y boca seca (3 casos durante cada tratamiento).
Wallace MS., Marcotte et al. (2020)	Condición: 16 pacientes con DN. Número: 8 ♂ 8 ♀ Edad: Entre 21 y 50 años.	4 sesiones, separadas por dos semanas para evitar el arrastre de medicamentos.	Consentimiento informado por escrito. A los pacientes se les proporcionó información sobre los efectos que pueden experimentar al inhalar marihuana y fueron instruidos en técnicas de relajación.	Inhalado. En cada reunión los pacientes fueron expuestos a 4mg, 16mg o 28 mg de THC o placebo.	El 100% de los participantes presentaron euforia con la administración de THC y a casi el 60% para el placebo. Únicamente con las dosis altas de THC se manifestó la somnolencia.

también predomina en los EA de los estudios de Almog S. y Eibach L. Otros EA no tan importantes pero que se analizan en diferentes estudios son sensación de sobredosis³⁶, tos³⁶, debilidad³⁶, inquietud³⁶, náuseas^{36,37}, diarrea 39 o euforia⁴⁰.

DISCUSIÓN

La revisión de evidencias basadas en artículos respecto a evaluar la administración de derivados del cannabis en pacientes con dolor neuropático ha mostrado cambios a tener en cuenta en los pacientes examinados en la bibliografía revisada en parámetros tanto objetivos como subjetivos.

Es importante analizar el impacto de algunos parámetros analizados en los diferentes estudios. Respecto al sexo en

total, se incluyeron 137 pacientes en todos los estudios, de los cuales 98 eran hombres y 39 eran mujeres. Sin embargo, en el estudio de Weizman L. las mujeres fueron excluidas debido a la evidencia de que las fluctuaciones hormonales relacionadas con la menstruación pueden alterar la sensibilidad al dolor. Esta exclusión de las mujeres en un estudio plantea una limitación en términos de generalización de los resultados a la población femenina.

Otro factor a tener en cuenta es la edad de los participantes, en la que se presentó una variabilidad significativa, con una edad mínima de 18 años y una edad máxima de 79 años. La mayoría de los participantes tenían alrededor de 37 ± 10 años. Es importante tener en cuenta esta variabilidad en la edad, ya que las respuestas al tratamiento pueden diferir según la edad de los pacientes.

La duración de las pruebas también puede influir en los resultados del estudio. Se observó el tiempo en el que se realizaron los estudios varió entre aproximadamente $4,5 \pm 1$ semanas y 13 semanas. El estudio en particular de Eibach L. tuvo una duración más extensa debido a fases de selección y tratamiento adicionales. La fase de lavado, presente en todos los estudios, fue una parte importante del diseño experimental para evitar el arrastre de fármacos y minimizar los efectos placebo en los participantes 1,2,3,4,5,6. Por ello hay que tener en cuenta que las diferencias en la duración de la fase de lavado entre los estudios pueden influir en los resultados, ya que puede haber una acumulación o eliminación variable de los efectos de los cannabinoides en el organismo de los participantes.

Otro elemento que debemos tener en cuenta a la hora de evaluar los resultados es si los pacientes incluidos presentaban patologías previas, además de otros síntomas aparte del dolor neuropático. Un ejemplo de ello es que en el estudio de Almog S. se identificó que algunos pacientes sufrían síndrome de dolor regional además de dolor neuropático asociado al Virus de Inmunodeficiencia Humana. Esta diversidad en los perfiles de los participantes puede afectar la interpretación de los resultados, ya que las diferentes causas subyacentes del dolor neuropático pueden influir en la respuesta al tratamiento.

En relación a los procedimientos de evaluación, la mayoría de los estudios requirieron informes completos del tratamiento médico actual de los participantes, evaluaciones médicas y registros de historial de abuso de sustancias. Sin embargo, algunos estudios no proporcionaron detalles sobre estas evaluaciones previas^{2,5,6}. Esto puede ser una limitación, ya que la falta de información sobre el tratamiento médico y los antecedentes de abuso de sustancias puede afectar la interpretación de los resultados y la comprensión de estos factores.

Por último, cabe destacar que, en la vía de administración del tratamiento, se observaron diferentes enfoques que pueden variar en los resultados obtenidos. Algunos estudios utilizaron la vía inhalatoria^{1,4}, mientras que otros utilizaron la vía oral, sublingual o tópica^{2,3,5,6}. Cada vía de administración puede tener diferentes biodisponibilidades y eficacias, lo que puede influir en los resultados. Además, la dosis y las pautas de administración también variaron entre los estudios, lo que puede afectar la consistencia de los efectos observados.

Respecto al análisis por objetivos, uno de los principales fue evaluar la eficacia analgésica en el tratamiento del DN. Los resultados indican que los cannabinoides parecen tener un efecto positivo en el tratamiento del dolor neuropático 1,2,3,4,5,6, aunque la dosis y la vía de administración pueden influir en su efectividad. Los estudios muestran que el THC y el CBD pueden ser efectivos en el tratamiento del dolor neuropático, pero los pacientes pueden responder de manera diferente a cada tratamiento y dosis. Por ejemplo, en un estudio de Almog S. se administró THC inhalado en dosis de 0.5mg, 1mg o placebo en tres sesiones durante seis semanas a 21 pacientes que sufrían DN o síndrome de dolor regional. Los pacientes tratados con 1mg de THC experimentaron una disminución del 60% en la intensidad del dolor en comparación con el 21% de los que recibie-

ron placebo. En otro estudio, se evaluó la efectividad del CBD en diferentes dosis (200mg, 400mg, 800mg) en la percepción subjetiva de dolor en 17 pacientes sanos. Los pacientes que recibieron 200mg de CBD experimentaron un aumento en el umbral CPT del dolor en comparación con el placebo, mientras que la dosis de 800mg disminuyó la tolerancia al dolor y las calificaciones de dolor fueron más altas en comparación con el placebo².

Otro hallazgo importante fue descubrir que en los cuatro estudios que se analizan existen diferencias psicológicas y cognitivas en los pacientes sometidos al tratamiento con cannabinoides, pero a pesar de esto no experimentan cambios significativos en comparación con el tratamiento placebo, bien es cierto que cabe destacar que cada estudio utiliza una escala de evaluación diferente^{1,3,4,5}. En general, estos resultados sugieren que la administración de cannabinoides no tiene efectos psicológicos significativos en pacientes con DN. Los estudios de Almog S. y Wallace MS. no encontraron cambios significativos en el rendimiento cognitivo de los pacientes que recibieron THC en comparación con el placebo. Además, Eibach L. no encontró diferencias estadísticas en la calidad del sueño, la impresión subjetiva de cambio o la calidad de vida entre los pacientes que recibieron CBDV y los que recibieron placebo. Por último, Weizman L. en su estudio no encontró cambios significativos en los niveles de ansiedad de los pacientes que recibieron THC en comparación con el placebo.

Únicamente la mitad de los estudios revisados evaluaron los cambios en las funciones vitales de los pacientes y los resultados fueron de tipo mixto^{1,5,6}. Los estudios de Xu DH. y Weidman L. no mostraron cambios significativos en las constantes vitales después del tratamiento con cannabinoides. Sin embargo, Almog S. encontró que la presión arterial diastólica disminuyó con una dosis de 0,5 mg de THC, y la frecuencia cardíaca disminuyó después de inhalar 0,5 mg de THC. Con una dosis de 1 mg de THC, los participantes mostraron un ligero aumento en la frecuencia cardíaca 15 minutos después de la inhalación. En general, no se observaron cambios significativos en las funciones vitales, como la presión arterial y la frecuencia cardíaca, en los pacientes que recibieron cannabinoides en comparación con los que recibieron placebo.

Por último, algo que preocupa tanto a los pacientes como a los autores que realizan investigación con fármacos derivados del cannabis son los posibles efectos adversos que puede provocar en los pacientes. En esta revisión, autores como Xu DH. y Weidman MS. no analizan los posibles efectos secundarios derivados de la administración de CBD o THC, mientras que el resto de autores sí que tuvo en cuenta el análisis de estos datos 1,2,3,4. Los efectos secundarios más comunes fueron letargo 2 y somnolencia 1,4, aunque también se reportaron mareos^{1,2}, boca seca^{1,3}, sensación de sobredosis¹, tos¹, debilidad¹, inquietud¹, náuseas¹, diarrea³ y euforia⁴. Es importante destacar que en todos los estudios los participantes presentaron algún tipo de efecto adverso, tanto en la sesión que se administró cannabinoides como en la que se administró placebo, incluso en algunos estudios el porcentaje de efectos adversos fue igual en la sesión de placebo que en la que se administró CBD².

A pesar de los hallazgos prometedores, es importante destacar algunas limitaciones de los estudios revisados. En primer lugar, el tamaño de la muestra en la mayoría de los estudios fue relativamente pequeño, lo que limita la generalización de los resultados a una población más amplia. Además, los estudios utilizaban diferentes escalas de evaluación y diferentes métodos de administración de cannabinoides, lo que dificulta la comparación directa de los resultados.

Otra limitación importante es la falta de estudios que incluyan a mujeres en sus muestras. Aunque se menciona que las mujeres fueron excluidas en uno de los estudios debido a las fluctuaciones hormonales relacionadas con la menstruación, esto limita la comprensión de cómo los cannabinoides pueden afectar a las mujeres con dolor neuropático y plantea la necesidad de investigaciones adicionales en esta área.

Además, los estudios revisados tuvieron una duración relativamente corta, con un seguimiento de aproximadamente 4,5 a 13 semanas. Esto plantea preguntas sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo de los cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático. Se necesitan estudios a más largo plazo para evaluar los efectos y la tolerabilidad de los cannabinoides.

En resumen, los estudios revisados sugieren que los cannabinoides pueden ser eficaces en el tratamiento del dolor neuropático. Se observaron reducciones significativas en la intensidad del dolor en los pacientes tratados con cannabinoides en comparación con el placebo en algunos de los estudios. Sin embargo, se necesita más investigación para comprender mejor los efectos de los cannabinoides en diferentes poblaciones, incluidas las mujeres, y para evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo.

CONCLUSIONES

En conclusión, los estudios revisados sugieren que los derivados del cannabis, como los cannabinoides CBD, THC y CBDV, pueden ser una opción prometedora en el tratamiento del dolor neuropático. La evidencia actual indica que pueden reducir la intensidad del dolor y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Sin embargo, existen limitaciones en los estudios revisados. El tamaño de la muestra fue pequeño en muchos de ellos, lo que limita la generalización de los resultados. Además, se utilizaron diferentes escalas de evaluación y métodos de administración de cannabinoides, lo que dificulta la comparación directa de los estudios. La exclusión de mujeres en los ensayos también plantea interrogantes sobre los efectos de los cannabinoides en esta población y la necesidad de investigaciones adicionales.

Además, los estudios tuvieron una duración relativamente corta, lo que no permite evaluar los efectos a largo plazo y la tolerabilidad a largo plazo de los cannabinoides. Se necesitan más investigaciones a largo plazo para comprender mejor los beneficios y los posibles efectos adversos a largo plazo.

A pesar de estas limitaciones, los estudios revisados sugieren que los cannabinoides pueden ser una opción terapéutica efectiva y segura para el tratamiento del dolor neuropático. Sin embargo, es importante que los profesionales de la salud y los pacientes consideren cuidadosamente los beneficios potenciales y los posibles riesgos antes de iniciar este tipo de tratamiento.

En última instancia, se requiere más investigación en esta área para establecer pautas claras y respaldar la evidencia existente. Es fundamental realizar estudios más amplios, bien diseñados y a largo plazo para proporcionar una comprensión más completa de los efectos de los cannabinoides en el dolor neuropático y para determinar su lugar en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Watson JC. Dolor Crónico - Enfermedades Cerebrales, medulares Y Nerviosas [Internet]. Manual MSD versión para público general. Manuales MSD; 2023 [cited 2023Apr10]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/hogar/enfermedades-cerebrales,-medulares-y-nerviosas/dolor-dolor-cr%C3%B3nico#:~:text=El%20dolor%20cr%C3%B3nico%20es%20un,que%20causaron%20inicialmente%20el%20dolor>
2. Trouvin, A.-P.; Perrot, S. Nuevos conceptos de dolor. *Mejor práctica Res. clin. Reumatol.* 2019, 33, 101415.
3. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018;320(23):2448– 2460. doi:10.1001/jama.2018.18472
4. Li HL, Lin H. An archaeological and historical account of cannabis in China. *Econ Bot* 1974;28(4):437-47.
5. Aviram J, Pud D, Gershoni T, Schiff-Keren B, Ogintz M, Vulfsons S, Yashar T, Adahan HM, Brill S, Amital H, Goor-Aryeh I, Robinson D, Green L, Segal R, Fogelman Y, Tsvieli O, Yellin B, Vysotski Y, Morag O, Tashlykov V, Sheinfeld R, Goor R, Meiri D, Eisenberg E. Medical cannabis treatment for chronic pain: Outcomes and prediction of response. *Eur J Pain.* 2021 Feb;25(2):359-374. doi: 10.1002/ejp.1675. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33065768.
6. International Association for the study of pain: IASP [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). 2023 [cited 2023Mar31]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/>
7. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain [Internet]. *Neurology*. Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology; 2008 [cited 2023Mar31]. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/70/18/1630>
8. Vidal Fuentes J. Neuropathic pain: a constant challenge. 2021;28(3).

9. Colloca L;Ludman T;Bouhassira D;Baron R;Dickenson AH;Yarnitsky D;Freeman R;Truini A;Attal N;Finnerup NB;Eccleston C;Kalso E;Bennett DL;Dworkin RH;Raja SN; Neuropathic pain [Internet]. Nature reviews. Disease primers. U.S. National Library of Medicine; 2017 [cited 2023Mar31]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28205574/>
10. Canós Verdecho MÁ, Llona MJ, Barrés Carsí M, Ibor Vidal PJ. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático periférico co y localizado. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen); 2017. (vienen de la 13)
11. Di Stefano G, Di Lionardo A, Di Pietro G, Cruccu G, Truini A. Pharmacotherapeutic Options for Managing Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Res Manag.* 2021; 2021:6656863. DOI: 10.1155/2021/6656863.
12. Rincón Carvajal AM, Olaya Osorio CA, Martínez Rojas S, Ibatá Bernal L. Evidence-based recommendations for the management of neuropathic pain (review of the literature). *Revista de la Sociedad Española del Dolor.* 2018;25(6). doi:10.20986/ressed.2018.3673/2018
13. El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en la Atención. Dolor neuropático en adultos: manejo farmacológico en entornos no especializados | Orientación y directrices | NIZA [Internet]. [citado el 27 de agosto de 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>.
14. Tratamiento del dolor neuropático. Revisión de las últimas guías y recomendaciones | Neurología Argentina - Elsevier [En línea]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-tratamiento-del-dolor-neuropatico-revision-S1853002811001108> [Consultado el 14 de julio de 2023]
15. Novedades en el tratamiento del dolor neuropático | Seminarios de la Fundación Española de Reumatología - Elsevier [En línea]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-novedades-el-tratamiento-del-dolor-S1577356612000243> [Consultado el 14 de julio de 2023].
16. A.B. O'Connor, R.H. Dworkin. Treatment of Neuropathic Pain: An Overview of Recent Guidelines. *Am J Med.* 122 (2009), pp. S22-S3 <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.008>
17. N. Attal, G. Cruccu, M. Haanpää, P. Hansson, T.S. Jensen, T. Nurmikko, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain EFNS Task Force. *Eur J Neurol.* 13 (2006), pp. 1153-1169 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01511.x> | Medline
18. D.E. Moulin, A.J. Clark, I. Gilron, M.A. Ware, C.P. Watson, B.J. Sessle, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain—consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 12 (2007), pp. 13-21
19. D.M. Simpson, S. Brown, J. Tobias. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology.* 70 (2008), pp. 2305-2313 <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000314647.35825.9c>
20. Pisanti S, Malfitano A, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacology & Therapeutics.* 2017;175:133-150
21. Convención Unica de 1961 sobre Estupefacientes: Enmendada por el protocolo de 1972 de modificación de la convención Unica de 1961 sobre Estupefacientes. Nueva York: Naciones Unidas; 1977.
22. National Institute on Drug Abuse. El Cannabis (marihuana) – Reporte de investigación. [Internet]. 2018 [citado 16 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/download/1380/el-cannabis-marihuana-reporte-de-investigacion.pdf?v=7fc7d24c3dc120a03cf26348876bc1e4>
23. Haddad F, Dokmak G, Karaman R. The Efficacy of Cannabis on Multiple Sclerosis-Related Symptoms. *Life (Basel).* 2022 May 5;12(5):682. doi: 10.3390/life12050682. PMID: 35629350; PMCID: PMC9148011.
24. Laun A, Song Z. GPR3 and GPR6, novel molecular targets for cannabidiol. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2017;490(1):17-21.
25. MedlinePlus. Cannabidiol (CBD). [Internet]. 2023 [citado 16 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/natural/1439.html>
26. Zhang HB, Bean BP. Cannabidiol Inhibition of Murine Primary Nociceptors: Tight Binding to Slow Inactivated States of Nav1.8 Channels. *J Neurosci.* 2021 Jul 28;41(30):6371-6387. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3216-20.2021. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34131037; PMCID: PMC8318087.
27. Zhang HB, Bean BP. Cannabidiol Inhibition of Murine Primary Nociceptors: Tight Binding to Slow Inactivated States of Nav1.8 Channels. *J Neurosci.* 2021 Jul 28;41(30):6371-6387. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3216-20.2021. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34131037; PMCID: PMC8318087.
28. Miller RJ, Miller RE. Is cannabis an effective treatment for joint pain? *Clin Exp Rheumatol.* 2017; Sep;35. Suppl:107(5):59-67
29. Lim K, See Y, Lee J. A Systematic Review of the Effectiveness of Medical Cannabis for Psychiatric, Movement and Neurodegenerative Disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience.* 2017;15(4):301-312.
30. Taylor C. file:///C:/Users/Ainhoa/Downloads/2573_FDA_Cannabis_EUA_Cassandra_Taylor_SPA.pdf. Pápel de la FDA en la reglamentación de productos de cannabis; 11 de diciembre de 2020.

31. Fusero M. Conceptos básicos para un cambio de paradigma posible en las políticas de drogas; 2011. 69 p.
32. Convención única de 1961 sobre estupefacientes. Enmendada por el Protocolo de 1972 de Modificación de la Convención Unica de 1961 sobre Estupefacientes; 2 de agosto de 1972; NACIONES UNIDAS.
33. Baratta A. Por una teoría materialista de la criminalidad y del control social. Santiago de Compostela: Servizo de Publicacións da Universidade de Santiago de Compostela; 1989.
34. Proposición de Ley de regulación integral del cannabis. Presentada por el Grupo Parlamentario Republicano., Ley, 27 de mayo de 2022 (España).
35. Proposición de Ley de regulación integral del cannabis. Presentada por el Grupo Parlamentario Republicano. Rechazada, Ley n.º 122/000228, 27 de febrero de 2023 (España).
36. Almog, S. PubMed Central (PMC) [Internet]. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial; [consultado el 17 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7496774/>.
37. Arout, C., Haney, M., Herrmann, E. et al. A placebo-controlled investigation of the analgesic effects, abuse liability, safety and tolerability of a range of oral. *Br Pharmacol Soc.* 2021;1(9).
38. Xu DX, Cullen B, Tang M. The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. *Curr Pharm Biotechnol.* 2020.
39. Eibach L, Scheffel S, Cardebring M. Cannabidivarin for HIV-Associated Neuropathic Pain: A Randomized, Blinded, Controlled Clinical Trial. *Clin Pharmacol Amp Ther.* 2021;4(109):1055-62.
40. Wallace M, Marcotte T, Umlauf A. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *J Pain.* 2020.
41. Weizman L, Dayan L, Brill S. Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity. *Am Acad Neurol.* 2018;91(14):1285-94.

ANEXOS

Anexo 1. Cuestionario Douleur Neuropathique en 4 questions.

Cuestionario DN4

(Versión española del cuestionario Dolour Neuropathique 4¹)

Responda a las cuatro preguntas siguientes marcando sí o no en la casilla correspondiente.

ENTREVISTA AL PACIENTE

Pregunta 1: ¿Tiene su dolor alguna de estas características?

	Si	No
1 Quemazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Sensación de frío doloroso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Descargas eléctricas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pregunta 2: ¿Tiene en la zona donde le duele alguno de estos síntomas?

	Si	No
4 Hormigueo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Pinchazos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Entumecimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 escozor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXPLORACIÓN DEL PACIENTE

Pregunta 3: ¿Se evidencia en la exploración alguno de estos signos en la zona dolorosa?

	Si	No
8 Hipoestesia al tacto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Hipoestesia al pinchazo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pregunta 4: ¿El dolor se provoca o intensifica por?

	Si	No
10 El roce	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¹ Versión Francesa (Francia): Bouhassira D, et al. Pain 2005; 114: 29-36.
 Versión Española (España): Pérez C, et al. EFIC 2006.

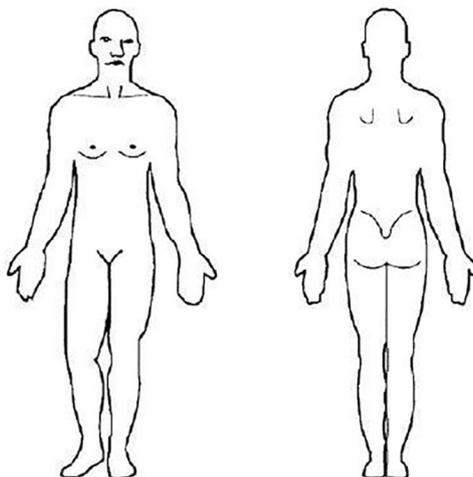
Anexo 2. Escala de Leeds.

ESCALA DEL DOLOR S-LANSS

Evaluación de signos y síntomas neuropáticos de Leeds (auto-cumplimentación)

NOMBRE _____ FECHA _____

- Este cuestionario puede proporcionarnos información sobre el tipo de dolor que usted está experimentando. De este modo, puede ayudarnos a seleccionar la mejor opción de tratamiento para su dolor.
- Por favor, colorea en el siguiente diagrama las zonas donde usted siente dolor. En caso de presentar dolor en más de una zona, **solamente colorea la zona donde el dolor es más intenso (área de dolor principal)**.



- Por favor, indique en la siguiente escala la intensidad de su dolor (el dolor dibujado en el diagrama anterior) durante la última semana, donde: “0” refleja sin dolor y “10” refleja dolor de mayor intensidad posible.

SIN DOLOR	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	DOLOR DE MAYOR INTENSIDAD POSIBLE
------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--

- En el reverso de esta página, hay 7 preguntas sobre su dolor (el del diagrama).
- Piense como percibió el dolor indicado en el diagrama **durante la última semana**. Realice un círculo alrededor de las descripciones más concordantes con su dolor. Estas descripciones pueden coincidir con su dolor o no hacerlo, pero no atienden a la intensidad del mismo.
- Únicamente haga un círculo alrededor de las respuestas que describen su dolor. **Por favor, de la vuelta a la página.**

Anexo 3. Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS).**5.9. Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión
(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)**

1

Los médicos conocen la importancia de los factores emocionales en la mayoría de enfermedades. Si el médico sabe cuál es el estado emocional del paciente puede prestarle entonces mejor ayuda.

Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda. Lea cada pregunta y subraye la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana.

No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta; en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:

3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

0. Ciertamente, igual que antes
1. No tanto como antes
2. Solamente un poco
3. Ya no disfruto con nada

A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

3. Sí, y muy intenso
2. Sí, pero no muy intenso
1. Sí, pero no me preocupa
0. No siento nada de eso

D.2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

0. Igual que siempre
1. Actualmente, algo menos
2. Actualmente, mucho menos
3. Actualmente, en absoluto

A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

D.3. Me siento alegre:

3. Nunca
2. Muy pocas veces
1. En algunas ocasiones
0. Gran parte del día

A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a:

0. Siempre
1. A menudo
2. Raras veces
3. Nunca

D.4. Me siento lento/a y torpe:

3. Gran parte del día
2. A menudo
1. A veces
0. Nunca

A.5. Experimento una desagradable sensación de «nervios y hormigueos» en el estómago:

0. Nunca
1. Sólo en algunas ocasiones
2. A menudo
3. Muy a menudo

Anexo 4. Escala de Impresión Global del Cambio del Paciente (PGIC).**E**scala de Impresión de Mejoría Global del
Paciente (PGI-I)**P**atient Global Impression of Improvement

El PGI-I consiste en una sola pregunta que solicita al paciente que clasifique el alivio obtenido con el tratamiento que sigue según una escala de Likert de siete puntos:	
Muchísimo mejor	1
Mucho mejor	2
Un poco mejor	3
Ningún cambio	4
Un poco peor	5
Mucho peor	6
Muchísimo peor	7

Nombre del paciente :

Fecha de nacimiento : / /

Primer nombre :

Fecha de examen : / /

Anexo 5. Índice de Severidad del Insomnio (ISI).

Índice de severidad del insomnio

El índice de gravedad del insomnio tiene siete preguntas. Las siete respuestas se suman para obtener una puntuación total. Cuando tenga su puntuación total, consulte las 'Pautas para la puntuación/interpretación' a continuación para ver dónde encaja su dificultad para dormir.

Para cada pregunta, encierre en un círculo el número que mejor describa su respuesta. Califique la GRAVEDAD ACTUAL (es decir, LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS) de su(s) problema(s) de insomnio.

Problema de insomnio	Ninguno	Poco	Moderado	Severo	Muy severo
1 Dificultad para dormir	0	1	2	3	4
2 Dificultad para mantener el sueño	0	1	2	3	4
3 Me despierto muy temprano	0	1	2	3	4

4 ¿Qué tan satisfecho/insatisfecho estás con tu patrón de sueño actual?

Muy satisfecho	Satisfecho	Moderadamente satisfecho	Insatisfecho	Muy insatisfecho
0	1	2	3	4

5 ¿Qué tan NOTABLE para los demás cree que es su problema del sueño en términos de deterioro de su calidad de vida?

No es notable	Un poco notable	Moderadamente notable	Muy notable	Demasiado notable
0	1	2	3	4

6 ¿Qué tan PREOCUPADO/ANGUSTIADO está por su problema de sueño actual?

Para nada preocupado	Un poco preocupado	Moderadamente preocupado	Muy preocupado	Demasiado preocupado
0	1	2	3	4

7 ¿Hasta qué punto considera que su problema de sueño INTERFIERE con su funcionamiento diario (por ejemplo, fatiga durante el día, estado de ánimo, capacidad para funcionar en el trabajo/tareas diarias, concentración, memoria, estado de ánimo, etc.) ACTUALMENTE?

No interfiere	Interfiere un poco	Interfiere moderadamente	Interfiere mucho	Interfiere demasiado
0	1	2	3	4

Usado por cortesía de www.myhealth.va.gov con permiso de Charles M. Morin, Ph.D., Université Laval

PSYCIENCIA

Directrices para la puntuación/interpretación:

Suma las puntuaciones de los siete elementos (preguntas 1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7) = _____ su puntuación total

Categorías de puntuación total:

0-7 = Sin insomnio clínicamente significativo

8-14 = insomnio por debajo del umbral

15-21 = Insomnio clínico (gravedad moderada) 22-28 = Insomnio clínico (grave)

Anexo 6. Inventario de Depresión de Beck-I.**Inventario de Depresión de Beck (BDI-2)**

Nombre:.....Estado Civil..... Edad:..... Sexo.....
 Ocupación Educación:..... Fecha:.....

Instrucciones: Este cuestionario consta de 21 grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada uno de ellos cuidadosamente. Luego elija uno de cada grupo, el que mejor describa el modo como se ha sentido **las últimas dos semanas, incluyendo el día de hoy**. Marque con un círculo el número correspondiente al enunciado elegido. Si varios enunciados de un mismo grupo le parecen igualmente apropiados, marque el número más alto. Verifique que no haya elegido más de uno por grupo, incluyendo el ítem 16 (cambios en los hábitos de Sueño) y el ítem 18 (cambios en el apetito)

1. Tristeza

- 0 No me siento triste.
- 1 Me siento triste gran parte del tiempo
- 2 Me siento triste todo el tiempo.
- 3 Me siento tan triste o soy tan infeliz que no puedo soportarlo.

2. Pesimismo

- 0 No estoy desalentado respecto del mi futuro.
- 1 Me siento más desalentado respecto de mi futuro que lo que solía estarlo.
- 2 No espero que las cosas funcionen para mí.
- 3 Siento que no hay esperanza para mi futuro y que sólo puede empeorar.

3. Fracaso

- 0 No me siento como un fracasado.
- 1 He fracasado más de lo que hubiera debido.
- 2 Cuando miro hacia atrás, veo muchos fracasos.
- 3 Siento que como persona soy un fracaso total.

4. Pérdida de Placer

- 0 Obtengo tanto placer como siempre por las cosas de las que disfruto.
- 1 No disfruto tanto de las cosas como solía hacerlo.
- 2 Obtengo muy poco placer de las cosas que solía disfrutar.
- 3 No puedo obtener ningún placer de las cosas de las que solía disfrutar.

5. Sentimientos de Culpa

- 0 No me siento particularmente culpable.
- 1 Me siento culpable respecto de varias cosas que he hecho o que debería haber hecho.

- 2 Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.
- 3 Me siento culpable todo el tiempo.

6. Sentimientos de Castigo

- 0 No siento que este siendo castigado
- 1 Siento que tal vez pueda ser castigado.
- 2 Espero ser castigado.
- 3 Siento que estoy siendo castigado.

7. Disconformidad con uno mismo.

- 0 Siento acerca de mí mismo que siempre.
- 1 He perdido la confianza en mí mismo.
- 2 Estoy decepcionado conmigo mismo.
- 3 No me gusto a mí mismo.

8. Autocrítica

- 0 No me critico ni me culpo más de lo habitual
- 1 Estoy más crítico conmigo mismo de lo que solía estarlo
- 2 Me critico a mí mismo por todos mis errores
- 3 Me culpo a mí mismo por todo lo malo que sucede.

9. Pensamientos o Deseos Suicidas

- 0 No tengo ningún pensamiento de matarme.
- 1 He tenido pensamientos de matarme, pero no lo haría
- 2 Querría matarme
- 3 Me mataría si tuviera la oportunidad de hacerlo.

10. Llanto

- 0 No lloro más de lo que solía hacerlo.
- 1 Lloro más de lo que solía hacerlo
- 2 Lloro por cualquier pequeñez.
- 3 Siento ganas de llorar pero no puedo.

11 Agitación

- 0 No estoy más inquieto o tenso que lo habitual.
- 1 Me siento más inquieto o tenso que lo habitual.
- 2 Estoy tan inquieto o agitado que me es difícil quedarme quieto
- 3 Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar siempre en movimiento o haciendo algo.

12 Pérdida de Interés

- 0 No he perdido el interés en otras actividades o personas.
- 1 Estoy menos interesado que antes en otras personas o cosas.
- 2 He perdido casi todo el interés en otras personas o cosas.
- 3. Me es difícil interesarme por algo.

13. Indecisión

- 0 Tomo mis propias decisiones tan bien como siempre.
- 1 Me resulta más difícil que de costumbre tomar decisiones
- 2 Encuentro mucha más dificultad que antes para tomar decisiones.
- 3 Tengo problemas para tomar cualquier decisión.

14. Desvalorización

- 0 No siento que yo no sea valioso
- 1 No me considero a mi mismo tan valioso y útil como solía considerarme
- 2 Me siento menos valioso cuando me comparo con otros.
- 3 Siento que no valgo nada.

15. Pérdida de Energía

- 0 Tengo tanta energía como siempre.
- 1. Tengo menos energía que la que solía tener.
- 2. No tengo suficiente energía para hacer demasiado
- 3. No tengo energía suficiente para hacer nada.

16. Cambios en los Hábitos de Sueño

- 0 No he experimentado ningún cambio en mis hábitos de sueño.
- 1^a. Duermo un poco más que lo habitual.
- 1b. Duermo un poco menos que lo habitual.
- 2a Duermo mucho más que lo habitual.
- 2b. Duermo mucho menos que lo habitual
- 3^a. Duermo la mayor parte del día
- 3b. Me despierto 1-2 horas más temprano y no puedo volver a dormirme

17. Irritabilidad

- 0 No estoy tan irritable que lo habitual.
- 1 Estoy más irritable que lo habitual.
- 2 Estoy mucho más irritable que lo habitual.
- 3 Estoy irritable todo el tiempo.

18. Cambios en el Apetito

- 0 No he experimentado ningún cambio en mi apetito.
- 1^a. Mi apetito es un poco menor que lo habitual.
- 1b. Mi apetito es un poco mayor que lo habitual.
- 2a. Mi apetito es mucho menor que antes.
- 2b. Mi apetito es mucho mayor que lo habitual
- 3^a. No tengo apetito en absoluto.
- 3b. Quiero comer todo el día.

19. Dificultad de Concentración

- 0 Puedo concentrarme tan bien como siempre.
- 1 No puedo concentrarme tan bien como habitualmente
- 2 Me es difícil mantener la mente en algo por mucho tiempo.
- 3 Encuentro que no puedo concentrarme en nada.

20. Cansancio o Fatiga

- 0 No estoy más cansado o fatigado que lo habitual.
- 1 Me fatigo o me canso más fácilmente que lo habitual.
- 2 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer muchas de las cosas que solía hacer.
- 3 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer la mayoría de las cosas que solía hacer.

21. Pérdida de Interés en el Sexo

- 0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.
- 1 Estoy menos interesado en el sexo de lo que solía estarlo.
- 2 Estoy mucho menos interesado en el sexo.
- 3 He perdido completamente el interés en el sexo.

Puntaje Total:

Anexo 7. Escala SCID-IV.

SCID – II

Escala de Evaluación de Trastornos de Personalidad

El SCID-II está basado en el DSM-IV, en el apartado de Trastornos de la Personalidad.

Consta de 120 preguntas cerradas.

Para obtener la calificación, se contabilizan sólo las respuestas "SI". Revisar la tabla que se incluye a continuación:

Escala	PREGUNTAS	MÍNIMO	TRASTORNO DE LA PERSONALIDAD
A	1 – 7	4	Trastorno de la personalidad por evitación
B	8 – 15	5	Trastorno de la personalidad por dependencia
C	16 – 26	5	Trastorno obsesivo – compulsivo
D	27 – 35	5	Pasivo – agresivo
E	36 – 48	5	Autodestructivo
F	49 – 56	4	Trastorno paranoide de la personalidad
G	57 – 64	5	Trastorno esquizotípico de la personalidad
H	65 – 69	4	Trastorno esquizoide de la personalidad
I	70 – 79	4	Trastorno histriónico de la personalidad
J	80 – 90	6	Trastorno narcisista de la personalidad
K	91 – 108	5	Trastorno límite de la personalidad
L	109 - 120	3	Trastorno antisocial de la personalidad

Anexo 8. Cuestionario de ansiedad STAI-S.**CUESTIONARIO DE ANSIEDAD ESTADO – RASGO
(STAI)****A-E**

INSTRUCCIONES

A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación de 0 a 3 que indique mejor cómo se SIENTE USTED AHORA MISMO, en este momento. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalado la respuesta que mejor describa a su situación presente

	Nada	Algo	Bastante	Mucho
1. Me siento calmado	0	1	2	3
2. Me siento seguro	0	1	2	3
3. Estoy Tenso	0	1	2	3
4. Estoy contrariado	0	1	2	3
5. Me siento cómodo (estoy a gusto)	0	1	2	3
6. Me siento alterado	0	1	2	3
7. Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras	0	1	2	3
8. Me siento descansado	0	1	2	3
9. Me siento angustiado	0	1	2	3
10. Me siento confortable	0	1	2	3
11. Tengo confianza en mi mismo	0	1	2	3
12. Me siento nervioso	0	1	2	3
13. Estoy desasosegado	0	1	2	3
14. Me siento muy “atado” (como oprimido)	0	1	2	3
15. Estoy relajado	0	1	2	3
16. Me siento satisfecho	0	1	2	3
17. Estoy preocupado	0	1	2	3
18. Me siento aturdido y sobreexcitado	0	1	2	3
19. Me siento alegre	0	1	2	3
20. En este momento me siento bien	0	1	2	3

COMPRUEBE SI HA CONTESTADO A TODAS LAS FRASES CON UNA SOLA RESPUESTA