

El cannabis medicinal no inhalado podría producir un alivio pequeño del dolor con efectos adversos transitorios en pacientes con dolor crónico

Non-inhaled medical cannabis may produce small pain relief with transient adverse effects in chronic pain patients

Comentado de:

Wang L, et al. *BMJ*. 2021;374:n1034. PMID: 34497047. doi: 10.1136/bmj.n1034¹

Objetivo

Evaluar la efectividad y seguridad del uso de cannabis medicinal y los cannabinoides para el manejo de pacientes con dolor crónico, relacionado o no relacionado al cáncer.

Diseño y fuentes de datos

Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. Los autores realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE, AMED, PsycInfo, CENTRAL, CINAHL, PubMed, Web of Science, Cannabis-Med, Epistemonikos y en registros de ensayos clínicos —Clinical Trials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EU Clinical Trials Register, y Health Canada Clinical Trials Database— hasta enero de 2021.

Selección de estudios

Los ensayos eran elegibles si incluían al menos 20 pacientes con dolor crónico (de tres o más meses de duración) asignados al azar a recibir cualquier forma de cannabis o cannabinoides medicinal versus placebo o cualquier comparador activo no cannabinoide, con seguimiento de al menos un mes.

Extracción de datos

Parejas de revisores analizaron el título y el resumen de los artículos potencialmente elegibles y realizaron la extracción de datos; las diferencias se dirimieron por discusión y, si era necesario, a través de la consulta con un tercer revisor. Recopilaron información sobre las características de cada estudio, los detalles del tratamiento (dosis, modo de administración, duración del tratamiento), las características de los pacientes (incluyendo el nivel de dolor) y todos los desenlaces de relevancia para los pacientes acorde a la Iniciativa sobre Métodos, Medición y Evaluación

de Dolor en Ensayos Clínicos (dolor, calidad del sueño, funcionamiento físico, social y emocional, y efectos adversos). En los ensayos que utilizaron múltiples instrumentos para medir el mismo desenlace, los autores consideraron los datos obtenidos con el instrumento empleado con más frecuencia.

El dolor y la calidad del sueño fueron evaluados con una escala del 1 al 10, en la que un aumento de puntaje implica un peor desenlace. El funcionamiento físico, social, emocional y en la vida diaria se evaluaron con el cuestionario SF-36, en el que un aumento de puntaje implica un mejor desenlace.

Los autores modelaron la diferencia de riesgo (DR) de la menor diferencia mínima importante (MID), definida como la menor cantidad de mejora que los pacientes reconocen como importante.

El riesgo de sesgo fue evaluado utilizando un instrumento Cochrane modificado a través de pares de revisores, de forma independiente y por duplicado.

Resultados Principales

Esta revisión incluyó 32 ensayos clínicos aleatorizados (con un total de 5.174 pacientes adultos), de los cuales 28 se incluyeron en el meta-análisis. La mediana de la edad media de los pacientes fue de 53 años (intervalo intercuartilo, 50 a 60 años). De los 31 ensayos que informaron la distribución de los participantes por sexo, 55% de los participantes eran mujeres. La duración del seguimiento varió entre 1 y 5,5 meses, con una mediana de 50 días. La mayoría de los ensayos evaluaron el dolor no asociado al cáncer (28); utilizaron tetrahidrocannabinol solo (8) o junto a cannabidiol (15), en presentación oral (30); comparado con placebo (29). Ninguno de los trabajos incluidos empleaba como comparador el cannabis inhalado.

Los principales resultados se resumen en la Tabla 1 y la Tabla 2. No hubo diferencias significativas en las escalas de limitación de rol debido a problemas físicos, de funcionamiento emocional, ni de funcionamiento social.

Tabla 1. Principales resultados combinados de los ensayos clínicos que compararon el uso de cannabis no inhalado/cannabinoides versus placebo, variables continuas. Nota: EVA: Escala Visual Analógica; DMI: diferencia mínima importante; DR: diferencia de riesgo modelada

Desenlace	DMI (Instrumento de medición)	Alcanzaron o superaron la DMI, Placebo, N (%)	Alcanzaron o superaron la DMI, Cannabis, N (%)	DR (IC 95%)	Inconsistencia (I ²)	Certeza de evidencia
Dolor	1 cm (EVA, 0 a 10)	952 (52)	1309 (62)	10% (5 a 15)	Grave (75%)	Moderada
Funcionamiento físico	10 puntos (SF-36, 0 a 100)	289 (28)	440 (32)	4% (0,1 a 8)	No grave (46%)	Alta
Calidad de sueño	1 punto (escala de 0 a 10)	601 (48)	765 (54)	6% (2 a 9)	No grave (47%)	Alta



Tabla 2. Reducción del dolor en al menos 30 % con respecto al basal, resultados combinados de los ensayos clínicos que compararon el uso de cannabis no inhalado/cannabinoides versus placebo. Nota: DR: diferencia de riesgo modelada; RR: riesgo relativo

Desenlace	Placebo, N (%)	Cannabis, N (%)	DR (IC 95 %)	RR (IC 95 %)	Inconsistencia (I ²)	Certeza de evidencia
Reducción del dolor	238 (33)	718 (40)	7% (0,1 a 16)	1,21 (1,004 a 1,47)	No grave (38%)	Moderada

Entre los eventos adversos, evidencia de certeza moderada asoció el uso de cannabis medicinal administrado por vía oral con un pequeño aumento del riesgo de deterioro cognitivo transitorio (Diferencia de riesgo modelada [DR] 2%; intervalo de confianza [IC] del 95% 0,1% a 6%), vómitos (DR 3%; IC 95% 0,4% a 6%), somnolencia (DR 5%, IC 95% 2% a 8%), déficit de atención (DR 3%; IC 95% 1% a 8%) y náuseas (DR 5%; IC 95% 2% a 8%), pero no con diarrea. Además, evidencia de alta certeza mostró un aumento del riesgo de mareos (DR 9%; IC 95% 5% a 14% para ensayos con <3 meses de seguimiento; y DR 28%; IC 95% 18% a 43% para ensayos con ≥3 meses de seguimiento).

ción con placebo, podría producir una mejora pequeña en el alivio del dolor, el funcionamiento físico y la calidad del sueño entre los pacientes con dolor crónico, aunque se asocia a efectos adversos transitorios.

Fuente de financiamiento / Conflicto de interés de los autores: Este estudio fue financiado por un subsidio de los Institutos de Investigación en Salud de Canadá; uno de los autores contaba además con apoyo económico de una beca de una institución académica de Australia. Varios autores declararon haber recibido fondos o trabajado para corporaciones privadas; aunque ninguno recibió apoyo financiero de cualquier industria para el trabajo resumido.

Conclusiones

Evidencia con de certeza moderada a alta mostró que el uso de cannabis medicinal no inhalado o cannabinoides, en compara-

Comentario

El cannabis ha sido utilizado con fines medicinales por diversas civilizaciones desde hace siglos, y existe interés tanto desde la comunidad de pacientes como desde los profesionales de la salud en explorar sus potenciales usos medicinales^{2,3}. Sin embargo, la evidencia actual acerca de su efectividad sigue siendo controvertida, con estudios que arrojan resultados contradictorios y poco concluyentes⁴.

Asimismo, la situación legal del consumo de cannabis se ha flexibilizado en los últimos años en algunos países, facilitando su adquisición por parte de los pacientes^{4,5}. En Argentina, el Ministerio de Salud de la Nación aprobó en 2020 la creación del 'Programa nacional para el estudio y la investigación del uso medicinal de la planta de cannabis, sus derivados y tratamientos no convencionales' para, entre otros objetivos, 'Desarrollar la investigación que permita generar evidencias sobre la eficacia y seguridad de esta herramienta terapéutica'⁶.

No obstante, aún no se ha logrado un consenso formal o guías clínicas ampliamente difundidas que regulen su implementación. Algunas guías emiten recomendaciones más mesuradas, como la del Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE) del Reino Unido⁷ de 2019, mientras que otras se muestran más entusiastas, como la recientemente desarrollada por el gobierno de la Provincia de Jujuy⁸.

En este contexto de oferta y demanda crecientes, la revisión sistemática resumida¹ realiza una importante contribución para los/as profesionales de la salud que necesitan contar con evidencia de alta calidad sobre el cannabis para el manejo del dolor crónico para realizar recomendaciones a sus pacientes. Con una destacable calidad metodológica de acuerdo a los criterios AMSTAR-2 (*A Measurement Tool to Assess the Methodological Quality of Systematic Reviews*)⁹, los autores concluyen que existe un pequeño porcentaje de pacientes en quienes el uso del cannabis no inhalado mejoraría la intensidad del dolor.

Sin embargo, es importante remarcar algunos aspectos del trabajo que no fueron abordados en profundidad. La alta heterogeneidad en algunos de los resultados, fundamentalmente en el desenlace dolor, sumada a la complejidad y subjetividad de este constructo, obliga a interpretar con cautela los resultados y a contextualizarlos en función de los valores y preferencias de cada paciente¹⁰. Además, aun suponiendo que el beneficio observado fuera relevante para los pacientes, la revisión no discrimina ni aporta aspectos técnicos relacionados a la titulación del cannabis, lo cual dificulta su aplicación práctica en el consultorio. Por último, vale la pena remarcar que la mayoría de los estudios excluyeron a pacientes con comorbilidades psiquiátricas, quienes representan una proporción importante de la población que padece de dolor crónico, lo que deja en duda la posibilidad de aplicar las conclusiones a este subgrupo de pacientes¹¹.

Conclusiones de los comentaristas

Dado el creciente entusiasmo respecto al uso del cannabis con fines medicinales (tanto en los pacientes como en la comunidad médica) y el escaso conocimiento respecto de su eficacia, posología y efectos adversos, es importante mantener una mirada crítica de la evidencia disponible, evitando que las convicciones personales sobre el uso recreativo del cannabis conduzcan a elaborar conclusiones no avaladas por la información científica disponible al momento, o a interpretar esta información de manera sesgada por las experiencias individuales. Sugerimos aplicar con cautela las recomendaciones de las guías que van surgiendo sobre esta nueva línea terapéutica, ofreciendo a los pacientes la información disponible, explicando las grietas de conocimiento que aún no tienen respuesta y dando espacio al proceso de toma de decisiones compartidas.

Agostina Risso, Ezequiel Priano [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. agostina.risso@hospitalitaliano.org.ar, ezequiel.priano@hospitalitaliano.org.ar]

Risso A, Priano E El cannabis medicinal no inhalado podría producir un alivio pequeño del dolor con efectos adversos transitorios en pacientes con dolor crónico. *Evid Actual Pract Ambul.* 2022;25(2):e007011. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V25I2.7011>. Comentado de: Wang L, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2021;374:n1034. PMID: 34497047. doi: 10.1136/bmj.n1034

Referencias

1. Wang L, Hong PJ, May C, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2021;374:n1034. Available from: 10.1136/bmj.n1034.
2. Hill KP, Palastro MD, Johnson B, et al. Cannabis and Pain: A Clinical Review. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2(1):96–104. Available from: 10.1089/can.2017.0017.
3. Queirolo R, Sotto B, Álvarez E. Cannabis medicinal en Uruguay: estudio sobre la comunidad médica y los desafíos persistentes; 2021. Available from: <https://www.colegiomedico.org.uy/wp-content/uploads/2021/08/Informe-Cannabis-Medicinal-en-Uruguay.pdf>.
4. Häuser W, Finn DP, Kalso E, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain.* 2018;22(9):1547–1564. Available from: 10.1002/ejp.1297.
5. Park JY, Wu LT. Prevalence, reasons, perceived effects, and correlates of medical marijuana use: A review. *Drug Alcohol Depend.* 2017;177:1–13. Available from: ParkJY,WuLT.Prevalence,reasons,perceivedeffects,andcorrelatesofmedicalmarijuanause:Areview.*DrugAlcoholDepend*2017;177:1-13.
6. Argentina Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus Derivados y Tratamientos No Convencionales; 2020. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/cannabis-medicinal> [Last access: 2022-04-06].
7. National Institute for Health and Care Excellence. Cannabis-based medicinal products (NICE guideline 144); 2019. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng144.
8. Cannava Sociedad del Estado; Gobierno de Jujuy. Guía de Manejo Clínico de Cannabis Medicinal. Versión 1. Julio de 2021; 2021. Available from: <https://cannava.com.ar/archivos/GuiaManejoClinicoCannabisMedicinal.pdf>.
9. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *Evid Actual Práct Ambul.* 2018;21(1):4–13. Available from: 10.51987/EVIDENCIA.V21I1.6834.
10. Robinson-Papp J, George MC, Dorfman D, et al. Barriers to Chronic Pain Measurement: A Qualitative Study of Patient Perspectives. *Pain Med.* 2015;16(7):1256–1264. Available from: 10.1111/pme.12717.
11. Tunks ER, Crook J, Weir R. Epidemiology of chronic pain with psychological comorbidity: prevalence, risk, course, and prognosis. *Can J Psychiatry.* 2008;53(4):224–234. Available from: 10.1177/070674370805300403.

