



USO TERAPÉUTICO DEL CANNABIS PARA TRATAR EL DOLOR CRÓNICO.

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE GRADUADO/A EN
ENFERMERÍA DE LA UNIVERSIDAD JAUME I PRESENTADA POR
MARÍA TERRÉN ARNAU

CURSO ACADÉMICO 2019/2020

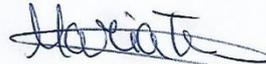
Solicitud del alumno/a para el depósito y defensa del TFG

Yo, María Terrén Arnau, con NIF 46276547H, alumno de cuarto curso del Grado en Enfermería de la Universitat Jaume I, expongo que durante el curso académico **2019-2020**.

- He superado al menos 168 créditos ECTS de la titulación
- Cuento con la evaluación favorable del proceso de elaboración de mi TFG.

Por estos motivos, solicito poder depositar y defender mi TFG titulado “Uso terapéutico del cannabis para tratar el dolor crónico”, tutelado por el profesor
, defendido en lengua castellana, en el periodo de **29 de abril de 2020**

Firmado:



Castellón de la Plana, 10 de abril de 2020.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN | 1 |
| ABSTRACT..... | 2 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 3 |
| 2. JUSTIFICACIÓN | 6 |
| 3. OBJETIVOS | 7 |
| 4. METODOLOGÍA | 8 |
| 4. 1. Diseño del estudio..... | 8 |
| 4. 2. Selección de los términos de búsqueda y de las bases de datos..... | 8 |
| 4. 3. Estrategia de búsqueda | 9 |
| 4. 4. Criterios de inclusión y exclusión..... | 10 |
| 4. 5. Variables a estudio | 11 |
| 5. RESULTADOS..... | 12 |
| 5. 1. Evaluación crítica de los trabajos..... | 14 |
| 6. DISCUSIÓN | 28 |
| 6.1. Legal..... | 28 |
| 6. 2. Efectos adversos..... | 29 |
| 6. 3. Beneficios | 31 |
| 6. 4. Administración: formas, pautas y dosis | 32 |
| 7. CONCLUSIONES | 36 |
| 8. LIMITACIONES | 37 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA..... | 38 |
| 10. ANEXOS | 41 |
| Anexo 1..... | 41 |
| Anexo 2..... | 47 |
| Anexo 3..... | 52 |

Índice de cuadros

| | |
|---|---|
| Cuadro 1. Selección de los términos de búsqueda | 8 |
| Cuadro 2. Estrategia de búsqueda | 9 |

Índice de figuras

| | |
|---------------|----|
| Figura 1..... | 12 |
| Figura 2..... | 13 |
| Figura 3..... | 16 |
| Figura 4..... | 16 |
| Figura 5..... | 16 |
| Figura 6..... | 17 |
| Figura 7..... | 17 |

Índice de tablas

| | |
|---------------|----|
| Tabla 1. | 14 |
| Tabla 2. | 15 |
| Tabla 3. | 15 |
| Tabla 4. | 18 |

Relación de abreviaturas y acrónimos

OMS: Organización Mundial de la Salud

THC: Δ^9 -tetrahidrocannabinol

CBD: Cannabidiol

EE. UU.: Estados Unidos

SED: Sociedad Española de Dolor.

MMP: Programa Marihuana Medicinal

CNCP: Dolor crónico no canceroso

EA: Efecto adverso

FDA: Food and Drug Administration

RESUMEN

Introducción: Las propiedades medicinales del cannabis son conocidas desde antiguo. Actualmente su uso terapéutico solo es legal en algunos países. Sin embargo, cada vez son más los pacientes que encuentran en esta planta una alternativa a los fármacos convencionales para paliar el dolor crónico.

Objetivos: Conocer el uso terapéutico del cannabis para el dolor crónico. Conocer el ámbito legal del cannabis; así como, identificar las formas de administración y pautas recomendadas, los beneficios y efectos adversos.

Metodología: Se realizó una revisión integradora de la literatura mediante una búsqueda en las bases de datos ScienceDirect, Scielo y PubMed utilizando los términos “chronic pain”, “therapeutics” y “cannabis” combinados con el operador booleano “AND”. La búsqueda inicial generó 1.105 resultados. Se aplicaron los filtros “5 últimos años” “artículos de revisión”, “ensayos clínicos” y “humanos”. Posteriormente, se realizó una selección mediante lectura de los títulos y resúmenes de los artículos para descartar aquellos que no cumplieran los criterios de inclusión y exclusión. Para la evaluación crítica se usó la herramienta CASPe.

Resultados: La muestra final fue (n = 21) artículos para lectura a texto completo. Todos ellos describieron efectos secundarios leves (somnolencia, mareos, desconcentración, taquicardia). Las formas de administración propuestas fueron diversas (vaporizado, fumado, infusión, comestible, tópico) aunque se recomienda la vía inhalatoria. Recomiendan comenzar con dosis bajas.

Conclusión: El cannabis posee efectos analgésicos para tratar el dolor crónico. Sin embargo, hacen falta más estudios para confirmar la seguridad y eficacia del cannabis terapéutico como tratamiento del dolor crónico.

Palabras Clave: “dolor crónico”, “uso terapéutico”, “cannabis”.

ABSTRACT

Background: The medicinal properties of cannabis have been known since ancient times. Nowadays, its therapeutic use is only legalised in some countries. However, this plant is considered an alternative to conventional drugs for chronic pain relief by a growing number of patients.

Objectives: This paper aims to understand the therapeutic use of cannabis for chronic pain, to know the legal area of cannabis and to identify cannabis recommended routes of administration and guidelines as well as its benefits and its side effects.

Methods: An integrative literature review was conducted by a search in ScienceDirect, Scielo and PubMed databases using the terms "chronic pain", "therapeutics" and "cannabis" combined with the Boolean operator "AND". The initial search generated 1,105 results. The filters "last 5 years", "review articles", "clinical trials" and "human" were applied. Subsequently, a selection was made by reading the titles and abstracts of the articles to dismiss those that did not meet the inclusion and exclusion criteria. CASP tool was used for the critical evaluation.

Results: The final sample was (n = 21) articles for full-text reading. All of them described mild side effects (somnolence, dizziness, lack of concentration, tachycardia). The proposed routes of administration were diverse (vaporised, smoked, infusion, edible, topical) although the inhalation route is recommended. Beginning with low doses is suggested.

Conclusion: Cannabis has analgesic effects for the management of chronic pain. However, more studies are needed to confirm the safety and efficacy of therapeutic cannabis as a treatment for chronic pain.

Keywords: "chronic pain", "therapeutics", "cannabis".

1. INTRODUCCIÓN

El término “Cannabis” se define como cualquier preparación de las hojas o flores de la planta *Cannabis sativa L*, que al ser consumida posee propiedades estupefacientes o terapéuticas(1). Es una planta nativa de las regiones de Asia Central, pero su cultivo se extiende por todo el mundo. Se cree que su nombre deriva del asirio “qunnabu”. El cannabis también más comúnmente conocido como marihuana, ganja o cáñamo, y extraído de la citada planta, es una de las sustancias de abuso más utilizada a nivel global(2).

La humanidad, desde antiguo, ha utilizado sus propiedades con fines medicinales. Diversos documentos procedentes de la medicina china, que se remontan hasta 2800 a.C., ya recomendaban el consumo del cannabis para tratar una amplia gama de enfermedades. En Europa, el uso del cannabis está documentado desde el siglo XIX, con motivo de las campañas militares de Napoleón en Egipto. Los primeros estudios científicos aparecen en 1839, en los que un médico irlandés tras administrar cannabis a pacientes con diferentes enfermedades halló que este poseía eficacia anticonvulsiva, analgésica y antiemética. Durante los siglos XIX y XX, el cannabis fue un producto médico de uso común. Sin embargo, a principios del siglo XX entraron en vigor tratamientos más efectivos: vacunas y antibióticos que prevenían o trataban las causas de la enfermedad en lugar de sus síntomas; psicotrópicos como los barbitúricos, que reemplazaron el cannabis en el ámbito psiquiátrico; y ácido acetilsalicílico y otros analgésicos con mayor efectividad. En cualquier caso, la causa de la disminución del uso terapéutico del cannabis fue su inestabilidad sobre sus efectos específicos, los cuales eran difíciles de predecir y estandarizar. Además, la importación de cáñamo era cada vez más costosa debido a los conflictos con la India y, posteriormente, los dos conflictos mundiales. Como resultado, el uso del cannabis en el ámbito clínico quedó muy limitado. Actualmente, el cannabis ha sido readmitido como “marihuana medicinal”, usada y legalizada con fines terapéuticos en muchos países(3).

La planta del cannabis contiene entre 60 y 100 metabolitos de resorcinol únicos(4). Sus principales sustancias psicoactivas son el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), ambas son los principios activos más abundantes en la planta y, a su vez, los más usados en el ámbito clínico. Actualmente, el THC está ganando interés en el ámbito sanitario por su amplio potencial terapéutico. Esto se debe a sus supuestas

propiedades antiepilépticas, analgésicas en el dolor neuropático y crónico, antieméticas en el cáncer, y antiespasmódicas en el accidente cerebrovascular y la esclerosis múltiple(5).

El cannabis se ha usado durante muchos siglos por diversas razones, sin embargo, no fue hasta 1964 cuando se aisló e identificó el THC como principal componente psicoactivo del cannabis. Dos décadas después, en EE. UU., se identificó el primer tipo de receptor de cannabinoides para THC (CB1), ubicado en el sistema nervioso central, principalmente en neuronas y células de la glía, aunque también se pueden encontrar receptores en otros órganos del cuerpo. Años más tarde, otro grupo de investigadores identificaron un segundo tipo de receptor de cannabinoides para el CBD (CB2), que se hallaba principalmente en la periferia y en las células del sistema inmune. Estos dos receptores forman parte del sistema endocannabinoide, un modulador biológico que influye en la actividad de diferentes neurotransmisores con sus propios ligandos, como es el caso de la anandamida y el 2-araquidonoglicerol(6).

La literatura solo aporta datos estadísticos sobre consumo de cannabis en general; y en esta línea, el estudio de consumo de drogas de 2019 indica que en adultos jóvenes de 15 a 34 años, el consumo de cannabis es del 18.3%, un 11.5% en mujeres y un 25% en hombres(7). Aunque, en las últimas décadas, el uso del cannabis con fines medicinales vuelve a ser objeto de estudio fundamentalmente por un incremento en su consumo relacionado con el dolor crónico.

En Norteamérica, el dolor crónico es una de las principales razones por las que los pacientes consumen cannabis medicinal en los estados en los que está permitido(8). Actualmente, el dolor crónico, definido como dolor de más de tres meses de evolución, es un grave problema de salud en todo el mundo; y es el síntoma con mayor prevalencia en enfermedades como artritis, artrosis, cáncer o lumbalgia. Se estima que uno de cada seis españoles (17%) sufre de dolor crónico (19% en Europa) y según la Sociedad Española del Dolor (SED), el 83% de los pacientes se encuentran en seguimiento por Atención Primaria donde el dolor constituye la primera causa de consulta.

Además, como no se adscribe a una especialidad médica concreta, el proceso desde que el paciente refiere dolor hasta que recibe el diagnóstico y tratamiento adecuado puede ser duro y costoso. Esto deriva a un deterioro importante de la calidad

de vida de los pacientes puesto que el dolor no solo consiste en la desagradable sensación física; sino que implica también ámbitos no relacionados con la salud ya que dificulta participar plenamente en la vida social y familiar, y disminuye la capacidad para trabajar de manera productiva. Según una encuesta europea, la mitad de los pacientes con dolor crónico se sienten cansados todo el tiempo y el 40 % indefensos o incapaces de pensar o funcionar con normalidad. El 47% manifiestan que el resto de la gente duda de la existencia real de su dolor. Todo ello conlleva a que el dolor crónico también se asocie con un incremento del riesgo de trastornos psicológicos como ansiedad o depresión, e incluso pueden inducir ideaciones de suicidio. Estudios realizados en España, mostraron que el 47% de los pacientes con dolor crónico sufren un cuadro depresivo asociado y el 50% trastornos del sueño(9).

Existe, por tanto, una necesidad de buscar el tratamiento adecuado, en pacientes con dolor crónico, para disminuir al máximo su sufrimiento. Desafortunadamente, este proceso es complejo y personal ya que, a menudo, un analgésico solo es eficaz en un grupo de pacientes o solo puede reducir el dolor hasta cierto grado, sin llegar a eliminarlo. Además, hay que tener en cuenta los efectos secundarios que crean en cada paciente. Esto es especialmente cierto en el caso de los opioides ya que su potencial de abuso se ha convertido en una epidemia.

En un esfuerzo por evitar efectos secundarios negativos, muchas personas buscan compuestos de origen natural para el tratamiento del dolor. Uno de los productos que está generando cada vez mayor interés en el campo del tratamiento del dolor es el cannabis, ya que se ha demostrado que el sistema endocannabinoide desempeña un papel distinto en la modulación del dolor. Si bien el uso de cannabis medicinal está ganando apoyo general, todavía existen desafíos relacionados con su administración, como son la dosificación, los perfiles de efectos secundarios (psicoactividad, toxicidad) y la falta general de conocimiento de su mecanismo de acción(10).

2. JUSTIFICACIÓN.

El dolor crónico supone un problema físico, psíquico, emocional y social que afecta a pacientes de todas las edades, clases sociales y culturas en todo el mundo, produciendo una disminución de la calidad de vida de las personas que la padecen. Se estima que uno de cada seis españoles padece dolor crónico y que este es una de las principales causas por las que los pacientes acuden a su Centro de Salud.

Actualmente, esta afección es tratada con analgésicos, principalmente con opioides. Sin embargo, estos parecen no ser suficientes para su tratamiento ya que con el tiempo pierden efectividad; o lo son, pero con numerosos efectos secundarios. Es por ello por lo que sería importante buscar alternativas a estos fármacos convencionales y, por tanto, investigar sobre terapias complementarias, que combinadas o no con la farmacología, puedan producir la mejora de estos síntomas y fomentarlas, consiguiendo una mejora de la calidad de vida y un menor uso de la farmacología. Una de estas alternativas podría ser el cannabis, el cual tiene conocidas propiedades analgésicas.

A pesar de que el cannabis haya sido utilizado desde antiguo, en muchos sistemas de salud, como es el caso del Sistema Nacional de Salud en España, no está reconocido como fármaco y su aplicación en clínica no está legalizada. Tal vez sea porque no haya suficientes estudios clínicos que avalen su eficacia o quizá se deba al concepto cultural asociado al consumo del cannabis, el cual lo identifica como una “droga” y no como un recurso farmacológico. Esta connotación negativa puede que sea el factor más limitante para que el cannabis sea visto y estudiado como un posible fármaco.

Sin embargo, en otras culturas y en otros países sí está legalizado su uso con fines farmacológicos. Esta diversidad de reglamentos y opiniones es la que me ha llevado a interesarme por el cannabis y sus posibles aplicaciones con fines farmacológicos en algunos pacientes, como sería el caso de los pacientes afectados de dolor crónico.

3. OBJETIVOS

Como objetivo general se plantea conocer el uso terapéutico del cannabis para el dolor crónico.

Los objetivos secundarios que plantea este estudio son:

- Conocer el ámbito legal relacionado con el consumo de cannabis con fines terapéuticos
- Identificar las formas de administración y pautas recomendadas
- Identificar los efectos adversos más comunes en el uso del cannabis para tratar el dolor crónico.
- Identificar los beneficios que aporta al paciente con dolor crónico

4. METODOLOGÍA

4. 1. Diseño del estudio

Para la realización de este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión integradora de la literatura. Se parte de la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las ventajas e inconvenientes de la administración de cannabis en relación con el dolor crónico?

La pregunta se estructura como PIO; representando la P a los pacientes afectos de dolor crónico, la I representa en este caso a la revisión integradora que se presenta en el trabajo y la O responde a los resultados obtenidos tras la revisión y que se relacionan con la dosis, posología y efectos adversos del consumo de cannabis en dolor crónico.

4. 2. Selección de los términos de búsqueda y de las bases de datos

Previo inicio de la búsqueda y, a partir del lenguaje natural, se seleccionaron los términos o descriptores más oportunos en lenguaje controlado; para ello se consultaron los tesauros Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y en el Medical Subject Headings (MeSH). En el cuadro 1 se presentan los términos hallados y que se relacionan con la pregunta de investigación:

Cuadro 1. Selección de los términos de búsqueda.

| Pregunta investigación | Lenguaje natural | Lenguaje controlado | |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------------------|
| | | DeCS | MeSH |
| P | Dolor crónico | Dolor crónico | Chronic pain |
| I | Cannabis | Cannabis | Cannabis |
| O | Uso terapéutico | Uso terapéutico | Therapeutics, Therapeutic |

4. 3. Estrategia de búsqueda

Para realizar la búsqueda se escogieron las siguientes bases de datos:

- Science Direct. Base de datos de investigación científica, médica y tecnológica. Además, proporciona artículos revisados “por pares” y publicados fundamentalmente por Elsevier.
- PubMed. Motor de búsqueda de la “US National Library of Medicine National Institutes of Health” los Estados Unidos.
- SCIELO. Biblioteca virtual creada en Brasil, formada por una colección de revistas científicas españolas y latinoamericanas de ciencias de la salud, seleccionadas de acuerdo con unos criterios de calidad preestablecidos.

Tras plantear el estudio se seleccionó una fecha concreta para realizar las búsquedas en las tres bases de datos previamente citadas; en concreto, la fecha fue el viernes día 27 de diciembre de 2019. En el cuadro 2 se presenta la estrategia de búsqueda en la que se aplicó como operador booleano “AND”; en la base de datos Scielo la búsqueda fue realizada utilizando tanto términos obtenidos a partir del DeCS como los obtenidos a partir del MeSH, ver cuadro 2.

Cuadro 2. Estrategia de búsqueda

| Base de datos | Estrategia de búsqueda | Resultados |
|---------------|--|------------|
| ScienceDirect | (cannabis AND therapeutics AND chronic pain) | 754 |
| PubMed | ((("cannabis"[MeSH Terms] OR "cannabis"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapeutic"[All Fields])) AND ("chronic pain"[MeSH Terms] OR ("chronic"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "chronic pain"[All Fields]) | 348 |
| Scielo | (cannabis) AND (therapeutic) AND (chronic pain) | 3 |

Tras obtener el total de trabajos publicados y con la intención de enfocar el objeto de estudio, se aplicaron los siguientes filtros en las tres bases de datos:

1. Se utilizó el filtro temporal “últimos 5 años” incluyéndose trabajos publicados entre 2016 y 2020. Se tuvo en cuenta el año 2020 con el objeto de obtener la información más actualizada.
2. Se seleccionó también como filtro “tipo de estudio”. En ScienDirect se aplicaron “Review articles” y “Research articles”; mientras que en PubMed se seleccionaron “Review”, “Systematic review” y “Clinical trial”. En Scielo no hubo posibilidad de realizar esta selección de forma automatizada, y se realizó manualmente a posteriori.
3. Finalmente, en la base de datos PubMed se aplicaron los filtros “Humans” y “Free full text”.

4.4. Criterios de inclusión y exclusión

Para responder a los objetivos planteados en esta revisión se seleccionaron los siguientes criterios de inclusión:

1. Estudios que trataran del cannabis, para ello se leyeron los títulos de los trabajos.
2. Estudios que trataran de dolor crónico, para ello se leyó el resumen (abstract) de cada trabajo.

Como criterios de exclusión se tuvieron en cuenta:

1. Trabajos repetidos en varias bases de datos, para ello también se realizó lectura de los títulos.
2. Estudios que experimentaran con animales.
3. Que trataran del parkinson y de epilepsia, este criterio se aplicó tras lectura de los resúmenes.
4. Trabajos que trataran sobre infección. Estos también fueron eliminados tras lectura del resumen.
5. Estudios en mujer embarazada, su comprobación se realizó con lectura del resumen.

Finalmente, los trabajos seleccionados se leyeron a texto completo.

4. 5. Variables a estudio

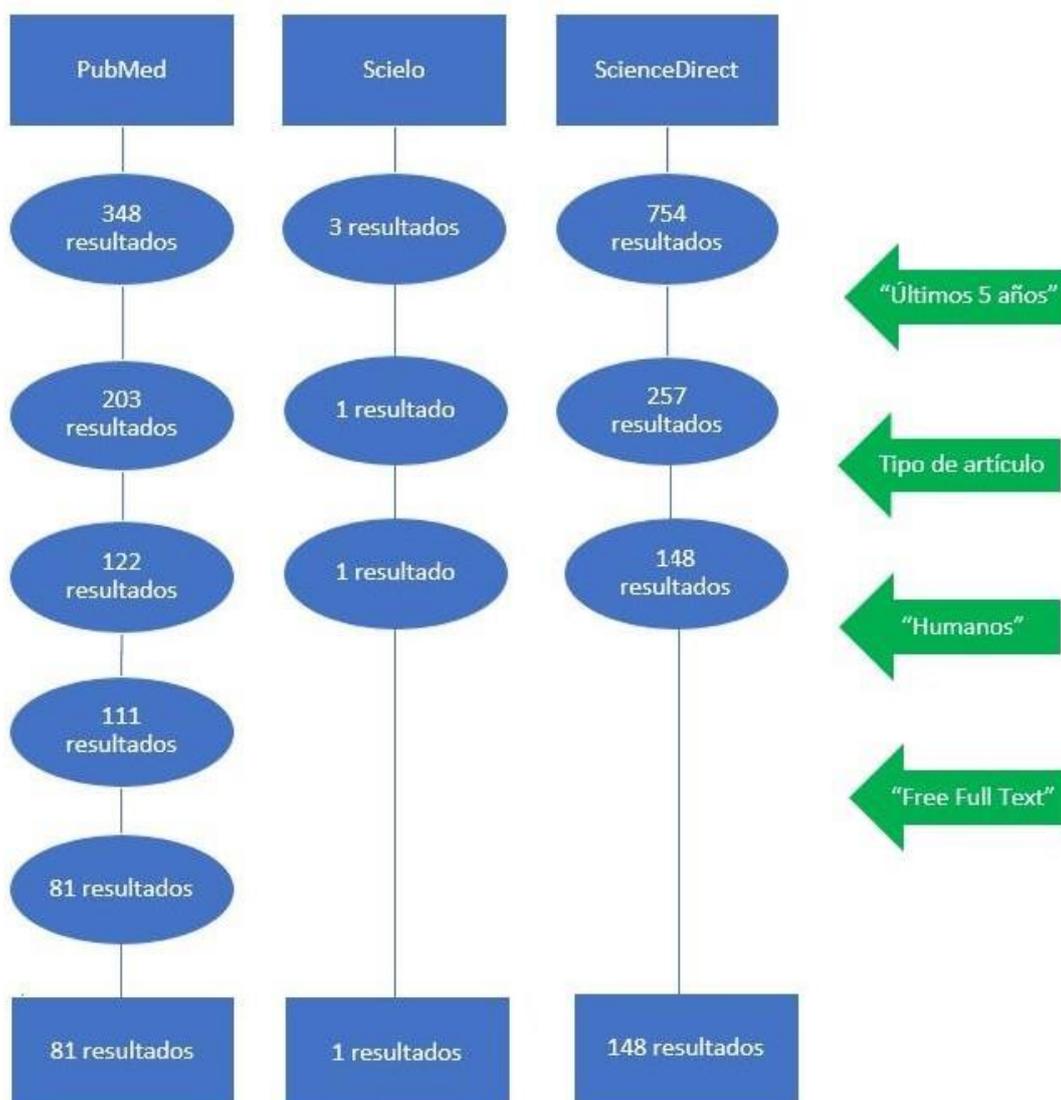
Se seleccionaron como variables aquellas que mejor respondían a los objetivos planteados, en este caso fueron:

1. Uso terapéutico del cannabis para el dolor crónico.
2. Ámbito legal a nivel internacional.
3. Administración y pautas recomendadas.
4. Efectos adversos del cannabis para tratar el dolor crónico.
5. Beneficios del cannabis para el paciente con dolor crónico

5. RESULTADOS

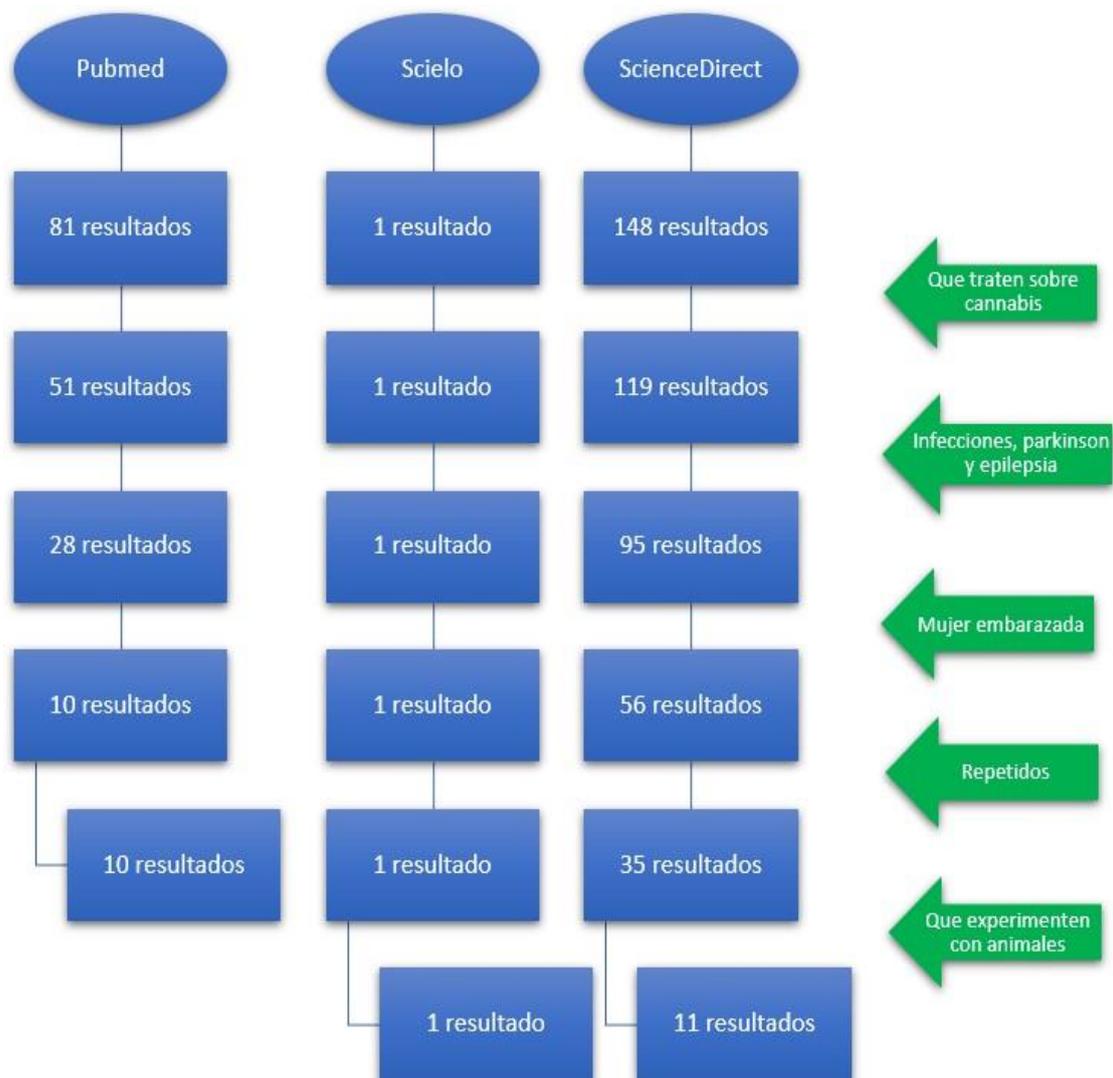
En la búsqueda inicial se hallaron un global de 1.105 resultados. Tras aplicar el filtro “5 últimos años” (incluyendo artículos que serán publicados en 2020) se redujo a 461 documentos. Como resultado de aplicar el siguiente filtro “tipo de artículo” (Review articles” y “Research articles” para ScienceDirect y “review”, “systematic review” y “clinical trial” para PubMed) quedaron un total de 271 artículos. A continuación, se aplicaron los filtros “humans” y “Free Full Text” en la base de datos Pubmed con lo que el resultado final global fue de 230 artículos. A continuación, se representa mediante un diagrama de flujo los resultados de la estrategia de búsqueda, ver figura 1.

Figura 1. Resultados de la estrategia de búsqueda.



Posteriormente, mediante lectura de los títulos se aplicó el criterio de inclusión “que tratasen sobre cannabis”, dando un total de 171 resultados. A continuación, se leyeron los resúmenes y se aplicaron los criterios de exclusión seleccionados uno por uno. En la base de datos PubMed no se aplicó el criterio “que experimentaran con animales” porque previamente habíamos seleccionado el filtro “Humans”, descartando así todos los artículos que tratasen con animales. Finalmente, se obtuvieron un total de 22 artículos para trabajar con ellos a texto completo, ver figura 2.

Figura 2. Diagrama de flujo, aplicación de los criterios de inclusión y exclusión.



5. 1. Evaluación crítica de los trabajos.

A continuación, se aplicó el Programa de Habilidades de Lectura Crítica Español CASPe a cada uno de los artículos para descartar aquellos que no tuvieran la suficiente validez crítica, ver Anexos.

Tabla 1. Aplicación del programa CASPe a las revisiones.

| Revisiones | Preguntas de la herramienta CASPe | | | | | | | | | | Total |
|--|-----------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |
| Building smart cannabis policy from the science up. | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ | 9 |
| Potencial uso terapéutico del cannabis. | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ | 8 |
| Therapeutic potential of cannabis-related drugs. | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ | 9 |
| The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ | 9 |
| Revisione sistematica sull'efficacia terapeutica e la sicurezza della cannabis per i pazienti affetti da sclerosi multipla, dolore neuropatico cronico e pazienti oncologici che assumono chemioterapie. | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | 10 |
| Medical use of cannabis: Italian and European legislation. | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ | 9 |
| The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review. | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | 10 |
| Medical cannabis for the treatment of chronic pain and other disorders: misconceptions and facts. | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ | 9 |
| Medicinal cannabinoids in palliative care. | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ | 8 |
| Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain (CNCP) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | 10 |
| Medical cannabis and chronic opioid therapy. | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ | 9 |
| Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ | 9 |
| The neuropsychopharmacology of cannabis: A review of human imaging studies. | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ | 9 |
| Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | 10 |
| Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | 10 |

Tabla 2. Aplicación del programa CASPe a los ensayos clínicos.

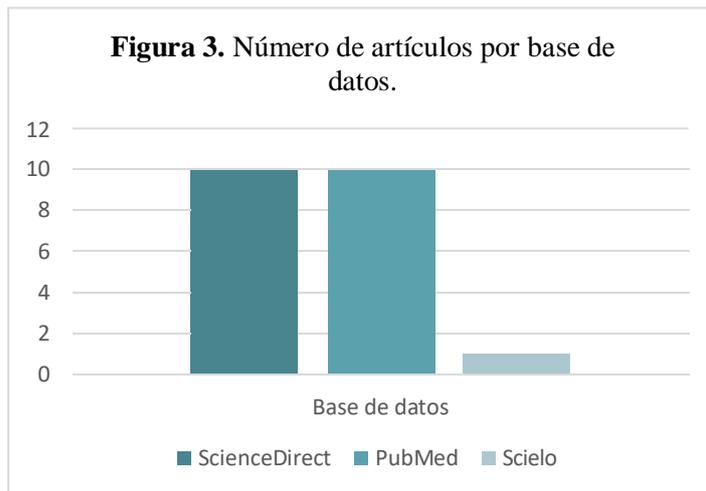
| Ensayos clínicos | Preguntas de la herramienta CASPe | | | | | | | | | | | Total |
|--|-----------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | |
| Medical Cannabis in Patients with Chronic Pain: Effect on Pain Relief, Pain Disability, and Psychological aspects. A Prospective Non randomized Single Arm Clinical Trial. | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | 9 |
| Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity. | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | 10 |
| An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | 10 |
| Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | 9 |

Tabla 3. Aplicación del programa CASPe a los estudios de cohortes.

| Estudios de cohortes | Preguntas de la herramienta CASPe | | | | | | | | | | | Total |
|--|-----------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | |
| Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | 10 |
| Physicians-in-training are not prepared to prescribe medical marijuana. | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✗ | ✗ | ✗ | ✗ | ✓ | ✗ | ✗ | 4 |

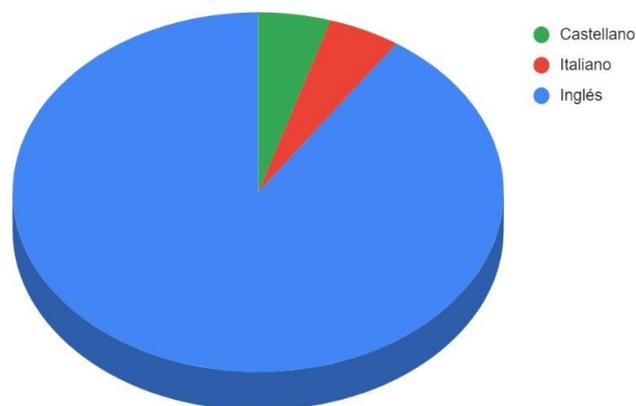
Debido a la baja puntuación CASPe del artículo *Physicians-in-training are not prepared to prescribe medical marijuana*, este no fue incluido para la discusión final de este trabajo, por lo que quedaría 21 artículos para lectura a texto completo. Por otro lado, la guía de práctica clínica no ha sido evaluada con la herramienta CASPe ya que esta no presenta un modelo para tal fin; sin embargo, al tratarse de una guía basada en la evidencia y redactada por expertos, sí se ha trabajado con ella en esta revisión y queda incluida en los 21 trabajos computados.

La muestra final fueron 21 artículos, de los cuales el 47'5% se obtuvieron de ScienceDirect (10 artículos), otro 47'5% de PubMed (10 artículos) y el otro 5% de Scielo (1 artículo), ver figura 3.



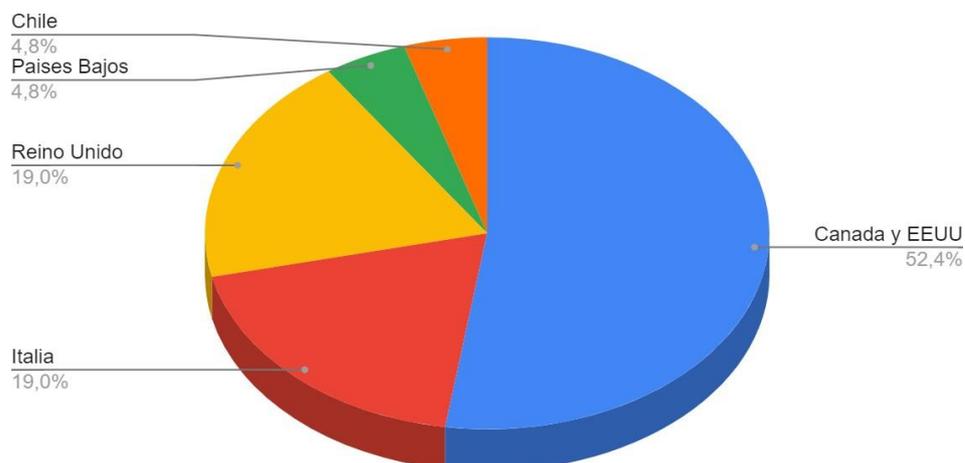
Respecto al idioma de publicación, el 90.5% fueron publicados en inglés (19 estudios), un 4.8% en italiano (1 artículo) y el otro 4.8% en castellano (1 artículo), ver figura 4.

Figura 4. Diagrama de sectores según idioma de publicación.

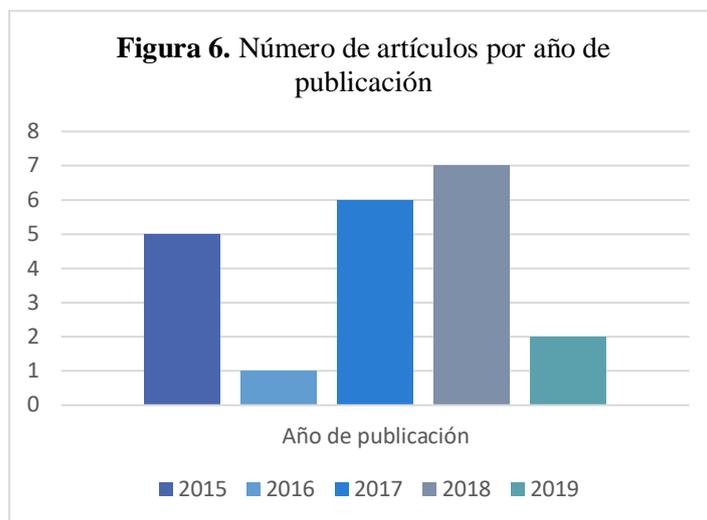


Los países con un mayor número de publicaciones fueron Estados Unidos y Canadá (11 estudios) que representa el 52'4%, Italia y Reino Unido con un 19% cada uno (4 artículos) y Chile y Países Bajos con un 4.8% cada uno (1 artículo), ver figura 5.

Figura 5. Diagrama de sectores según lugar de publicación.

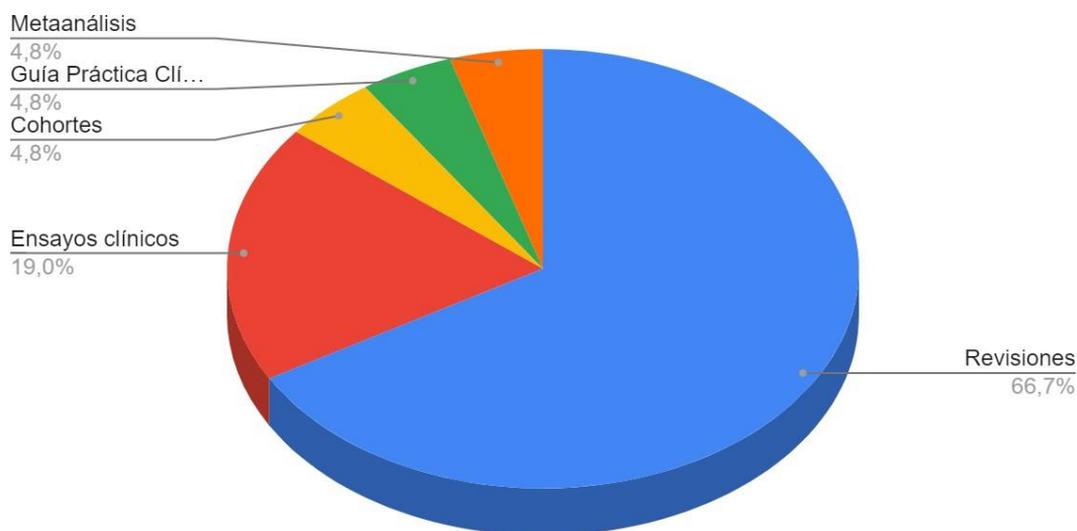


Respecto al año de publicación, el 33.3% de artículos (7) corresponde con el año 2018, el 28'6% (6) con el año 2017, el 23.8% (5) con el 2015, el 9.5% (2) con el 2019 y el 4.8% (1 artículo) con el año 2016. Los datos obtenidos se muestran en la figura 6.



En cuanto al tipo de artículo, el 66'7% fueron revisiones de la bibliografía (14 documentos), el 19% ensayos clínicos (4 ensayos) y hubo un metaanálisis, una guía de práctica clínica y un estudio de cohortes, representando el 4'8% cada uno, ver figura 7.

Figura 7. Diagrama de sectores según tipo de estudio.



En la tabla 4 se representan de forma concreta los resultados de evaluar cada uno de los estudios seleccionados con el ánimo de observar si responden o no a los objetivos planteados en esta revisión de la literatura.

Tabla 4. Resultados lectura a texto completo

| Título | Autor | Tipo de artículo | Efectos Adversos | Beneficios | Legal | Administración |
|---|--------------------------|--|--|---|------------|--|
| Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications | Simona Pisanti et al. | Revisión | CBD como agente terapéutico. Carece de los efectos secundarios psicoactivos del Δ^9 -THC (taquicardia, la ansiedad, la sedación y el hambre). | CBD: propiedades ansiolíticas, antipsicótico, anticonvulsivo, analgésico, antidepresivo y antiemético. Toxicidad atribuida al CBD muy baja. | No informa | Una vez consumido por vía oral, después de un efecto de primer paso, la biodisponibilidad de CBD está entre 13% y 19%, lo que sugiere que la administración intravenosa es preferible. El CBD en su estado libre y en su derivado (glucurónico) se elimina por vía renal. Vida media de 9 h. |
| Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy | Wallace MS et al. | Ensayo a corto plazo, controlado con placebo de cannabis inhalado. Para medir el dolor se usó la escala analógica EVA. | Experiencias de euforia y somnolencia. La proporción de participantes que experimentaron euforia varió de 100% para dosis altas de cannabis a casi 60% para placebo. Dosis alta de cannabis se relacionó significativa y positivamente con mayor nivel de somnolencia. | Se halla un efecto analgésico del cannabis en diversos síndromes de dolor neuropático. La concentración de CBD en el cannabis utilizado en este estudio fue baja (<1%), los efectos observados se deben probablemente al THC. Se demuestra una reducción dependiente de la dosis en el dolor de la neuropatía periférica diabética en pacientes con dolor refractario al tratamiento. | No informa | Algunos estudios recientes sobre la efectividad potencial del cannabis han demostrado que una dosis media [3.5% de THC] es tan efectiva como la dosis alta [7% de THC]. |
| Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data | Michael H. Andrae et al. | Metaanálisis | Hubo un EA grave de abstinencia en un paciente del grupo placebo y uno de psicosis en grupo control. EA leves: ansiedad, mareos, desorientación, desconcentración, cefalea, sequedad de ojos. En dosis altas: disminución de la memoria, aprendizaje, rendimiento psicomotor y atención. Deterioro de la memoria en el grupo placebo. Al ser un estudio a corto plazo, no se pudieron observar EA a largo plazo. | Reducción de más del 30% en las puntuaciones de dolor en respuesta al cannabis inhalado versus placebo para la neuropatía dolorosa crónica. El cannabis inhalado proporciona alivio a corto plazo del dolor neuropático crónico para 1 de cada 5 pacientes tratados. | No informa | Todos los estudios usaron el cannabis inhalado. Cada estudio utilizó dosis diferentes. |

Continuación Tabla 4. Resultados lectura a texto completo

| Título | Autor | Tipo de artículo | Efectos Adversos | Beneficios | Legal | Administración |
|---|--|--------------------|--|---|---|---|
| Medical cannabis and chronic opioid therapy. | Reisfield GM. | Revisión narrativa | Asociación entre el consumo de cannabis y el uso indebido de opioides y otras sustancias. Efectos secundarios (sedación, fatiga y dificultad para concentrarse) fueron consistentemente mayores en los grupos de cannabis. Posibles daños crónicos (bronquitis crónica, deterioro de la función pulmonar, deterioro cognitivo y psicomotor, enfermedad psiquiátrica en individuos genéticamente predispuestos, riesgo de abuso y adicción y mayor probabilidad de accidentes automovilísticos). | Eficacia del cannabis medicinal para el tratamiento del dolor neuropático con una evidencia alta. | Catorce estados de EE. UU. y el Distrito de Columbia han legalizado el uso de cannabis con fines médicos. El Departamento de Asuntos de Veteranos en 2010 permitió formalmente a sus pacientes usar cannabis con fines médicos. | Es apropiado abstenerse de recetar opioides a las personas que usan cannabis medicinal si existe una sospecha razonable de que la combinación representa un riesgo para el paciente u otras personas. |
| Building smart cannabis policy from the science up. | Susan RB Weiss, Katia D. Howlett y Ruben D. Baler. | Revisión | Relajación, estimulación del apetito, deterioro del equilibrio y coordinación motora, aumento de la frecuencia cardíaca, deterioro de la memoria a corto plazo y el aprendizaje, pérdida de la función ejecutiva, incluido el juicio y la toma de decisiones, y posibles trastornos de la salud mental (psicosis y paranoia). A largo plazo tiene un efecto negativo en la cognición, pero revierte positivamente tras la abstinencia. Puede provocar Trastorno por Consumo de Cannabis (abuso, dependencia y adicción) y posterior síndrome de abstinencia. El principal problema es su consumo en adolescentes que puede llevar a un futuro deterioro en los logros académicos, ingresos, satisfacción con la vida y salud mental. | Se describen beneficios para muchas otras afecciones, pero no nombra el dolor crónico. | La evidencia sugiere que la aprobación de las leyes de cannabis medicinal no aumenta la prevalencia del consumo de cannabis entre los adolescentes | Refiere falta de información para determinar las vías óptimas de administración y la dosificación adecuada |

Continuación Tabla 4. Resultados lectura a texto completo.

| Título | Autor | Tipo de artículo | Efectos Adversos | Beneficios | Legal | Administración |
|--|--|--------------------------|---|--|--|--|
| Medical Marijuana Education in APRN Nursing Programs | Nacional Council of States Boards of Nursing | Guía de Práctica Clínica | <p>Taquicardia, hipotensión arterial, aumento del apetito, somnolencia, mareos, boca seca/ojos secos, disminución de la micción, alucinaciones, paranoia, ansiedad, problemas de atención, memoria y rendimiento psicomotor.</p> <p>Algunos participantes informan fatiga, ideación suicida, náuseas, astenia y vértigo.</p> <p>Puede exacerbar los síntomas asociados con el asma, la bronquitis y el enfisema; enfermedad cardíaca; y dependencia del alcohol u otras drogas y trastornos discinéticos.</p> <p>El deterioro cognitivo por el cannabis puede depender de la dosis y la edad.</p> <p>Los pacientes que padecen enfermedades con sintomatología neurológica pueden mostrar un mayor deterioro cognitivo.</p> <p>El consumo excesivo de productos comestibles de cannabis se asocia a psicosis o síndrome de hiperémesis. El cannabis puede provocar un síndrome de abstinencia en pacientes cuyo consumo ha sido intenso y prolongado; se acompaña de insomnio, pérdida de apetito e inquietud inicialmente, luego irritabilidad/ira y pesadillas.</p> <p>Riesgos para grupos particulares de pacientes (mujeres embarazadas, recién nacidos, adolescentes e individuos en riesgo de abuso de sustancias).</p> | <p>Existe evidencia científica actual para el uso de cannabis para las condiciones de dolor y dolor crónico como puede ser en el cáncer, fibromialgia o artritis reumatoide.</p> <p>Los receptores cannabinoides están ausentes en los centros cardiorrespiratorios del tronco encefálico. Se cree que esto impide la posibilidad de una sobredosis mortal por la ingesta de cannabinoides</p> | <p>30 estados de los EEUU, el Distrito de Columbia y Puerto Rico aprobaron la legalización del cannabis para uso médico. Una proporción cada vez mayor de jurisdicciones también ha despenalizado o legalizado el consumo recreativo de cannabis.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se precisa autorización médica que certifique que el paciente tiene una condición que necesite ser tratada con cannabis. - La adquisición y administración de cannabis con fines médicos se limita al paciente y/o al cuidador designado del paciente. - La administración de cannabis para uso médico solo puede ser realizada por el paciente certificado. En algunas jurisdicciones el MMP permite la administración a los cuidadores designados y registrados oficialmente para cuidar al paciente. <p>Una enfermera no administrará cannabis a un paciente a menos que esté específicamente autorizada por la ley jurisdiccional.</p> | <p>El único método confiablemente estudiado para la administración de cannabinoides no sintéticos es el cannabis fumado.</p> <p>Evidencia insuficiente para el cannabis vaporizado, comestibles, toques, etc.</p> <p>Medicamentos sintéticos de THC aprobados por la Food and Drug Administration (dronabinol® y nabilona®) se administran por vía oral.</p> <p>El cannabis fumado y vaporizado tiene la ventaja de una rápida absorción.</p> <p>La vaporización crea menos compuestos pirolíticos que irritan el tejido respiratorio.</p> <p>No se han estudiado otras vías de administración.</p> <p>No hay dosis recomendada.</p> |

Continuación Tabla 4. Resultados lectura a texto completo.

| Título | Autor | Tipo de artículo | Efectos Adversos | Beneficios | Legal | Administración |
|---|--|---|---|--|---|--|
| Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain (CNCP) | Amol Deshpande , Angela Mailis-Gagnon , Nivan Zoheiry y Shehnaz Fatima Lakha | Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios. | Principalmente, efectos secundarios neurocognitivos: cefalea, sedación, disforia y poca concentración. En menor proporción, efectos adversos no cognitivos: fatiga, irritación de garganta y ansiedad. Sin evidencia de efectos adversos graves. Estos efectos adversos cognitivos a corto plazo son similares a los experimentados con los opioides y sugieren que se debería tener las mismas precauciones que las empleadas con los opioides. | Existe evidencia de los beneficios de la marihuana medicinal en dosis bajas en el dolor neuropático refractario junto con analgésicos tradicionales (disminución de 2 puntos en la escala EVA) en los estudios realizados a corto plazo. No hay evidencia de los beneficios de la marihuana medicinal para el resto de tipos de dolor crónico no canceroso (CNCP). | No informa | En este estudio la marihuana medicinal se ha administrado de forma fumada e inhalada. Refiere no haber la suficiente evidencia sobre sus indicaciones y dosificación. |
| Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). | Ware MA, Wang T, Shapiro S y Collet JP | Estudio de cohortes prospectivo | Graves: dolor abdominal (3%), obstrucción intestinal (3%) y nefrolitiasis (3%). Los mismos en el grupo cannabis que en el grupo control. La mayoría de los EA fueron leves o moderados, aunque no hubo diferencias significativas con el grupo control (4'6 eventos/año en cannabis vs 2'8 en control). Moderados: trastornos sistema nervioso (20%), desordenes gastrointestinales (13.4%), trastornos respiratorios (12.6%). Leves: somnolencia (6%), amnesia (5%), tos (5%), nauseas (5%), mareos (4%), euforia (4%) y paranoia (2%) | En comparación con el valor inicial, se observó una reducción significativa en la intensidad promedio del dolor en el grupo de cannabis (cambio = .92; IC 95% = .62-1.23) pero no en el grupo control (cambio = .18; IC 95% = -.13 a .49). Evaluado mediante escala EVA y cuestionario de dolor de McGill. Mejoría en la calidad de vida, función física, angustia, estado de ánimo, ansiedad y depresión. | Recientemente, Health Canada publicó el <i>Reglamento de Marihuana para Fines Médicos</i> , que requiere un documento firmado por un profesional de salud para que un paciente pueda acceder al cannabis con fines médicos. | La dosis diaria de cannabis fue de 2.5 g / día. Dosis de inicio bajas. Primera dosis por la noche. Incrementar dosis, si precisa, hasta un máximo de 5 g/d. |

Continuación Tabla 4. Resultados lectura a texto completo

| Título | Autor | Tipo de artículo | Efectos Adversos | Beneficios | Legal | Administración |
|---|----------------------|--|---|--|--|--|
| An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia | Van de Donk T et al. | Ensayo experimental cruzado aleatorizado de 4 vías, doble ciego, controlado por placebo. | En los 3 tratamientos activos: Sensación de ir drogado (60%), tos (70%), mal sabor de boca al inhalar (30%) y mareos (15-20%). Náuseas, dolor de garganta y deterioro leve del estado de ánimo principalmente en Bediol®. No efectos adversos graves. | El mayor efecto se observó en Bediol®. Bedrolite® tuvo respuestas farmacológicas menos intensas en comparación con Bedrocan® ($P = 0.003$) o Bediol® ($P < 0.001$) El efecto de Bediol® es menor de lo esperado, lo que indica un efecto antagonista del CBD (cuando se combina con THC) en la respuesta al dolor por presión. Por el contrario, cuando el CBD se administra sin contenido relevante de THC (Bedrolite®), es evidente un pequeño efecto analgésico independiente del THC. El umbral de dolor por presión aumentó significativamente en pacientes tratados con Bedrocan® y Bediol®, 2 variedades de cannabis con un alto contenido de THC; Bedrolite®, una variedad de cannabis con un alto contenido de CBD carecía de actividad analgésica en cualquiera de los modelos de dolor espontáneo o evocado. La eficacia analgésica del tratamiento activo se limitó a las variedades que contenían THC y se observó exclusivamente en el modelo de dolor por presión evocada. | Actualmente, un número creciente de países planea legalizar el cannabis con fines medicinales. En los Países Bajos, el cannabis ha estado disponible en farmacias con receta desde 2003. | La forma de administración de este estudio fue cannabis vaporizado. Se utilizaron 4 variedades de cannabis: Bedrocan®, con más contenido de THC que de CBD; Bedrolite® con más CBD que THC; Bediol® con igual contenido de THC y CBD y una variedad de placebo sin THC ni CBD. |
| Medicinal cannabinoids in palliative care | Meera Agar. | Revisión | No informa | Los datos preclínicos respaldan el papel potencial de los cannabinoides en la modulación del dolor, incluso en el dolor por cáncer; sin embargo, esto no ha sido respaldado por evidencia científica hasta la fecha | No informa | La falta de fórmulas de cannabis parenterales es una limitación para su administración, ya que en pacientes paliativos la administración oral vaporizada u oromucosa no suele ser posible. Al no ser un producto farmacéutico registrado, es esencial la información sobre contenido, dosis y vía de administración. |

Continuación Tabla 4. Resultados lectura a texto completo

| Título | Autor | Tipo de artículo | Efectos Adversos | Beneficios | Legal | Administración |
|--|------------------------------------|---|--|--|---|--|
| Medical cannabis for the treatment of chronic pain and other disorders: misconceptions and facts | Kevin P. Hill, Matthew D. Palastro | Revisión de diferentes ensayos aleatorizados por placebo | La intoxicación aguda por cannabis puede provocar cambios en la percepción de la memoria y el tiempo, así como en las funciones motoras. El cannabis empeora los trastornos de ansiedad o de estado de ánimo y está asociado con el desarrollo de trastornos psicóticos en personas con predisposición genética. El consumo de cannabis durante la adolescencia puede conducir a cambios permanentes en el desarrollo del cerebro (menos densidad de materia gris y cambio estructural de la amígdala). El consumo temprano y regular de cannabis también se asoció con hasta 8 puntos menos del cociente de inteligencia. | En todos los estudios de esta revisión se ha demostrado la eficacia del cannabis, en comparación con el placebo, para tratar el dolor crónico y neuropático con una evidencia de alta calidad. | 29 estados y el Distrito de Columbia han legalizado el uso de cannabis con fines médicos. | En estos estudios el cannabis se ha administrado de forma inhalada. El cannabis medicinal deberá recomendarse a pacientes cuyas condiciones se sabe que responderán bien al cannabis. No recomendar a pacientes con afecciones médicas que se sabe serán exacerbadas por su consumo. |
| Cannabis analgesia in chronic neurophatic pain is associated with altered brain connectivity | Libat Weizman , MSc et al. | Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo mediante evaluaciones del dolor y escáneres cerebrales funcionales | No refiere efectos adversos. La ansiedad y las medidas cardiovasculares no cambiaron significativamente después de la administración de THC en comparación con el placebo. | Evidencia creciente demuestra que el THC es seguro y efectivo como analgésico, en comparación con el placebo, en el dolor crónico, y específicamente el dolor neuropático. | No informa | No hay recomendaciones. En este ensayo la administración de HTC ha sido sublingüal. |
| The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review | Nugent SM et al. | Revisión sistemática | La mayoría de los eventos adversos informados fueron leves (mareos y aturdimiento), algunos fueron graves (intentos de suicidio, paranoia y agitación). Hay evidencia baja de que el cannabis pueda estar asociado a enfermedades psicológicas. Se sugiere que el uso diario puede causar efectos pulmonares adversos un período extendido. El consumo de cannabis a largo plazo se ha asociado con una forma grave de vómitos cíclicos llamada síndrome de hiperémesis cannabinoide | La evidencia limitada sugiere que el cannabis puede aliviar el dolor neuropático en algunos pacientes, pero existe evidencia insuficiente para su beneficio en otros tipos de dolor crónico. | Ocho estados y el Distrito de Columbia han legalizado el cannabis con fines recreativos. 28 estados y el Distrito de Columbia lo han legalizado con fines médicos | No informa |

Continuación Tabla 4. Resultados lectura a texto completo

| Título | Autor | Tipo de artículo | Efectos Adversos | Beneficios | Legal | Administración |
|---|--|-----------------------|---|--|--|--|
| Medical use of cannabis: Italian and European legislation | Zaami S, Di Luca A, Di Luca NM, Montanari G. | Revisión integradora. | Posee efectos secundarios como cualquier otro analgésico. No hay datos sobre los efectos a largo plazo. Taquicardia, hipotensión, paranoia, mareos, reducción del desarrollo cognitivo y del rendimiento psicomotor, alteración de la atención y la memoria. Trastornos psiquiátricos, daño en las vías respiratorias y pulmones, riesgo de adicción, reducción de peso en recién nacidos si se usa durante embarazo | Analgésico para el dolor crónico (especialmente dolor neurogénico) en el que el tratamiento con AINES, cortisona u opioides han demostrado ser ineficaces. La sintomatología del dolor mejoró en todos los pacientes de los estudios controlados. | La legislación europea no es consistente en cuanto al uso, cultivo y posesión de cannabis. Los tres Convenios de las Naciones Unidas sobre drogas, a los cuales la Unión Europea se adhiere, autorizan el uso de fármacos psicotrópicos solo para fines médicos o científicos. La Convención de 1988 considera delito el “uso personal”. El cannabis es ilegal en Francia, Italia, Polonia, Bulgaria, Chipre, Dinamarca, Croacia, Finlandia, Gran Bretaña, Luxemburgo, Malta, Rumania, Suecia, Austria, Letonia, Eslovaquia, Eslovenia, Lituania, Bélgica y Hungría. Es legal en los Países Bajos. Se despenaliza en Alemania, Portugal, Reino Unido, República checa, España y Estonia. | La mayoría de los estudios controlados se han realizado con cannabinoides sintéticos (dronabidol, Nabilona, levonantradol) o nabiximoles (un spray oromucosal con THC y CBD). Dos estudios utilizaron marihuana fumada o vaporizada y siete, preparaciones orales de THC |
| Revisione sistematica sull'efficacia terapeutica e la sicurezza della cannabis per i pazienti affetti da sclerosi multipla, dolore neuropatico cronico e pazienti oncologici che assumono chemioterapie | Laura Amato et al. | Revisión sistemática | No informa | Para el dolor crónico y neuropático (en comparación con placebo), hubo evidencia de un pequeño efecto; sin embargo, la confianza en la estimación es baja y estos resultados no pueden considerarse concluyentes. | En los Estados Unidos, 23 estados y el distrito de Washington DC (mayo de 2015) introdujeron leyes que permiten el uso de cannabis con fines médicos. Varios estados miembros de la Unión Europea también han regulado el uso terapéutico del cannabis a través de leyes específicas | Siete estudios utilizaron THC (por vía oral, fumado, vaporizado o inhalado), 5 utilizaron Sativex®. |

Continuación tabla 4. Resultados lectura a texto completo

| Título | Autor | Tipo de artículo | Efectos Adversos | Beneficios | Legal | Administración |
|--|---|--|---|--|---|---|
| Medical Cannabis in Patients with Chronic Pain: Effect on Pain Relief, Pain Disability, and Psychological aspects. A Prospective Non randomized Single Arm Clinical Trial. | Poli P, Crestani F, Salvadori C, Valenti I y Sannino C. | Ensayo clínico prospectivo no aleatorizado | No informa | Reducción estadísticamente significativa de todos los tipos de dolor crónico desde el inicio del tratamiento hasta el seguimiento de 12 meses, así como mejoría de la ansiedad, depresión y efectos secundarios de los opiáceos como tolerancia y abstinencia. La terapia con cannabis como complemento de una terapia analgésica tradicional, hace más eficaz el tratamiento del dolor crónico y de sus consecuencias psicológicas. | No informa. | El cannabis se debe prescribir teniendo en cuenta el historial completo de los pacientes y precisa seguimiento. |
| The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report | Donal I AAbrams | Revisión | No informa | Cinco revisiones sistemáticas de buena calidad concluyeron que existe evidencia sustancial de que el <i>cannabis</i> es un tratamiento efectivo para el dolor crónico en adultos (efecto analgésico de 3,22 puntos frente a placebo). El tipo de dolor crónico estudiado por el dolor crónico neuropático. El cannabis tiene efectos beneficiosos sobre los trastornos del sueño, los cuales son un problema frecuente en pacientes con dolor crónico. Del mismo modo, mejora la ansiedad. | En 2016, había veinticuatro estados de los EE. UU. donde el cannabis estaba disponible como agente terapéutico y tres que habían aprobado el cannabis con uso recreativo. | No informa |
| Therapeutic potential of cannabis-related drugs. | Stephen PH Alexander | Revisión | Cannabis inhalado: taquicardia, enrojecimiento de la conjuntiva del ojo, periodo inicial de euforia seguido de somnolencia, dificultad para concentrarse y pensar, deterioro leve de la audición, distorsiones visuales y alucinaciones "leves". Cannabis oral: dependencia/adicción, ataques de pánico, depresión, manía, episodios psicóticos y trastornos respiratorios. | El THC y los cannabinoides sintéticos pueden aliviar el dolor crónico en modelos de dolor inflamatorio y neuropático . Si bien la mayoría de los estudios implican al receptor CB1 en gran medida en los efectos analgésicos de los cannabinoides, también hay buena evidencia de que CB2 los receptores cannabinoides pueden contribuir a estos efectos. | No informa | No informa |

Continuación tabla 4. Resultados lectura a texto completo

| Título | Autor | Tipo de artículo | Efectos Adversos | Beneficios | Legal | Administración |
|--|--|-----------------------|---|---|---|---|
| Potencial uso terapéutico de cannabis. | Marcia Avello L. Edgar Pastene N. Pola Fernández R. Pia Córdova M. | Artículo de revisión | Mareos, cansancio, debilidad, somnolencia, alteraciones de la memoria, sequedad en la boca, náuseas, hipotensión transitoria, y mialgias o debilidad muscular. En ningún caso se describen efectos graves y siempre son reversibles tras la suspensión del tratamiento. Existe controversia en su efecto negativo sobre el aprendizaje en individuos jóvenes. Para evitar los efectos adversos y psicoactivos se recomienda ajustar la dosis y vía de administración según la respuesta del paciente. | El cannabis y sus derivados están asociados al control del dolor crónico derivado de procesos cancerosos y del dolor neuropático. Como tratamiento para el dolor crónico se suelen emplear opiáceos, que crean tolerancia. Se propone combinarlos buscando potenciación del efecto analgésico y menor riesgo de aparición de efectos secundarios. Se ha observado mayor analgesia en los preparados con mayor concentración de THC. Se describe ausencia de tolerancia. | El año 2014, el gobierno de Chile observó la necesidad de ofrecer soluciones médicas a pacientes que requerían el apoyo sintomático de cannabis. Legalizado en Chile el uso con fines terapéuticos (Ley 20.000) | La vía de administración más efectiva es la inhalación. La vía oral es errática y poco efectiva por las barreras naturales y la degradación gastrointestinal de los principios activos. La vía sublingual para el manejo del dolor neuropático es la que logra mejores concentraciones terapéuticas. La dosis administrada es de 28 mg/día de THC. Contraindicaciones: pacientes con enfermedades psicopáticas, cardíacas y con condiciones delicadas, como en embarazo, lactancia y adultos mayores polimedicados. |
| The neuropsychopharmacology of cannabis: A review of human imaging studies | Chandni Hindocha et al. | Revisión sistemática. | Ansiedad, paranoia, deterioro del rendimiento psicomotor y cognitivo. Su uso crónico se asocia con un mayor riesgo de dependencia, psicosis, deterioro cognitivo y enfermedades psiquiátricas. Los posibles efectos nocivos a largo plazo de especial preocupación son cuando se produce un consumo excesivo de cannabis durante la adolescencia, un período de desarrollo clave para el cerebro. Puede inducir síntomas psicóticos agudos en individuos con rasgos de personalidad esquizotípicos y en aquellos con vulnerabilidad genética. | Estos déficits pueden ser reversibles ya que un metaanálisis encontró que después de 25 días de abstinencia, no había evidencia de deterioro del rendimiento neurocognitivo. | No informa. | En este artículo, nos referimos al cannabis que contiene THC solo o con cantidades desconocidas de CBD. |

Continuación Tabla 4. Resultados lectura a texto completo.

| Título | Autor | Tipo de artículo | Efectos Adversos | Beneficios | Legal | Administración |
|---|--|------------------|---|--|-------------|---|
| Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. | Caroline A. MacCallum y Ethan B. Russo | Revisión | <p>La mayoría se deben al THC. Se pueden evitar cuando la dosis inicial es baja.</p> <p>Más común: somnolencia, mareo, boca seca, tos y bronquitos (solo si es fumado), ansiedad, náuseas y efectos cognitivos.</p> <p>Menos comunes: euforia, visión borrosa, cefalea,</p> <p>Raros: hipotensión ortostática, paranoia, depresión, ataxia/descoordinación, taquicardia, hiperémesis y diarrea.</p> | <p>Se puede usar para tratar múltiples síntomas y afecciones al mismo tiempo, lo que puede ayudar a reducir la polifarmacia.</p> <p>Evidencia concluyente o sustancial de eficacia para el uso terapéutico del dolor crónico.</p> <p>Evidencia moderada de mejora de los resultados en individuos con trastornos del sueño asociados con dolor crónico</p> | No informa. | <p>Los autores opinan que los medicamentos de cannabis, ya sean recetados o de venta libre, deben cultivarse de manera orgánica sin la necesidad de modificación genética y se debe certificar la ausencia de pesticidas, metales pesados o contaminación microbiana. Factores como las comidas recientes, la profundidad y duración de la inhalación y la temperatura del vaporizador afectan a la absorción del cannabis, que varía entre un 20%- 30% por vía oral y 10%-60% por inhalación.</p> <p>Vías de administración: fumada (más común pero no más recomendada), vaporizado, oral (aceites, cápsulas, tés y aerosol oromucoso) y tópico (solo hace efecto a nivel local).</p> <p>Para la inhalación de cannabis, los pacientes deben comenzar con 1 inhalación y esperar 15 min. Luego, pueden aumentar 1 inhalación cada 15-30 minutos hasta que se logre el control de los síntomas deseado.</p> <p>Para afecciones y síntomas crónicos, las preparaciones orales de acción prolongada son la base del tratamiento. La vaporización se puede utilizar como una técnica adicional para exacerbaciones episódicas de los síntomas.</p> |

6. DISCUSIÓN

6.1. Legal

El cannabis con fines terapéuticos es legal en 29 estados de los EEUU y en Canadá(11), así como en Chile, Uruguay, Brasil, Argentina, Puerto Rico y México(12). Además, en Uruguay, Canadá y 8 estados de los EE. UU. está legalizado su uso recreativo(8).

La legislación europea no es consistente en cuanto al uso, cultivo y posesión de cannabis. Los tres Convenios de las Naciones Unidas sobre drogas, a los cuales la Unión Europea se adhiere, autorizan el uso de fármacos psicotrópicos solo para fines médicos o científicos. La Convención de 1988 considera delito su “uso personal”. Sin embargo, varios países miembros de la Unión Europea han regulado su uso terapéutico a través de leyes específicas(2).

Respecto a estos países, el cannabis medicinal es ilegal en Francia, Italia, Polonia, Bulgaria, Chipre, Dinamarca, Croacia, Finlandia, Gran Bretaña, Luxemburgo, Malta, Rumania, Suecia, Austria, Letonia, Eslovaquia, Eslovenia, Lituania, Bélgica y Hungría. Su uso se despenaliza en Alemania, Portugal, Reino Unido, Republica Checa, España y Estonia(2). El único país de la Unión Europea donde es legal actualmente es en los Países Bajos, donde el cannabis está disponible en farmacias con receta desde 2003(5).

En España, como se ha nombrado anteriormente, el uso de cannabis está despenalizado, lo cual quiere decir que su consumo y/o cultivo no es legal pero tampoco es delito mientras no se realice en la vía pública. La venta y tráfico sí están penados. En cuanto al cannabis terapéutico, no está legalizado su consumo, sin embargo, sí es legal extraer sus principios activos, los llamados cannabinoides, y emplearlos para hacer fármacos(2).

En EE. UU. se han creado los Programas de Marihuana Medicinal (MMP), recogidos y descritos en los estatutos de las diferentes jurisdicciones. Estos explican las reglas específicas a seguir para dispensar y administrar cannabis medicinal a pacientes que lo precisen. Una guía de práctica clínica describe las siguientes pautas:

- Se precisa autorización médica que certifique que el paciente tiene una condición que necesite ser tratada con cannabis. Cada Programa (MMP) describe que tipo de profesional de la salud puede certificar dicha condición y si este requiere o no un curso preparatorio.
- Una vez certificada la condición, el paciente queda inscrito en el programa y ya puede obtener el cannabis siempre que sea de un dispensario autorizado por la jurisdicción.
- La adquisición y administración de cannabis con fines médicos se limita al paciente y/o al cuidador designado del paciente.
- La administración de cannabis para uso médico solo puede ser realizada por el paciente certificado. En algunas jurisdicciones el MMP permite que la administración la realicen los cuidadores designados y registrados oficialmente.
- Una enfermera no administrará cannabis a un paciente a menos que esté específicamente autorizada por la ley jurisdiccional(1).

Cabe mencionar que el cannabis se debe prescribir teniendo en cuenta el historial completo de los pacientes y precisa seguimiento(13).

6. 2. Efectos adversos

En la mayoría de los estudios de este trabajo se encuentran efectos adversos leves, sin embargo, los efectos adversos graves son muy raros y siempre son reversibles tras la suspensión del tratamiento(12). A continuación, se recogen los efectos adversos comunes a la mayoría de los artículos, donde el cannabis ha sido administrado principalmente por vía inhalatoria:

- Leves: Hipotensión transitoria, taquicardia, tos, boca seca, mal sabor de boca al inhalar, disminución de la micción, sequedad de ojos, enrojecimiento de la conjuntiva, dificultad para concentrarse, alteración de la memoria y del aprendizaje (en dosis altas), ansiedad, mareos, euforia, desorientación, sedación, fatiga y somnolencia, aumento del apetito(14,15,16).
- Raros: Hipotensión ortostática, cefalea, bronquitis crónica y deterioro de la función pulmonar, síndrome hiperémesis cannabinoide, diarrea, paranoia, ataxia, depresión, intento de suicidio, distorsiones visuales y alucinaciones “leves”(17,8).

La mayoría de los estudios se realizaron a corto plazo (tiempo inferior a 1 año) por lo que existen en la literatura muy pocos estudios que evalúen los efectos adversos a largo plazo. Entre ellos, una revisión ha demostrado un efecto negativo en la cognición como efecto secundario a largo plazo, aunque este revierte positivamente tras la abstinencia(18).

Los posibles efectos nocivos a largo plazo y de especial preocupación, acontecen cuando se produce un consumo excesivo de cannabis en grupos particulares de pacientes como son las mujeres embarazadas (ya que puede influir negativamente en el crecimiento fetal y conlleva a un bajo peso del neonato), individuos en riesgo de abuso de sustancia (ya que se puede crear adicción), individuos genéticamente predispuestos a sufrir algún tipo de trastorno psicótico (puede inducir síntomas psicóticos agudos e incrementar las posibilidades de sufrir dicho trastorno) y adolescentes(1,4). El principal problema en su consumo en adolescentes es que puede conducir a cambios permanentes en el desarrollo de la plasticidad cerebral (menor densidad de materia gris y cambio estructural de la amígdala). Su consumo temprano y regular se asocia con hasta 8 puntos menos del cociente de inteligencia(11). Además, una revisión sugiere que puede llevar a un futuro deterioro en los logros académicos, ingresos, satisfacción con la vida y salud mental(18).

Estos efectos adversos cognitivos a corto plazo son similares a los experimentados con los opioides y sugieren que se debería tener las mismas precauciones que las empleadas con los opioides(19). Por otro lado, un metaanálisis mostró un evento adverso grave de abstinencia y otro de deterioro de la memoria en el grupo placebo(14).

Varias revisiones que trataban sobre la administración de cannabis vía oral (comestible) lo asociaron a psicosis, depresión, manía y síndrome de hiperémesis cannabinoide (vómitos cíclicos debidos al cannabis)(3). Otros autores, indicaron que en individuos que ya lo padezcan puede exacerbar los síntomas asociados con el asma, bronquitis, enfisema, enfermedad cardiaca; y dependencia del alcohol u otras drogas y trastornos discinéticos(1). Además, una revisión observó una mayor probabilidad de accidentes automovilísticos lo cual sugiere que no se debería emplear el coche bajo los efectos de cannabis(16).

Al cannabis también se le asocia el Trastorno por Consumo de Cannabis (abuso, dependencia y adicción) y posterior síndrome de abstinencia en los individuos cuyo consumo haya sido intenso y prolongado. Este síndrome se acompaña de insomnio, pérdida de apetito e inquietud inicialmente, luego irritabilidad, ira y pesadillas(18).

Un ensayo experimental indicó que en la muestra de cannabis con mayor porcentaje de THC había mayor número de efectos secundarios(5). Esto quiere decir, como bien respalda una revisión que, en el cannabis sin modificar, la mayoría de los efectos adversos se deben al THC. Estos se pueden evitar cuando la dosis inicial es baja y se va incrementando paulatinamente(17). Sin embargo, un ensayo experimental cuya administración de cannabis fue sublingual, refirió no haber encontrado ningún efecto secundario(20).

Aunque se ha explicado anteriormente que uno de los principales problemas era si se consumía en edad adolescente, una revisión sugirió que la aprobación de las leyes de cannabis medicinal no aumenta la prevalencia del consumo de cannabis entre los adolescentes.

Como recomendación, la literatura sugiere que para evitar los efectos adversos y psicoactivos se recomienda ajustar la dosis y vía de administración según la respuesta del paciente(12).

6. 3. Beneficios

De la muestra total de los artículos obtenidos, el 95% reconoció un claro beneficio del consumo del cannabis para tratar el dolor crónico, principalmente en el dolor crónico neuropático. El otro 5% (1 revisión) refirió no haber podido demostrar beneficio claro(18).

Sus propiedades, entre muchas otras, son la sedación, estimulación del apetito y euforia, las cuales no solo tratan la sintomatología propia del dolor crónico, sino que también pueden mejorar la calidad de vida de estos pacientes ya que tratan sus efectos secundarios como puede ser la dificultad para dormir o la falta de apetito(17). Varios estudios demostraron también que mejoraban la ansiedad y depresión secundarias al dolor(6,13). Además, para el tratamiento del dolor crónico se suele emplear opiáceos, los cuales crean tolerancia y una cantidad de efectos adversos. Por esto, se propone

combinarlos buscando una potenciación del efecto analgésico y un menor riesgo de aparición de efectos secundarios(12).

Una revisión propone utilizar solo el CBD como agente terapéutico ya que carece de los efectos secundarios psicoactivos del Δ^9 -THC (taquicardia, ansiedad, sedación y hambre)(21). Sin embargo, dos ensayos clínicos y una revisión demuestran que la gran parte de los beneficios analgésicos del cannabis se deben al THC(5,12,20).

Por otro lado, los receptores cannabinoides están ausentes en los centros cardiorrespiratorios del tronco encefálico. Se cree que esto impide la posibilidad de una sobredosis mortal por la ingesta de cannabinoides(1).

6. 4. Administración: formas, pautas y dosis

El cannabis tiene muchas formas de administrarse, la más común es fumado, ya sea como un producto herbal simple o en combinación con tabaco, aunque no es la más recomendada. Otras formas son vaporizado, oral (en forma de aceites, cápsulas, té y aerosoles oromucosos) y tópico. Este último solo hace efecto a nivel local(17).

Las formas de administración más utilizadas y sus intervalos de tiempo en cuanto a inicio del efecto analgésico y duración son los siguientes:

- Vaporizador: se realiza por vía inhalatoria. El efecto tiene su inicio a los 2-10 minutos y una duración de 2 a 4 horas.
- Fumar: se realiza por vía inhalatoria. El efecto tiene su inicio a los 3- 11 minutos y una duración de 2 a 5 horas.
- Infusión: se realiza por vía oral. El efecto tiene su inicio a los 20- 45 minutos y una duración de 2 a 6 horas.
- Comestible: se realiza por vía oral. El efecto tiene su inicio a los 20-45 minutos y una duración de 2 a 6 horas(5).

La vía de administración más efectiva es la inhalatoria, dentro de esta se encuentra el cannabis vaporizado y el cannabis fumado. Esta vía tiene la ventaja de que se obtiene una rápida absorción. La principal diferencia entre vapear (cannabis vaporizado) y fumar es que en la vaporización el cannabis no se quema, sino que se calienta a una temperatura determinada. El calor activa los cannabinoides y terpenos del

cannabis, liberándolos en un vapor que luego se inhala. Por lo que, el dispositivo médico de vaporización, en comparación con el tabaquismo, reduce drásticamente las concentraciones de compuestos tóxicos como el monóxido de carbono, amoníaco y carbohidratos poliaromáticos los cuales irritan el tejido respiratorio, y dado que no genera humo, aporta ciertas ventajas para la salud que no se consiguen cuando se fuma. Además, en la vaporización, la extracción de THC consistente y reproducible es posible, ofreciendo mayores niveles terapéuticos de THC(5).

Una revisión explicaba que, para la administración de cannabis inhalado, los pacientes debían comenzar con 1 inhalación y esperar 15 min. Luego, podían aumentar 1 inhalación cada 15-30 minutos hasta que se logran el control de los síntomas deseado. Factores como las comidas recientes, la profundidad y duración de la inhalación y la temperatura del vaporizador afectan a la absorción del cannabis, que varía entre un 20% - 30% por vía oral y 10% - 60% por inhalación(17).

La agencia gubernamental Food and Drug Administration (FDA) de los EE. UU. ha aprobado dos medicamentos sintéticos, el Dronabinol® y la Nabilona®, que se administran por vía oral o oromucosal(1). Por otro lado, en Reino Unido surgió no hace mucho el Sativex®, un spray oral cuya composición incluye cannabis sin modificar que se está utilizando cada vez en más países(22). En cuanto a esto, un estudio proponía que para síntomas crónicos las preparaciones orales de acción prolongada deberían ser la base del tratamiento y emplear la inhalación como una técnica adicional para exacerbaciones de los síntomas(17). Sin embargo, otro estudio explicaba que la vía oral es poco efectiva debido a las barreras naturales y la degradación gastrointestinal de los principios activos. Este mismo estudio informaba que la vía sublingual para el manejo del dolor neuropático es la que logra mejores concentraciones terapéuticas, aunque dada la falta de ensayos clínicos no se puede recomendar con seguridad(12). La falta de fórmulas de cannabis parenterales es una limitación para su administración, ya que en pacientes paliativos la administración oral vaporizada u oromucosa no suele ser posible(23).

Un ensayo experimental cruzado aleatorizado doble ciego y controlado por placebo analizó los efectos del cannabis inhalado en pacientes con dolor crónico. Se administraron 4 tipos de cepas de cannabis:

- Bedrocan®, con un porcentaje mayor de THC (22%) que de CBD (<0.1%).
- Bediol®, con casi la misma concentración de THC (6.3%) que de CBD (8%) .
- Bedrolite®, con más CBD (9%) que THC (<1%).
- La cuarta cepa fue placebo(5).

Este estudio fue realizado en los Países Bajos, sin embargo, este tipo de cannabis también es comercializado en España con el mismo nombre y marca. Bedrocan® es el producto de cannabis medicinal más utilizado y se ha usado en la mayoría de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha. El mayor efecto analgésico se observó en Bediol®. Bedrolite® tuvo respuestas farmacológicas menos intensas en comparación con Bedrocan® ($p = 0.003$) o Bediol® ($p < 0.001$).

El efecto de Bediol® fue menor de lo esperado, lo que indicaba un efecto antagonista del CBD cuando se combinaba con THC. Por otro lado, cuando el CBD se administró sin contenido relevante de THC (Bedrolite®), hubo un pequeño efecto analgésico independiente del THC, sin embargo este efecto fue tan reducido que se podría decir que la eficacia analgésica del tratamiento activo fue debido a las variedades que contenían THC(5).

Independientemente de la forma de administración, los autores opinaban que los medicamentos de cannabis, ya sean recetados o de venta libre, debían cultivarse de manera orgánica sin la necesidad de modificación genética y se debía certificar la ausencia de pesticidas, metales pesados o contaminación microbiana(17).

En cuanto a las contraindicaciones para el cannabis terapéutico se encuentran: pacientes con enfermedades psicopáticas, pacientes con patologías en las que se podrían exacerbar los síntomas como pueden ser algunas cardiacas y respiratorias y pacientes con condiciones delicadas, como en embarazo y lactancia(17).

Respecto a la dosis, esta depende de cada paciente, no hay una dosis recomendada específica. Algunos estudios recientes sobre la efectividad potencial del cannabis han demostrado que una dosis media (3.5% de THC) es tan efectiva como la dosis alta (7% de THC) pero con menos efectos secundarios(24). Un estudio de cohortes recomienda una serie de pautas:

- Dosis de inicio bajas. En este caso la dosis inicial fue de 2.5 g/día aunque como se ha citado anteriormente no hay una dosis recomendada específica.
- Primera dosis por la noche.
- Incrementar dosis, si precisa, hasta un máximo de 5 g/d(15).

Se observa que lo recomendado es empezar con dosis bajas, independientemente de la vía de administración que se use, e ir incrementándola paulatinamente esperando unos días tras cada aumento para que se puede supervisar el progreso. Es importante encontrar la dosis que mejor se ajuste a cada paciente de forma individual para que pueda beneficiarse al completo de las propiedades del cannabis medicinal y así prevenir la mayoría de los efectos secundarios no deseados(15).

7. CONCLUSIONES

Numerosos estudios sustentan que hay evidencia sustancial de eficacia del cannabis medicinal para tratar el dolor crónico. La literatura refiere que el efecto analgésico se debe principalmente al THC aunque es conveniente administrarlo junto con CBD para evitar secuelas psicoactivas y el desarrollo de tolerancia. Aunque el uso del cannabis con fines terapéuticos en España no está legalizado, su uso y cultivo está despenalizado. Cada vez son más los países que planean legalizar el cannabis medicinal debido a sus múltiples ventajas no solo para el alivio del dolor crónico sino también para tratar ciertos síntomas derivados de este como puede ser el insomnio o la falta de apetito.

Su forma de administración más eficaz demostrada hasta el momento es la vía inhalatoria. La dosis correcta es la más baja que produzca un beneficio terapéutico sin efectos adversos asociados. Las principales contraindicaciones son para pacientes adolescentes, embarazadas y aquellos con predisposición genética a sufrir alguna patología psiquiátrica.

Por un lado, el cannabis tiene efectos adversos como son la somnolencia o la incapacidad para concentrarse, aunque en su mayor parte se trata de efectos adversos leves. Por otro lado, los opioides y otros analgésicos con los que es tratado el dolor crónico poseen diversos efectos secundarios similares a los producidos por el cannabis. Por ello, los estudios proponen combinar ambas terapias para lograr un mayor efecto analgésico con menos efectos adversos.

Por último, dada la controversia existente, se necesitan más estudios a largo plazo para confirmar la seguridad y eficacia del cannabis terapéutico como tratamiento del dolor crónico.

8. LIMITACIONES

La mayoría de los estudios se realizaron a corto plazo (tiempo inferior a 1 año), existen en la literatura muy pocos estudios que evalúen los efectos adversos a largo plazo.

La legislación, en muchos países, limita y penaliza el uso del cannabis; fenómeno que también interfiere negativamente en la investigación y por tanto en la obtención de datos y resultados.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Nacional Council of States Boards of Nursing. Medical Marijuana Education in APRN Nursing Programs. *J Nurs Regul.* 2018;9(2):S33–8. doi: [10.1016/S2155-8256\(18\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S2155-8256(18)30096-6)
2. Zaami S, Di Luca A, Di Luca NM, Montanari-Vergallo G. Medical use of cannabis: Italian and European legislation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2018;22(4):1161–7. doi: [10.26355/eurrev_201802_14405](https://doi.org/10.26355/eurrev_201802_14405)
3. Alexander SPH. Therapeutic potential of cannabis-related drugs. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2016;64:157–66. doi: [10.1016/j.pnpbp.2015.07.001](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.07.001)
4. Bloomfield MAP, Hindocha C, Green SF, Wall MB, Lees R, Petrilli K, et al. The neuropsychopharmacology of cannabis: A review of human imaging studies. *Pharmacol Ther.* 2019;195:132–61. doi: [10.1016/j.pharmthera.2018.10.006](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.006)
5. Van De Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, Van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain.* 2019;160(4):860–9. doi: [10.1097/j.pain.0000000000001464](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001464)
6. Abrams DI. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *Eur J Intern Med.* 2018;49(January):7–11. doi: [10.1016/j.ejim.2018.01.003](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.003)
7. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT). Informe sobre drogas 2019: España. 2019. Available from: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19_001ESN_PDF.pdf
8. Nugent SM, Morasco BJ, O’Neil ME, Freeman M, Low A, Kondo K, et al. The effects of cannabis among adults with chronic pain: an overview of general harms a systematic review. *Ann Intern Med.* 2017;167(5):319–31. doi: [10.7326/M17-0155](https://doi.org/10.7326/M17-0155)

9. Torralba A, Miquel A, Darba J. Situación actual del dolor crónico en España: Iniciativa “pain Proposal.” *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2014;21(1):16–22. doi: [10.4321/S1134-80462014000100003](https://doi.org/10.4321/S1134-80462014000100003)
10. Ellis LD, Berrue F, Morash M, Achenbach JC, Hill J, McDougall JJ. Comparison of cannabinoids with known analgesics using a novel high throughput zebrafish larval model of nociception. *Behav Brain Res [Internet]*. 2018;337(September 2017):151–9. doi: [10.1016/j.bbr.2017.09.028](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.09.028)
11. Hill KP, Palastro MD. Medical cannabis for the treatment of chronic pain and other disorders: Misconceptions and facts. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(11):785–9. doi: [10.20452/pamw.4123](https://doi.org/10.20452/pamw.4123)
12. Marcia-Avello L, Edgar-Pastene N, Pia-Cordova M. Em Potencial uso terapéutico de cannabis. *Ver Med Chile*. 2017;360–7. doi: [10.4067/S0034-98872017000300010](https://doi.org/10.4067/S0034-98872017000300010)
13. Poli P, Crestani F, Salvadori C, Valenti I, Sannino C. Medical cannabis in patients with chronic pain: Effect on pain relief, pain disability, and psychological aspects. A prospective non randomized single arm clinical trial. *Clin Ter*. 2018;169(3):E102–7. doi: [10.7417/T.2018.2062](https://doi.org/10.7417/T.2018.2062)
14. Andreae MH, Carter GM, Shaparin N, Suslov K, Ellis RJ, Ware MA, et al. Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *J Pain [Internet]*. 2015;16(12):1221–32. doi: [10.1016/j.jpain.2015.07.009](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.07.009)
15. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain*. 2015;16(12):1233–42. doi: [10.1016/j.jpain.2015.07.014](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.07.014)
16. Reisfield GM. Medical Cannabis and Chronic Opioid Therapy Medical Cannabis and Chronic Opioid Therapy. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010;24(4):365-61. doi: [10.3109/15360288.2010.519431](https://doi.org/10.3109/15360288.2010.519431)

17. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med.* 2018;49:12–9. doi: [10.1016/j.ejim.2018.01.004](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.004)
18. Weiss SRB, Howlett KD, Baler RD. Building smart cannabis policy from the science up. *Int J Drug Policy* [Internet]. 2017;42:39–49. doi: [10.1016/j.drugpo.2017.01.007](https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.01.007)
19. Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Zoheiry N, Lakha SF. Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Can Fam Physician.* 2015;61(8):e372–81.
20. Weizman L, Dayan L, Brill S, Nahman-Averbuch H, Hendler T, Jacob G, et al. Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity. *Neurology.* 2018;91(14):E1285–94. doi: [10.1212/WNL.0000000000006293](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006293)
21. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. Pharmacology & Therapeutics Cannabidiol : State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther.* 2017;175:133–50. doi: [10.1016/j.pharmthera.2017.02.041](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.041)
22. Amato L, Minozzi S, Mitrova Z, Parmelli E, Saulle R, Cruciani F, et al. Revisione sistematica sull'efficacia terapeutica e la sicurezza della cannabis per i pazienti affetti da sclerosi multipla, dolore neuropatico cronico e pazienti oncologici che assumono chemioterapie. *Epidemiol Prev.* 2017;41(5–6):279–93. doi: <https://doi.org/10.19191/EP17.5-6.AD01.069>
23. Agar M. Medicinal cannabinoids in palliative care.. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(11):2491–4. doi: [10.1111/bcp.13671](https://doi.org/10.1111/bcp.13671)
24. Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *J Pain.* 2015;16(7):616–27. doi: [10.1016/j.jpain.2015.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.03.008)

10. ANEXOS

Anexo 1. Preguntas de la herramienta CASPe para evaluar un estudio de cohortes.



PROGRAMA DE LECTURA CRÍTICA CASPe Leyendo críticamente la evidencia clínica

11 preguntas para ayudarte a entender un estudio de cohortes

Comentarios generales

- Hay tres aspectos generales a tener en cuenta cuando se hace lectura crítica de un estudio de Cohortes:

¿Son válidos los resultados del estudio?

¿Cuáles son los resultados?

¿Pueden aplicarse a tu medio?

Las 11 preguntas contenidas en las siguientes páginas están diseñadas para ayudarte a pensar sistemáticamente sobre estos temas.

- Las dos primeras preguntas son “de eliminación” y pueden contestarse rápidamente. Sólo si la respuesta a estas dos preguntas es afirmativa, merece la pena continuar con las restantes.
- Puede haber cierto grado de solapamiento entre algunas de las preguntas.
- En *itálica* y debajo de las preguntas encontrarás una serie de pistas para contestar a las mismas. Están pensadas para recordarte por qué la pregunta es importante. ¡En los pequeños grupos no suele haber tiempo para responder a todo con detalle!

El marco conceptual necesario para la interpretación y el uso de estos instrumentos puede encontrarse en la referencia de abajo o/y puede aprenderse en los talleres de CASPe:

Juan B Cabello por CASPe. Lectura crítica de la evidencia clínica. Barcelona: Elsevier; 2015. (ISBN 978-84-9022-447-2)

Esta plantilla debería citarse como:

Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender Estudios de Cohortes. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Quedemo II, p.23-27.

1

A/ ¿Son los resultados del estudio válidos?

Preguntas de eliminación

| | |
|--|---|
| <p>1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?</p> <p><i>PISTA: Una pregunta se puede definir en términos de</i></p> <ul style="list-style-type: none">- La población estudiada.- Los factores de riesgo estudiados.- Los resultados "outcomes" considerados.- ¿El estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial? | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p>2 ¿La cohorte se redujo de la manera más adecuada?</p> <p><i>PISTA: Se trata de buscar posibles sesgos de selección que puedan comprometer que los hallazgos se puedan generalizar.</i></p> <ul style="list-style-type: none">- ¿La cohorte es representativa de una población definida?- ¿Hay algo "especial" en la cohorte?- ¿Se incluyó a todos los que deberían haberse incluido en la cohorte?- ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos? | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |

¿Merece la pena continuar?

Preguntas de detalle

| | |
|---|---|
| <p>3 ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?</p> <p><i>PISTA: Se trata de buscar sesgos de medida o de clasificación:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- ¿Los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas?- ¿Las medidas reflejan de forma adecuada aquello que se supone que tiene que medir?- ¿Se ha establecido un sistema fiable para detectar todos los casos (por ejemplo, para medir los casos de enfermedad)?- ¿Se clasificaron a todos los sujetos en el grupo exposición utilizando el mismo tratamiento?- ¿Los métodos de medida fueron similares en los diferentes grupos?- ¿Eran los sujetos y/o el evaluador de los resultados ciegos a la exposición (si esto no fue así, importa)? | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |
|---|---|

| | |
|--|---|
| <p>4 ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?</p> <p><i>PISTA: Haz una lista de los factores que consideras importantes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Busca restricciones en el diseño y en las técnicas utilizadas como, por ejemplo, los análisis de modelización, estratificación, regresión o de sensibilidad utilizados para corregir, controlar o justificar los factores de confusión. <p>Lista:</p> | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |
|--|---|

| | |
|---|---|
| <p>5 ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?</p> <p>PISTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los efectos buenos o malos deberían aparecer por ellos mismos. - Los sujetos perdidos durante el seguimiento pueden haber tenido resultados distintos a los disponibles para la evaluación. - En una cohorte abierta o dinámica, ¿hubo algo especial que influyó en el resultado o en la exposición de los sujetos que entraron en la cohorte? | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |
|---|---|

B/ ¿Cuáles son los resultados?

| | |
|--|--|
| <p>6 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?</p> <p>PISTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuáles son los resultados netos? - ¿Los autores han dado la tasa o la proporción entre los expuestos/no expuestos? - ¿Cómo de fuerte es la relación de asociación entre la exposición y el resultado (RR)? | |
| <p>7 ¿Cuál es la precisión de los resultados?</p> | |

C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?

| | |
|---|---|
| <p>8 ¿Te parecen creíbles los resultados?</p> <p><i>PISTA: ¡Un efecto grande es difícil de ignorar!</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Puede deberse al azar, sesgo o confusión? - ¿El diseño y los métodos de este estudio son lo suficientemente defectuosos para hacer que los resultados sean poco creíbles? <p><i>Considera los criterios de Bradford Hill (por ejemplo, secuencia temporal, gradiente dosis-respuesta, fortaleza de asociación, verosimilitud biológica).</i></p> | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p>9 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?</p> | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p>10 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes cubiertos por el estudio pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. - Tu medio parece ser muy diferente al del estudio. - ¿Puedes estimar los beneficios y perjuicios en tu medio? | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p>11 ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?</p> | |

Anexo 2. Preguntas de la herramienta CASPe para evaluar una revisión.



PROGRAMA DE LECTURA CRÍTICA CASPe Leyendo críticamente la evidencia clínica

10 preguntas para ayudarte a entender una revisión

Comentarios generales

- Hay tres aspectos generales a tener en cuenta cuando se hace la lectura crítica de una revisión:

¿Son válidos esos resultados?

¿Cuáles son los resultados?

¿Son aplicables en tu medio?

- Las 10 preguntas de las próximas páginas están diseñadas para ayudarte a pensar sistemáticamente sobre estos aspectos. Las dos primeras preguntas son preguntas "de eliminación" y se pueden responder rápidamente. Sólo si la respuesta es "sí" en ambas, entonces merece la pena continuar con las preguntas restantes.
- Puede haber cierto grado de solapamiento entre algunas de las preguntas.
- En itálica y debajo de las preguntas encontrarás una serie de pistas para contestar a las preguntas. Están pensadas para recordarte por que la pregunta es importante. ¡En los pequeños grupos no suele haber tiempo para responder a todo con detalle!
- Estas 10 preguntas están adaptadas de: Oxman AD, Guyatt GH et al, Users' Guides to The Medical Literature, VI How to use an overview. (JAMA 1994; 272 (17): 1367-1371)

El marco conceptual necesario para la interpretación y el uso de estos instrumentos puede encontrarse en la referencia de abajo o/y puede aprenderse en los talleres de CASPe:

Juan B Cabello por CASPe. Lectura crítica de la evidencia clínica. Barcelona: Elsevier; 2015. (ISBN 978-84-9022-447-2)

1

Esta plantilla debería citarse como:

Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.13-17.

A/ ¿Los resultados de la revisión son válidos?

Preguntas "de eliminación"

| | |
|---|---|
| <p>1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?</p> <p><i>PISTA: Un tema debe ser definido en términos de</i></p> <ul style="list-style-type: none">- La población de estudio.- La intervención realizada.- Los resultados ("outcomes") considerados. | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p>2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?</p> <p><i>PISTA: El mejor "tipo de estudio" es el que</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Se dirige a la pregunta objeto de la revisión.- Tiene un diseño apropiado para la pregunta. | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |

¿Merece la pena continuar?

Preguntas detalladas

| | |
|--|---|
| <p>3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?</p> <p>PISTA: Busca</p> <ul style="list-style-type: none">- Qué bases de datos bibliográficas se han usado.- Seguimiento de las referencias.- Contacto personal con expertos.- Búsqueda de estudios no publicados.- Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés. | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p>4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?</p> <p>PISTA: Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios ("No es oro todo lo que reluce" El Mercader de Venecia. Acto II)</p> | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p>5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?</p> <p>PISTA: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none">- Los resultados de los estudios eran similares entre sí.- Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados.- Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados. | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |

B/ ¿Cuáles son los resultados?

6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?

PISTA: Considera

- Si tienes claro los resultados últimos de la revisión.
- ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado).
- ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.).

7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?

PISTA:

Busca los intervalos de confianza de los estimadores.

C/¿Son los resultados aplicables en tu medio?

| | |
|---|---|
| <p>8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</p> <p>PISTA: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none">- Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área.- Tu medio parece ser muy diferente al del estudio. | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p>9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?</p> | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p>10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?</p> <p>Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿qué opinas?</p> | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO</p> |

Anexo 3. Preguntas de la herramienta CASPe para evaluar un ensayo clínico.



PROGRAMA DE LECTURA CRÍTICA CASPe Leyendo críticamente la evidencia clínica

11 preguntas para entender un ensayo clínico

Comentarios generales

- Para valorar un ensayo hay que considerar tres grandes epígrafes:

¿Son válidos los resultados del ensayo?

¿Cuáles son los resultados?

¿Pueden ayudarnos estos resultados?

Las 11 preguntas de las siguientes páginas están diseñadas para ayudarte a centrarte en esos aspectos de modo sistemático.

- Las primeras tres preguntas son de eliminación y pueden ser respondidas rápidamente. Si la respuesta a las tres es "sí", entonces vale la pena continuar con las preguntas restantes.
- Puede haber cierto grado de solapamiento entre algunas de las preguntas.
- En *itálica* y debajo de las preguntas encontrarás una serie de pistas para contestar a las mismas. Están pensadas para recordarte por qué la pregunta es importante. ¡En los pequeños grupos no suele haber tiempo para responder a todo con detalle!

El marco conceptual necesario para la interpretación y el uso de estos instrumentos puede encontrarse en la referencia de abajo o/y puede aprenderse en los talleres de CASPe:

Juan B Cabello por CASPe. *Lectura crítica de la evidencia clínica*. Barcelona: Elsevier; 2015. (ISBN 978-84-9022-447-2)

Esta plantilla debería darse como:

Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Ensayo Clínico. En: CASPe. *Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica*. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I, p.5-8.

A/¿Son válidos los resultados del ensayo?

Preguntas "de eliminación"

| | | | |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| <p>1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?</p> <p><i>Una pregunta debe definirse en términos de:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- La población de estudio.- La intervención realizada.- Los resultados considerados. | <input type="checkbox"/> SÍ | <input type="checkbox"/> NO SÉ | <input type="checkbox"/> NO |
| <p>2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</p> <p><i>- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i></p> | <input type="checkbox"/> SÍ | <input type="checkbox"/> NO SÉ | <input type="checkbox"/> NO |
| <p>3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</p> <p><i>- ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?</i></p> | <input type="checkbox"/> SÍ | <input type="checkbox"/> NO SÉ | <input type="checkbox"/> NO |

Preguntas de detalle

| | |
|--|---|
| <p>4 ¿Se mantuvo el cegamiento a:</p> <ul style="list-style-type: none">- Los pacientes.- Los clínicos.- El personal del estudio. | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p>5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</p> <p><i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i></p> | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p>6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</p> | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |

B/ ¿Cuáles son los resultados?

| | |
|--|--|
| <p>7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</p> <p><i>¿Qué desenlaces se midieron?</i></p> <p><i>¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?</i></p> | |
| <p>8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?</p> <p><i>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</i></p> | |

C/¿Pueden ayudarnos estos resultados?

| | |
|--|---|
| <p>9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?</p> <p><i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i></p> | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p>10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</p> <p><i>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</i></p> | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p>11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</p> <p><i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?</i></p> | <p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO</p> |