



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Compuestos cannabinoideos en el manejo del dolor neuropático: ¿una nueva herramienta terapéutica?

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

Autora: Maria Maireles Porcar

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1. Tipos y diagnóstico del dolor neuropático	3
2.2. Manejo del dolor neuropático	4
2.3 El sistema endocannabinoide y su implicación en dolor	6
3. OBJETIVOS	9
3.1 Objetivo general	9
3.2 Objetivos específicos	9
4. MATERIAL Y MÉTODOS	10
5. RESULTADOS	11
5.1 Evidencia preclínica en modelos animales de DN	12
5.1.1 Dolor neuropático inducido quirúrgicamente.....	12
5.1.2 Dolor neuropático inducido por quimioterapia.....	17
5.1.3 Dolor neuropático inducido por infección retroviral.....	21
5.1.4 Dolor neuropático diabético inducido por estreptozocina.....	23
5.2 Evidencia clínica	28
5.2.1 Dolor neuropático radicular crónico.....	28
5.2.2 Dolor neuropático inducido por quimioterapia.....	29
5.2.3 Dolor neuropático asociado a esclerosis múltiple.....	30
5.2.4 Dolor neuropático periférico inducido por diabetes.....	31
6. DISCUSIÓN	33
7. CONCLUSIONES	37
8. BIBLIOGRAFÍA	38

1. RESUMEN

El dolor neuropático es el dolor crónico causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial. Su etiología y mecanismos son muy diversos, pero la alodinia e hiperalgesia son características. Actualmente el manejo terapéutico habitual del dolor neuropático tiene limitaciones, tanto en términos de eficacia como de seguridad. Esta situación motiva la búsqueda de nuevas herramientas terapéuticas como podría ser la manipulación farmacológica del sistema endocannabinoide dado su importante papel neuromodulador en diferentes procesos fisiológicos centrales y periféricos, siendo el dolor uno de ellos. Existe una gran variedad de compuestos cannabinoides, ya sean derivados de la planta del cannabis o de origen sintético.

En base a estas premisas, el objetivo de este trabajo ha sido revisar la evidencia científica actual sobre el tratamiento del dolor neuropático con compuestos cannabinoides realizando una revisión bibliográfica en Medline, Embase y Scopus.

Los resultados de los estudios preclínicos y clínicos demuestran que los diferentes compuestos cannabinoides son capaces de reducir la alodinia mecánica, por frío, hiperalgesia y dolor subjetivo. Dentro de los cannabinoides se encuentran agonistas mixtos, selectivos o fitocannabinoides. Para cada uno de ellos pueden estar implicados diferentes receptores entre los que destacan: CB1, CB2, TRPV1, PPAR γ y 5-HT1A. Estos receptores y su efecto pueden variar según la inducción del dolor en los modelos preclínicos y el tipo de dolor en los pacientes.

Si bien es evidente que los compuestos cannabinoides pueden representar un futuro tratamiento para el dolor neuropático, es importante destacar que la evidencia aun es limitada y se requiere continuar investigando, especialmente en ensayos clínicos con pacientes. Además, se deben abordar aspectos como la eficacia, seguridad, dosificación y vía de administración adecuada para lograr un uso óptimo de estos compuestos.

Palabras clave: neuralgia, dolor neuropático, cannabinoides, sistema endocannabinoide, tratamiento.

2. INTRODUCCIÓN

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) y la Clasificación Internacional de Enfermedades en su 11ª edición (CIE-11), definen el dolor neuropático como el dolor crónico causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial⁽¹⁾. Este tipo de dolor tiene una recurrencia de más de 3 meses, además de que su etiología y mecanismos son muy diversos. Algunos de estos mecanismos pueden ser la neuroinflamación, respuesta al estrés oxidativo y las dos más estudiadas, la sensibilización central y periférica. Además, se caracterizan dos tipos de síntomas, los positivos y negativos. En cuanto a los positivos, encontramos dolor espontáneo, dependiente del estímulo y parestesias, en cambio los síntomas negativos incluyen debilidad, pérdida de reflejos o entumecimiento⁽²⁾.

El dolor neuropático (DN) es un dolor heterogéneo posiblemente provocado por varias condiciones patológicas que están condicionadas por factores individuales etiológicos, genéticos y ambientales (**Figura 1**), además de los neurobiológicos ya comentados⁽³⁾.

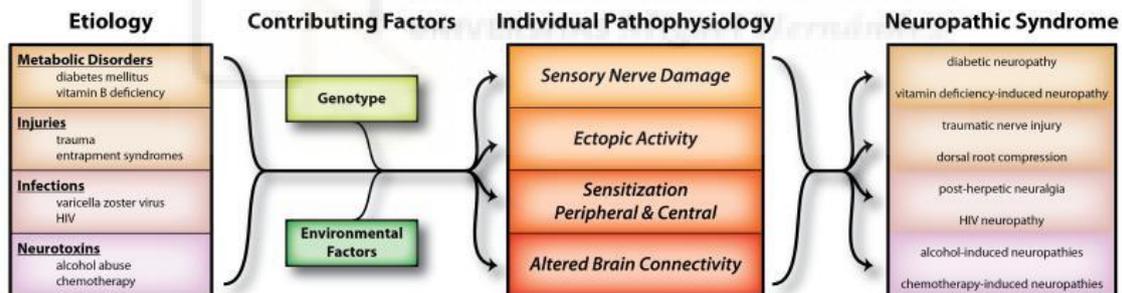


Figura 1. Esquema de las diferentes etiologías que pueden llevar a sufrir DN. Extraído de von Henh et al. 2012 ⁽³⁾.

Este dolor tiene graves consecuencias en la calidad de vida de las personas que lo sufren añadiendo comorbilidades, pudiendo destacar los problemas de salud mental como son ansiedad, depresión y trastornos del sueño, provocando así que el dolor pueda incluso aumentar⁽²⁾.

2.1. Tipos y diagnóstico del dolor neuropático.

Dentro del DN se pueden diferenciar dos tipos según su distribución, ya que si el dolor es máximo y en un área bien delimitada se trata de DN localizado. En cambio, si no cumple esta condición es lo que se conoce como DN difuso⁽⁴⁾.

En cuanto a su localización, se habla de DN central cuando están afectados el tronco cerebral, médula espinal, tálamo y corteza. Por el contrario, es periférico si el origen proviene de un nervio periférico, raíz, ganglio dorsal o plexo. Esta inflamación periférica provoca alodinia e hiperalgesia, es decir, que estímulos inocuos provoquen dolor y que estímulos previamente percibidos como poco dolorosos pasen a ser muy dolorosos⁽³⁾. Siguiendo con la clasificación anterior, se puede observar en la **Tabla 1** algunas de las diferentes condiciones que pueden desencadenar DN central o periférico.

Tabla 1. Condiciones desencadenantes de DN central y periférico más prevalentes.

DN central	DN periférico
Lesión en la médula espinal	Polineuropatía (post-quimioterapia, diabética, alcohólica, etc.)
Esclerosis múltiple	Neuralgia post-quirúrgica
Dolor miembro fantasma	Neuralgia del trigémino
Accidente vascular cerebral	Neuralgia post-herpética
	Radiculopatía
	Trauma en nervio periférico

Para el diagnóstico diferencial del DN se deben de tener en cuenta la historia junto con el examen clínico, además de los diferentes cuestionarios que se pueden realizar al paciente. Es muy importante considerar estos aspectos en su conjunto, ya que el DN es un tipo de dolor infradiagnosticado por su difícil diagnóstico. La historia debe ser compatible con la localización del dolor y los antecedentes que pueden haber dañado esta vía nerviosa para obtener la concordancia necesaria para el diagnóstico correcto⁽⁴⁾.

Hay diferentes tipos de cuestionarios que los pacientes pueden completar con ayuda de los profesionales sanitarios y son útiles para el diagnóstico de este tipo

de dolor. Entre los cuestionarios más comunes para la valoración del DN se encuentran:

- Escala analógica visual (EVA): mide la intensidad del dolor.
- Cuestionario de Dolor en español (CDE): para población con dolor agudo y crónico.
- Cuestionario DN4 (DN4): en este cuestionario una puntuación de 4/10 o mayor sugiere DN.
- The LANSS Pain Scale: una puntuación de 12 o más de 24 posibles ítems sugiere DN.
- The Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ): tiene poder discriminativo entre dolor neuropático y no neuropático.
- Pain DETECT: es autorellenable y no requiere examen clínico⁽⁵⁾.

Además de la utilidad de los cuestionarios anteriores, es imprescindible el examen neurológico para identificar la lesión del sistema nervioso. Este examen dependerá del paciente, pero la evaluación funcional de las fibras sensitivas es lo más común para observar la reacción frente a dichos estímulos. Para estos exámenes sensoriales básicos se pueden utilizar trozos de algodón, alfileres de metal u objetos calientes para comprobar la función de las diferentes fibras (táctiles, rápidas y lentas). Estos hallazgos se pueden comparar de forma contralateral y con otros sitios no afectados. También se realizan evaluaciones motoras para ver la afectación de los reflejos tendinosos y nervios craneales, asimismo mediante calor o función sudomotora se comprueba el funcionamiento del sistema nervioso autónomo periférico.

Hay que tener en cuenta que dependiendo de la etiología del dolor puede ser más sencillo su diagnóstico. Las tres características del DN que se consideran más relevantes y que la mayoría de los pacientes padecen son hormigueo, quemazón y “descargas eléctricas” ⁽⁶⁾.

2.2. Manejo del dolor neuropático.

La complejidad del dolor neuropático para su diagnóstico también se extrapola cuando se habla de manejo terapéutico. Hay que tener en cuenta que

el tratamiento del DN no es curativo, es decir, con los fármacos y terapias actuales se pueden paliar los síntomas que sufren los pacientes, pero llegar a curar de forma definitiva este dolor es muy complicado.

En el caso del dolor hay muchos tipos de tratamientos y recomendaciones como, por ejemplo, la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), pensada para el tratamiento del dolor oncológico donde se diferencian 4 escalones con diferentes fármacos desde analgésicos como el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), hasta opioides potentes como la morfina o la oxicodona, con o sin adyuvantes⁽⁷⁾. Sin embargo, esta escala no se puede aplicar en el tratamiento del DN, ya que se ha demostrado que otros tipos de fármacos son más eficaces.

Los fármacos de primera línea para tratar el DN son la gabapentina, gabapentina de liberación prolongada, pregabalina, duloxetina, venlafaxina y antidepressivos tricíclicos. Como segunda y tercera línea se recomiendan el uso de parches de capsaicina al 8%, parches de lidocaína, tramadol, toxina botulínica y opioides. Los mecanismos de acción, junto con la posología y los efectos adversos más frecuentes se resumen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Tabla resumen con los tratamientos habituales para dolor neuropático por grupo, recomendación, mecanismo de acción, posología y efectos adversos.

Grupo fármaco-terapéutico	Gabapentinoides		Antidepresivos		Agentes tópicos		Opioides
Fármacos	Gabapentina	Pregabalina	Venlafaxina y duloxetina (ISRN)	Amitriptilina, nortriptilina e imipramina (ATC)	Parches de lidocaína	Parches de capsaicina al 8%	Tramadol Tapentadol Oxicodona
Recomendación	Primera línea.		Primera línea.		Segunda línea en DN periférico localizado.		Segunda y tercera línea. Según las guías NICE iniciar solo si se necesita una terapia de rescate aguda.
Mecanismo de acción	Se unen a la subunidad auxiliar $\alpha 2\text{-}\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje, reduciendo la entrada de calcio en las terminaciones nerviosas y, como consecuencia, disminuyen la liberación de neurotransmisores excitadores, como el glutamato.		Inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina y débilmente la recaptación de dopamina.	Inhiben la recaptación de monoaminas y bloquean los canales de sodio, potasio y NMDA, tanto a nivel central como medular.	Bloquean los canales de sodio.	Agonistas del receptor potencial transitorio vaniloide tipo 1 (TRPV1).	Agonistas del receptor μ y algunos también inhiben la recaptación de monoaminas

Posología	1200-3600 mg en 3 dosis.	300-600 mg en 2 dosis.	60-120 mg 1 dosis (duloxetina); 150-225 mg 1 dosis (liberación prolongada de venlafaxina)	25-150 mg en 1 o 2 dosis.	1 a 3 parches en la región de dolor 1 vez al día un máximo de 12 horas.	1 a 4 parches en el área con dolor durante 30-60 minutos cada 3 meses.	Individualizadas para cada paciente.
Efectos adversos	Sedación, mareos, aumento de peso, edemas y visión borrosa.	Náuseas, pérdida de peso, estreñimiento, hiperhidrosis y boca seca.	Incapacidad de conducción, sedación, confusión, hipotensión ortostática y efectos colinérgicos.	Sedación, mareos, aumento de peso, edemas y visión borrosa.	Náuseas, vómitos, estreñimiento, mareos y somnolencia.		

- **Neuralgia del trigémino**

Este tipo de DN no se trata de la misma forma, por lo que las recomendaciones y guías lo excluyen del tratamiento anterior porque es clínicamente distinto. La mayoría de los estudios declaran a la carbamazepina como tratamiento principal de la neuralgia del trigémino. Este antiepiléptico derivado de la carboxamida, reduce la liberación de glutamato, estabiliza las membranas neuronales y deprime el intercambio de dopamina y noradrenalina. Sus reacciones adversas más frecuentes son mareo, ataxia, somnolencia o cefalea. Sin embargo, se siguen estudiando nuevos fármacos como antagonistas de los canales de sodio, vía oral o tópica, para este dolor^(6,8).

Las limitaciones de este manejo habitual son, en especial, la falta de eficacia y las reacciones adversas que conllevan. La sedación, mareos, visión borrosa, aumento de peso, náuseas y efectos colinérgicos suelen ser efectos que reducen la calidad de vida de las personas con DN. Por ello, que se siga investigando las bases fisiopatológicas de la enfermedad para llegar a conseguir nuevos tratamientos es fundamental. Una aproximación terapéutica en auge que podría cambiar esta situación es la modulación funcional del sistema endocannabinoide.

2.3 El sistema endocannabinoide y su implicación en dolor.

Los receptores CB1 y CB2, acoplados a proteínas G (GPCR), forman parte del llamado sistema de señalización endocannabinoide. Este sistema

descubierto a finales de los años 80 se encarga de colaborar en diferentes funciones como la homeostasis de células, tejido y órganos a través de un efecto neuromodulador. A los receptores CB1 y CB2 se le unen tanto los receptores GPR55, como los TRPV1 y PPAR, que no pertenecen a los GPCR, pero se les considera como receptores putativos. La modulación de estos 5 tipos de receptores está asociada a numerosos efectos fisiológicos centrales y periféricos, y el dolor es uno de ellos. Tales efectos están mediados por diferentes ligandos endógenos y exógenos, dependiendo del receptor, que están presentes en la mayoría de las estructuras del sistema nervioso. Otro receptor posiblemente involucrado en el funcionamiento de los compuestos cannabinoides tanto en la regulación del dolor como de la conducta emocional es el receptor 5-HT1A implicado en el sistema serotoninérgico.

Entre los endocannabinoides propios del organismo se encuentran la anandamida (AEA) y el 2-araquidonoil-glicerol (2-AG) que modulan los receptores CB1 y CB2. También pertenecen al sistema cannabinoide endógeno las enzimas metabólicas, la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL) por las que se degradan la AEA y el 2-AG. Estos compuestos están presentes a nivel central y periférico, tanto en regiones cerebrales como en fibras nerviosas implicadas en la regulación del dolor. Estos receptores y ligandos endógenos aparecen esquematizados en la **Figura 2**.

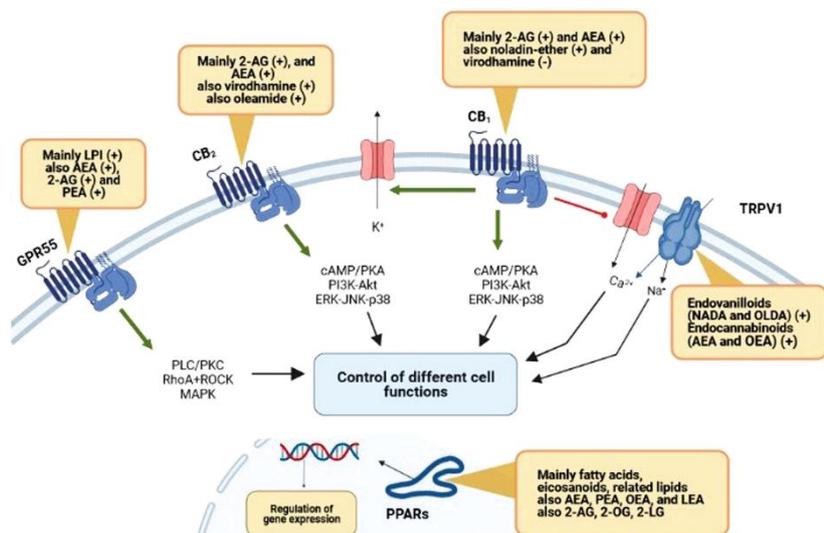


Figura 2. Esquema de los receptores de unión a endocannabinoides, dónde se observa tanto sus ligandos endógenos como las vías de señalización. Extraído de Gómez-Cañas et al. 2023 ⁽⁹⁾.

El Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) son los fitocannabinoides derivados de la planta del cannabis más conocidos y estudiados. Por otro lado, algunos de los cannabinoides sintéticos que ya están en el mercado son el nabiximols (Sativex®), utilizado para la espasticidad grave en pacientes con esclerosis múltiple, y el dronabinol, que se usa para tratar las náuseas y vómitos causados por quimioterapia. Por lo que tanto los compuestos extraídos de la planta como los de origen sintético pueden ser utilizados para el tratamiento del DN⁽⁹⁾.

En los últimos años se han llevado a cabo multitud de estudios en modelos animales y clínicos que sugieren la utilidad terapéutica de los compuestos cannabinoides en el manejo del dolor, incluido el DN, de forma aislada o en combinación con los fármacos que ya se emplean. Los mecanismos por los que el sistema endocannabinoide tiene la capacidad de regular el dolor todavía sigue en estudio, pero la evidencia disponible hace posible pensar en nuevos tratamientos que puedan sustituir o complementar a los ya actuales para mejorar la situación clínica de los pacientes que padecen DN. Los compuestos cannabinoides han abierto una nueva posibilidad para el manejo efectivo de este tipo de dolor, difícil de sobrellevar con los tratamientos habituales por sus efectos adversos y por su controvertida efectividad en algunos casos. Por todo ello, el presente trabajo se ha centrado en recopilar y analizar los estudios tanto en modelos animales como en pacientes con DN en los que se han evaluado el efecto de diferentes compuestos cannabinoides.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

El objetivo principal de este trabajo es revisar la evidencia científica actual sobre el tratamiento del dolor neuropático con compuestos cannabinoides.

3.2 Objetivos específicos

- Evaluar el posible papel terapéutico de los cannabinoides para tratar diferentes tipos de dolor neuropático en modelos preclínicos y clínicos.
- Comprender la implicación del sistema endocannabinoide y sus receptores en el mecanismo de acción de los diferentes compuestos cannabinoides.
- Identificar qué tipos de cannabinoides se podrían utilizar para este tipo de dolor.



4. MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología empleada para la realización de la búsqueda bibliográfica se realizó en tres bases de datos científicas, que son: MEDLINE a través su buscador PubMed, Embase y Scopus. La fórmula de la búsqueda se diseñó con las palabras clave mediante el sistema de pregunta PIO, de la cual solo se ha utilizado población e intervención. Esta revisión bibliográfica se centra en el tratamiento del dolor neuropático con compuestos cannabinoides, por lo que se consultó la terminología, tanto del MeSH como DeCS, para encontrar los descriptores unívocos que se adaptaban a estas palabras clave.

Palabra clave	DeCS	MeSH
Población: Dolor neuropático	Neuralgia	Neuralgia
Intervención: Compuestos cannabinoides	Cannabinoides	Cannabinoids

Gracias a estos descriptores la ecuación de búsqueda se pudo centrar en los términos para encontrar las referencias que más se adecuaban. Además, se restringió la intervención en las dos bases que lo posibilitan, MEDLINE y EMBASE, para que las referencias obtenidas tuvieran como tema principal los cannabinoides. Por lo que la ecuación de búsqueda fue la siguiente:

- ("Neuralgia"[Mesh]) AND ("Cannabinoids"[Majr]) para MEDLINE y Embase.
- (TITLE-ABS-KEY ("Neuralgia") AND TITLE-ABS-KEY ("Cannabinoids")) para Scopus.

En esta primera búsqueda se recogieron 1.118 referencias de las tres bases de datos:

- MEDLINE vía PubMed: 263 resultados.
- Embase: 279 resultados.
- Scopus: 576 resultados.

Para acotar la búsqueda se aplicaron los filtros basados en los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Publicaciones científicas originales sobre estudios realizados tanto en modelos animales como en pacientes con DN (ensayos clínicos).
- Artículos publicados en español o inglés.
- Artículos publicados entre los años 2013 y 2023.
- Artículos donde se evalúe el efecto de compuestos cannabinoides sobre todo tipo de DN ya sea inducido por quimioterapia o no.

Criterios de exclusión:

- Revisiones narrativas, sistemáticas, cartas al editor, series de casos o metaanálisis.
- Referencias que no tienen acceso gratuito o que no se puede acceder a través de la biblioteca de la UMH.
- Publicaciones científicas que no se centren en los objetivos de este trabajo.

Gracias a estos criterios la búsqueda se redujo a 217 resultados. Después, se revisaron los títulos y resúmenes y se volvieron a reducir los resultados a 20 referencias. Por último, tras la lectura completa de los artículos el número final seleccionado fue de 17, tal y como se muestra en la **Figura 3**.

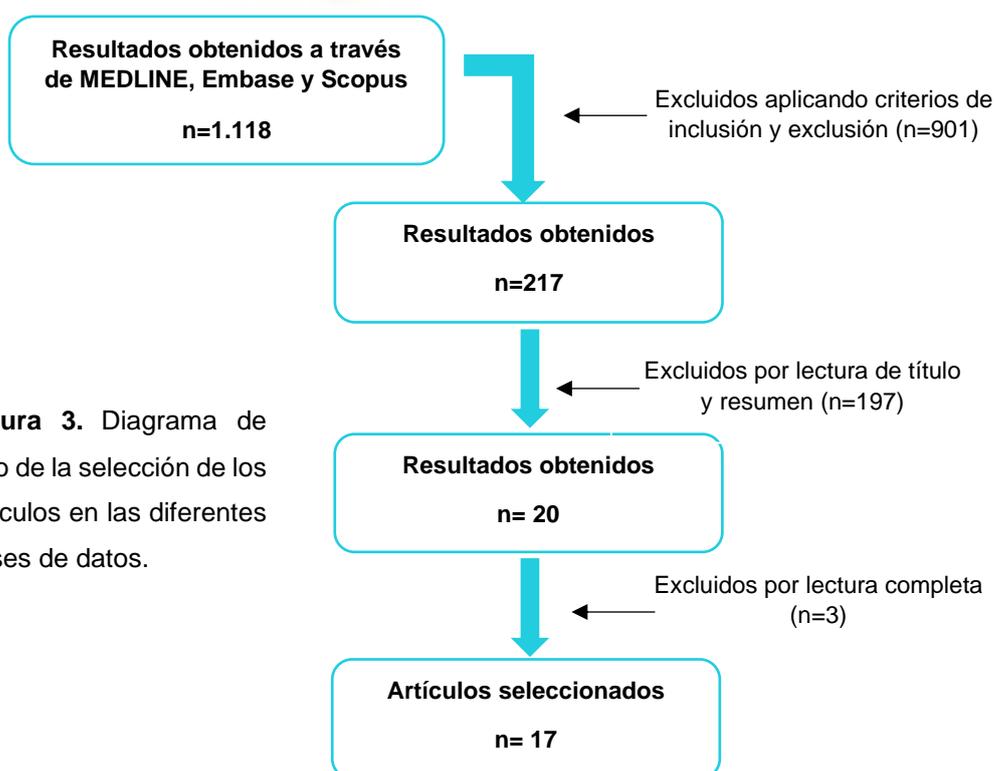


Figura 3. Diagrama de flujo de la selección de los artículos en las diferentes bases de datos.

5. RESULTADOS

En este apartado se recoge y detalla la evidencia sobre la potencial utilidad terapéutica de los compuestos cannabinoides en el tratamiento de los diferentes tipos de DN, tanto en modelos animales como en pacientes. Éste se subdivide en dos grandes bloques, primero se tratará la evidencia preclínica en modelos animales y después la clínica, atendiendo a su vez a los tipos de DN según su inducción (modelos animales) o su origen (pacientes).

5.1 Evidencia preclínica en modelos animales de DN.

Los diferentes resultados de los artículos se van a subdividir según el tipo de DN que se ha modelizado, tratado con diferentes compuestos cannabinoides.

5.1.1 Dolor neuropático inducido quirúrgicamente.

Este tipo de DN es bastante común para realizar experimentos preclínicos relacionados con su tratamiento, ya que son de los mejores modelos considerados para reproducir algunas de las características clínicas de la patología. En 2019, De Gregorio y cols. ⁽¹⁰⁾ utilizaron un modelo de lesión nerviosa preservada inducida quirúrgicamente en ratas macho adultas con el objetivo de comprobar el efecto del CBD sobre la alodinia mecánica, los rasgos de ansiedad y el tipo de mecanismo de acción que lleva a cabo estos efectos. Para ello, las ratas se trataron con 5 mg/kg de CBD vía subcutánea durante 7 días. La conducta de las ratas se analizó antes del procedimiento quirúrgico, y en el día 15 (D0), 18 (D5) y 23 (D7) después de la cirugía, utilizando la prueba de von Frey. Esta prueba mide el umbral de retirada de la pata, es decir, el tiempo que tarda el animal en sentir ese estímulo como doloroso para quitar su pata. Por ello, cuanto menor sea este umbral más alodinia posee el animal.

En los resultados se observó que el umbral de retirada mecánica antes y después de la cirugía de las ratas tratadas con vehículo no se modificó, mientras que en las tratadas con CBD aumentó significativamente al séptimo día de administración. También hay que destacar que el tratamiento con CBD no modificó tampoco el umbral en ratas simuladas. A continuación, para investigar el papel de los canales TRPV1 en este tratamiento, se pretrataron ratas con este tipo de dolor con capsaicina (CPZ) 10 mg/kg/día vía subcutánea durante 7 días 10 minutos antes del CBD. Las ratas tratadas con ambos compuestos, vehículo

y CPZ, en comparación con las que solo recibieron CBD mostraron una diferencia significativa, ya que los efectos antinociceptivos fueron revertidos como se observó en la prueba de von Frey cuando ambos compuestos se administraron en conjunto. Esto sugiere la implicación de estos receptores en el mecanismo de acción del CBD. Por otro lado, en las pruebas de campo abierto y laberinto elevado en cruz, la combinación de CBD y CPZ no logró bloquear los efectos ansiolíticos del CBD, indicando que los TRPV1 no están implicados en este efecto.

Por último, para comprobar la implicación de los receptores 5-HT_{1A} en los efectos del CBD, se utilizó el mismo procedimiento que con la CPZ, pero en este caso con WAY 100636, un antagonista de este receptor, administrándolo durante 7 días, 10 minutos antes del CBD, a una dosis de 2 mg/kg/día por vía subcutánea. Los resultados de la prueba de von Frey mostraron que hubo diferencias frente a las ratas tratadas solo con CBD, es decir, el pretratamiento con WAY bloqueó los efectos antinociceptivos, pero con menos intensidad que con CPZ. En cambio, en la prueba de campo abierto y laberinto elevado en cruz sí que hubo diferencias significativas para el grupo pretratado con WAY, ya que evitó completamente los efectos ansiolíticos del CBD.

Dos años más tarde, Casey y cols. ⁽¹¹⁾ probaron las acciones intratecales del THC y CBD en un modelo de lesión por constricción crónica del nervio ciático. Para ello primero probaron con dosis de 100 nmol vía intratecal de THC y CBD a los 10 y 12 días post cirugía. Observaron diferencias significativas para el grupo tratado con vehículo antes y después de la operación en comparación con los que se trataron con los cannabinoides. El umbral de retirada de la pata aumentó para los grupos tratados con THC (de 1 a 4 horas después) y CBD (de 1 a 2 horas). El mismo hallazgo se obtuvo en la aplicación plantar de acetona, como se puede ver en la **Figura 3**, para medir la alodinia por frío, ya que la respuesta a este estímulo disminuyó tras el tratamiento con CBD y THC.

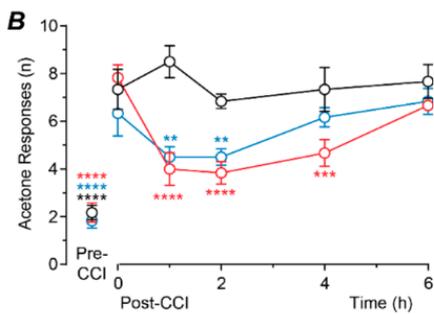


Figura 3. Resultados de la aplicación plantar de acetona para el tratamiento con THC (línea roja) y CBD (línea azul), siendo la línea negra el grupo tratado con vehículo. Extraído de: Casey et al. 2022 (11).

También probaron el efecto de una combinación THC:CBD en proporción 1:1 vía intratecal y los resultados fueron los mismos que en el caso anterior, se redujo el umbral mecánico de retirada y en las respuestas a la aplicación de acetona, ambos efectos dependían de la dosis. Por último, como en el estudio anterior, se quiso averiguar el papel de los receptores cannabinoides CB1 y CB2. Se administraron 30 nmol vía intratecal de los antagonistas de ambos receptores, AM281 y AM630 respectivamente, después del tratamiento con THC y CBD. En el caso del THC los efectos sobre la alodinia mecánica fueron inhibidos por AM281 y no se vio afectado por AM630 y, al contrario, para el CBD. Los resultados tras la administración de antagonistas fueron iguales en la prueba de aplicación plantar de acetona. Por lo que esto demuestra que los receptores CB1 estuvieron implicados en la acción del THC y los CB2 en la del CBD.

Abraham y cols.⁽¹²⁾ quisieron demostrar el efecto del THC y CBD más a largo plazo, además de evaluar los patrones de consumo para los cannabinoides consumidos de forma oral. De este modo, indujeron quirúrgicamente mediante la ligadura parcial del nervio ciático en ratones C57BL/6 machos y hembras lo que representaría un modelo de DN crónico. El THC y CBD se administraron vía oral con gelatinas de libre acceso. Estas gelatinas contenían 1 mg/15 ml para cada cannabinoide y para el grupo de comparación contenía 1,125 mg/ 15 ml de morfina.

La alodinia fue medida mediante la prueba de von Frey y ésta demostró que los animales tratados con gelatina control mantuvieron el mismo nivel de alodinia. En cambio, el THC y el CBD aumentaron el umbral de retirada lo que demuestra una reducción de la alodinia. Además, este alivio apareció a los 5 días y se mantuvo hasta las 3 semanas. En cuanto al grupo tratado con morfina, la alodinia se redujo, pero a partir del día 12 los umbrales de retirada se volvieron a reducir

a niveles similares al grupo control. La medición de la hiperalgesia se realizó con la prueba de placa caliente. Durante la primera semana el efecto de la morfina fue el más elevado, pero el último día el THC fue el que mostró una mayor reducción de la hiperalgesia respecto al control, y los grupos de CBD y morfina tuvieron un efecto descendente. Estos cuatro hallazgos se pueden observar en la **Figura 4**.

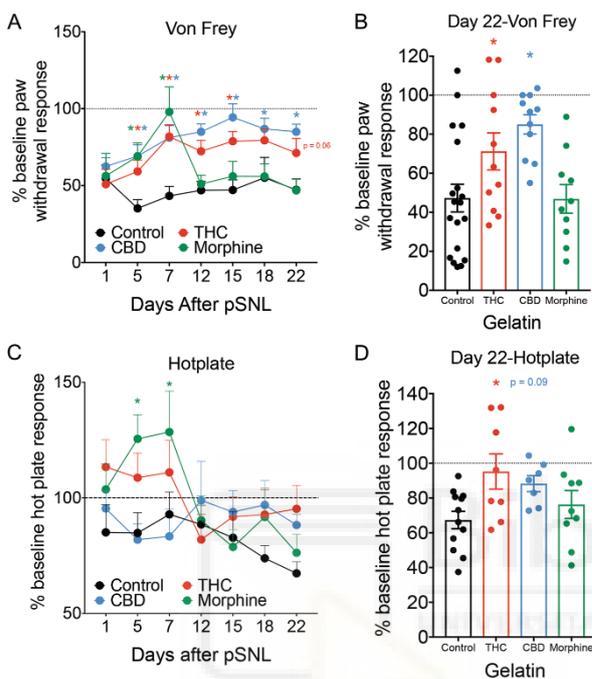


Figura 4. (A) Resultados de los umbrales de abstinencia tras la prueba de von Frey. (B) Comparación del porcentaje de respuesta el último día de la prueba (von Frey). (C) Latencia para responder a la placa caliente. (D) Comparación del porcentaje de respuesta el último día de la prueba (placa caliente). Extraído de: Abraham et al. 2020 (12).

El ácido cannabidiólico es el precursor del CBD, pero es un compuesto inestable, por lo que un análogo semisintético, el éster metílico del ácido cannabidiólico (CBDA-ME), ha demostrado ser más estable y es el compuesto cannabinoide utilizado por Zhu y cols. (13) para realizar su estudio. En este indujeron quirúrgicamente a ratas macho y hembras dolor neuropático mediante el modelo de manguito ciático. Este modelo consiste en inducir una lesión en este nervio periférico insertando un pequeño tubo de polietileno para producir el dolor. Después de esta inducción se administraron diferentes dosis de CBDA-ME, 0,01, 01 y 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ vía intraperitoneal durante 14 días, y 1 vez a la semana se evaluaban sus efectos mediante la prueba de von Frey y la prueba de Hargreaves para medir alodinia mecánica e hiperalgesia, respectivamente. Además, en hembras se probaron dos concentraciones superiores, 2 y 4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, por no obtener resultados con las concentraciones anteriores. Los resultados para la prueba de von Frey en animales tratados con CBDA-ME la primera

semana fue para todos similar, el umbral de abstinencia mecánica disminuyó significativamente. Sin embargo, a partir de la segunda semana y hasta la octava, los machos tratados con CBDA-ME aumentaron el umbral progresivamente, siendo el grupo que recibió $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ el más elevado en comparación con los animales tratados con vehículo. En las hembras, sin embargo, no observaron diferencias significativas entre ninguna de las concentraciones ni siquiera con las más elevadas. Por otro lado, en la prueba de Hargreaves no hubo diferencias entre el vehículo y las diferentes concentraciones probadas tanto para machos como hembras.

El mismo año, en 2020, Rouhollahi y cols. ⁽¹⁴⁾ utilizaron el mismo modelo de dolor neuropático inducido mediante el manguito ciático para comprobar la eficacia de dos extractos de variedades específicas de *Cannabis sativa*. Estos fueron el CT-921, que contenía una proporción de THC:CBD de 1:20, y el CT-928 que poseía una proporción de 1:0,003. En la **Tabla 3** se pueden observar los diferentes cannabinoides que posee cada extracto.

Tabla 3. Tabla que contiene la composición cannabinoide de los extractos CT-921 y CT-928.

Extract	CBDV	CBDA	CBGA	CBG	CBD	THCV	CBN	THC	CBC	THCA
CT-921	0.14	1.76	-	0.09	9.70	0.0	0.03	0.49	1.56	-
CT-928	-	0	-	0.20	0.02	0.06	0.07	7.54	0.17	0.69

Note: *Data in mg/mL, corrected for moisture.

Abbreviations: CBDV, cannabidivarin; CBDA, cannabidiolic acid; CBGA, cannabigerolic acid; CBG, cannabigerol; CBD, cannabidiol; THCV, tetrahydrocannabivarin; CBN, cannabinoil; THC, delta-9-tetrahydrocannabinol; CBC, cannabichromene; THCA, tetrahydrocannabinolic acid.

En el caso del CT-921 se inyectaron diferentes dosis de las preparaciones de cada extracto, que variaban de 5,6 a 45,1 mg/kg, vía intravenosa 7 días después de la cirugía. Como en el resto de los experimentos, se sometieron a los animales a la prueba de von Frey y en el caso de las hembras con dosis de 16,9, 22,6 y 45,1 mg/kg se observó reducción significativa de la alodinia. En cambio, en los machos solo la dosis máxima tuvo ese efecto. Además, para ambos sexos el tiempo que duró este efecto fue de aproximadamente dos horas.

En el grupo tratado con CT-928 se administraron diferentes dosis desde 0,6 a 20,7 mg/kg, también vía intravenosa a los 7 días tras la inducción del modelo. Las dosis a las que se observó una reducción de la alodinia fueron 1,2, 2,3 y 6,9 mg/kg, siendo menores que con el extracto anterior. A la dosis más elevada, 20,7

mg/kg, los ratones mostraron una reducción de la respiración y cianosis. El CT-921 también redujo la frecuencia respiratoria, pero a un nivel mucho menor.

Por último, durante las 4 horas posteriores a la administración se evaluó el comportamiento (acicalarse, beber, comer, caminar, etc.) de los ratones en su jaula de origen en grupos de 4 o individualmente en una cámara pequeña. Los resultados de estas observaciones indican que los animales tratados con el CT-928 tanto a la dosis mínima como a las superiores, produjo comportamiento hiperactivo durante 20 minutos y, a continuación, comportamiento hipoactivo durante 2 horas. En cambio, los tratados con CT-921 a dosis menores de 15,1 mg/kg no tuvieron efectos y cuando se administraron dosis más elevadas se redujo la actividad locomotora durante 2 horas o más.

5.1.2 Dolor neuropático inducido por quimioterapia.

La neuropatía periférica es considerada uno de los principales efectos adversos de la quimioterapia, por ello es interesante estudiar nuevos tratamientos para este tipo de dolor tan común.

En 2013, Vera y cols. ⁽¹⁵⁾ estudiaron diferentes cannabinoides y sus mecanismos para tratar la neuropatía inducida por el cisplatino que se inyectó vía intraperitoneal durante cinco semanas (2 mg/kg/semana). Para realizar este estudio escogieron el WIN55,212-2 (WIN), un agonista cannabinoide no selectivo, así como ACEA y JWH133, ambos agonistas selectivos de los receptores CB1 y CB2, respectivamente. Todos ellos se administraron vía intraperitoneal en dosis única de 1 mg/kg y durante 4 días tras las cinco semanas de inducción del dolor. Además, a la administración de estos agonistas se añadieron o no sus respectivos antagonistas selectivos, es decir, AM251 que bloquea los receptores CB1 y SR144528 antagonista CB2. Los resultados en la prueba de von Frey (**Figura 5**) demuestran una reducción de la alodinia provocada por el cisplatino con el tratamiento de WIN, ACEA y JWH133, siendo interesante destacar que cuando se administraban junto con sus antagonistas los valores del umbral de retirada volvían a ser los mismos que en los animales tratados con vehículo. Además, se puede observar como para la sensibilidad térmica evaluada con la prueba plantar ninguno de los grupos tuvo diferencias significativas con el grupo tratado con vehículo. Esta prueba mide la sensibilidad

térmica (hiperalgesia) de los animales en respuesta a un estímulo provocado con una fuente de calor.

ANTINOCICEPTIVE EFFECT OF SYSTEMICALLY ADMINISTERED CANNABINOIDS

A) MECHANICAL SENSITIVITY

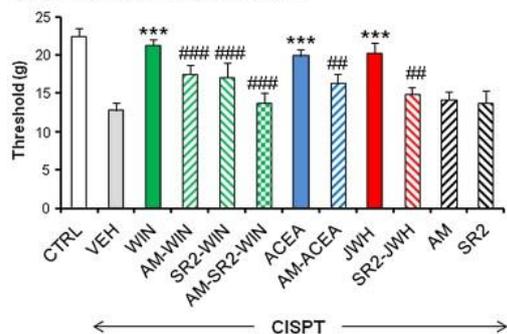
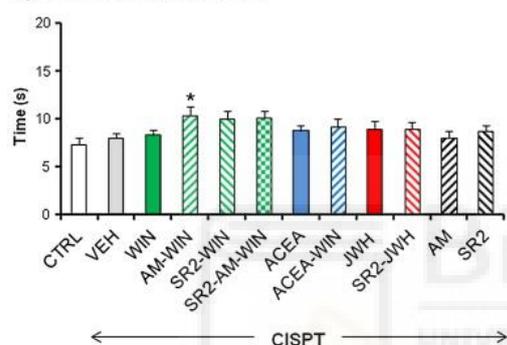


Figura 5. Resultados de los efectos de los fármacos cannabinoides solos y en combinación, en la alodinia mecánica y la prueba plantar en ratas neuropáticas inducidas por cisplatino. Extraído de: Vera et al. 2013 ⁽¹⁵⁾.

B) THERMAL SENSITIVITY



Siguiendo con la neuropatía periférica inducida por quimioterapia, pero en este caso por paclitaxel (PAC), en 2014 Ward y cols. ⁽¹⁶⁾ quisieron determinar si el pretratamiento con CBD evitaría la sensibilidad mecánica y comprobaron mediante qué receptores ocurría esto. Para inducir el dolor se inyectaban vía intraperitoneal 4 u 8 mg·kg⁻¹ de PAC en días alternos, siendo cuatro inyecciones en total. El CBD se administró los días 1, 3, 5 y 7 15 minutos antes que el PAC por la misma vía, a dosis de 2,5 o 5 mg·kg⁻¹. Los resultados tras la prueba de von Frey realizada cada semana durante 10 semanas no fueron significativamente diferentes para el grupo pretratado con el CBD, aunque la alodinia fue revertida en menor medida que sin tratamiento. Cuando se administró el antagonista 5-HT_{1A}, WAY100635 (1 mg·kg⁻¹), antes del PAC y CBD se produjo un bloqueo del aumento de la sensibilidad mecánica inducido por el CBD. Sin embargo, las administraciones de los antagonistas CB₁ y CB₂, es decir, SR141716 (3 mg·kg⁻¹) y SR 144528 (3 mg·kg⁻¹), no tuvieron efecto en

la reversión de la alodinia mecánica inducida por PAC, por parte del CBD, tal y como se observa en la **Figura 6**.

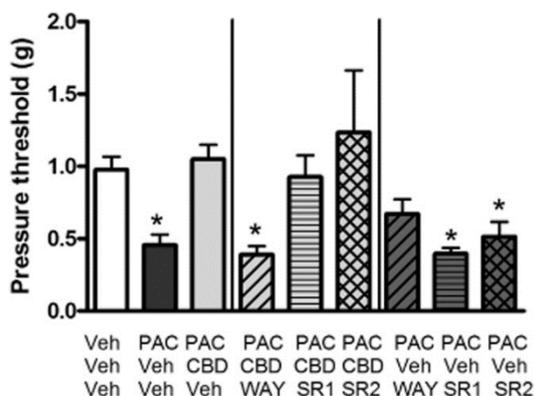


Figura 6. Efecto del pretratamiento con los diferentes antagonistas de los receptores 5-HT1A, CB1 y CB2. Extraído de: Ward et al. 2014 ⁽¹⁶⁾.

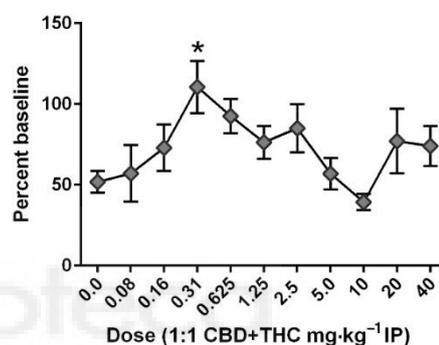
El mismo año, Rahn y cols. ⁽¹⁷⁾ escogieron el mismo tipo de dolor inducido por PAC, pero en este caso las ratas recibieron 4 inyecciones intraperitoneales 1 vez al día (2 mg/kg/día) de PAC. En cuanto a los cannabinoides, utilizaron el agonista mixto WIN55,212-2 y AM1710, un agonista selectivo de CB2. Ambos fueron administrados vía subcutánea mediante mini bombas osmóticas con 3 dosis diferentes para cada agonista. Se realizaron tres pruebas distintas para medir los efectos, la prueba de Hargreaves, la de von Frey y la aplicación plantar de acetona. La alodinia mecánica y por frío fueron disminuidas tanto por WIN a dosis de 0,1 y 0,5 mg/kg/día y por AM1710 a dosis de 0,032 y 3,2 mg/kg/día. Además, ambos elevaron los umbrales de abstinencia desde el día 4 hasta el último día de prueba correspondiente a la administración del fármaco.

Para determinar la especificidad farmacológica se añadieron con otra mini bomba osmótica los antagonistas CB1 y CB2, respectivamente, junto con WIN y AM1710. Cuando se administraron juntamente con WIN la supresión de la alodinia mecánica fue revertida en mayor medida por el receptor CB1. En cambio, para revertir el tratamiento de AM1710 los receptores CB2 fueron los implicados.

Además del paclitaxel, hay otros fármacos antineoplásicos que también provocan neuropatía periférica como son la vincristina y el oxaliplatino. Por ello, King y cols. ⁽¹⁸⁾ en 2017 probaron los efectos del CBD y THC administrados individualmente, y en combinación, en modelos de ratón con dolor neuropático inducido por estos tres fármacos antineoplásicos. Los ratones tratados con

paclitaxel ($8,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ ip}$, los días 1, 3, 5 y 7) fueron pretratados con CBD ($0,625\text{--}20,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ ip}$), THC ($0,625\text{--}20,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ ip}$) o CBD + THC ($0,04 + 0,04\text{--}20,0 + 20,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ ip}$), y se evaluó la sensibilidad mecánica los días 9, 14 y 21. Para los días 9 y 14 el CBD redujo la alodinia mecánica analizada con la prueba de von Frey, pero en cambio el día 21 no hubo diferencias significativas. En los grupos tratados con THC, como en el caso anterior, los resultados fueron más significativos los días 9 y 14 que el día 21. Por último, en este modelo la combinación de ambos cannabinoides a dosis de $0,31 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ produjo un efecto más potente comparado con el grupo que solo recibió tratamiento con paclitaxel en la reducción de la alodinia mecánica, como se observa en la **Figura 7**.

Figura 7. Efecto de la combinación de CBD+THC en la prueba de von Frey para el modelo de dolor neuropático inducido por paclitaxel. Extraído de: King et al. 2017 ⁽¹⁸⁾.



En el caso de la sensibilidad mecánica inducida por oxaliplatino, éste se administró una sola vez a una dosis de $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Los cannabinoides se administraron 15 minutos antes de esta administración única de oxaliplatino y la prueba de von Frey se realizó los días 2, 4, 7 y 10. Las dosis de los cannabinoides fueron: CBD ($1,25\text{--}10,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), THC ($10,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) o THC + CBD ($0,16 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ THC} + 0,16 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ CBD}$). Los resultados demostraron que el CBD atenuó la sensibilidad mecánica por oxaliplatino y el THC no produjo una diferencia significativa. Además, la combinación de ambos sí que redujo la alodinia mecánica como en el caso anterior.

Por último, en este experimento, se administró una dosis de $0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ por día de vincristina una vez al día durante 7 días. Se administró CBD ($1,25\text{--}10,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), THC ($10,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) o THC + CBD ($0,16 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ THC} + 0,16 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ CBD}$) 15 min antes de cada inyección de vincristina y la sensibilidad mecánica se reevaluó los días 5, 10, 15 y 22. Al contrario que en el caso del modelo de oxaliplatino, aquí observaron que el THC fue el que provocó un efecto

significativo en la reducción de la sensibilidad mecánica para estos ratones y, sin embargo, el CBD y la combinación THC+CBD no tuvieron resultados significativos en atenuar la alodinia mecánica inducida por vincristina.

Continuando con la neuropatía periférica inducida por quimioterapia, en este caso, también con paclitaxel, más recientemente en 2022, Silva y cols. ⁽¹⁹⁾ investigaron la eficacia del PECS-101, un cannabinoide semisintético análogo fluorado del CBD. Además, investigaron el papel de los receptores PPAR γ ya que se ha visto su implicación funcional en relación con las acciones en las que interviene el sistema endocannabinoide. Para inducir el dolor neuropático los animales recibieron 8 mg/kg vía intraperitoneal de PAC los días 0, 2, 4 y 6.

Primero probaron el efecto preventivo del PECS-101 administrando 3, 10 o 30 mg/kg/día vía intraperitoneal durante 14 días. Este tratamiento se analizó mediante la prueba de von Frey y observaron que se evitó la alodinia mecánica inducida por el PAC. También probaron con dosis de 1 y 3 mg/kg/día vía intraperitoneal solo durante los días 0 a 7. Este tratamiento causó un efecto a largo plazo, disminuyendo la alodinia mecánica hasta 2 semanas después y, además, también previno la alodinia por frío. En cambio, si se administraba tras la finalización de las inyecciones de PAC no tenía efectos sobre la alodinia.

A continuación, para averiguar la participación de los diferentes receptores CB1, CB2 y PPAR γ se administraron sus antagonistas 30 minutos antes de la inyección de PECS-101. Los antagonistas para los receptores CB no tuvieron efectos significativos a la hora de reducir los efectos del análogo fluorado del CBD. Por otro lado, el antagonista de PPAR γ bloquea los efectos de PECS-101 tanto en la alodinia mecánica como por frío.

5.1.3 Dolor neuropático inducido por infección retroviral.

La complicación neurológica más común del tratamiento de la infección por el VIH-1 es el dolor neuropático periférico y, como en los casos anteriores, los tratamientos actuales tienen una eficacia limitada. En este caso los receptores CB2, que se expresan en mayor medida en el sistema inmunitario, serían el principal objetivo de investigación para los nuevos tratamientos con cannabinoides enfocados a este tipo de dolor. Por esta razón, en 2019, Sheng y cols. ⁽²⁰⁾ probaron los efectos de agonistas CB2 sintéticos para revertir la

polineuropatía simétrica distal inducida por el retrovirus murino LP-BM5. La infección por LP-BM5 se llevó a cabo mediante inyecciones intraperitoneales de 2×10^4 /UFP/dosis con 3 días de separación entre dosis. A las 6 semanas post inyección (p.i) los ratones ya poseían hipersensibilidad mecánica en ambas patas traseras. Los agonistas sintéticos exógenos que se probaron fueron: JWH015, JWH133, Gp1a y HU308. Estos se administraron vía intraperitoneal 1 vez por semana tras 5 semanas tras la infección por retrovirus a dosis de 5 mg/kg. Utilizando la prueba de von Frey se vio como a partir de las 5 semanas p.i mejoraron significativamente la alodinia tras 2 horas después de su administración, excepto HU308. Estos resultados se pueden observar en la **Figura 8**, ya que los niveles de resistencia mecánica para el HU308 son los mismos que los animales infectados sin tratamiento con cannabinoides.

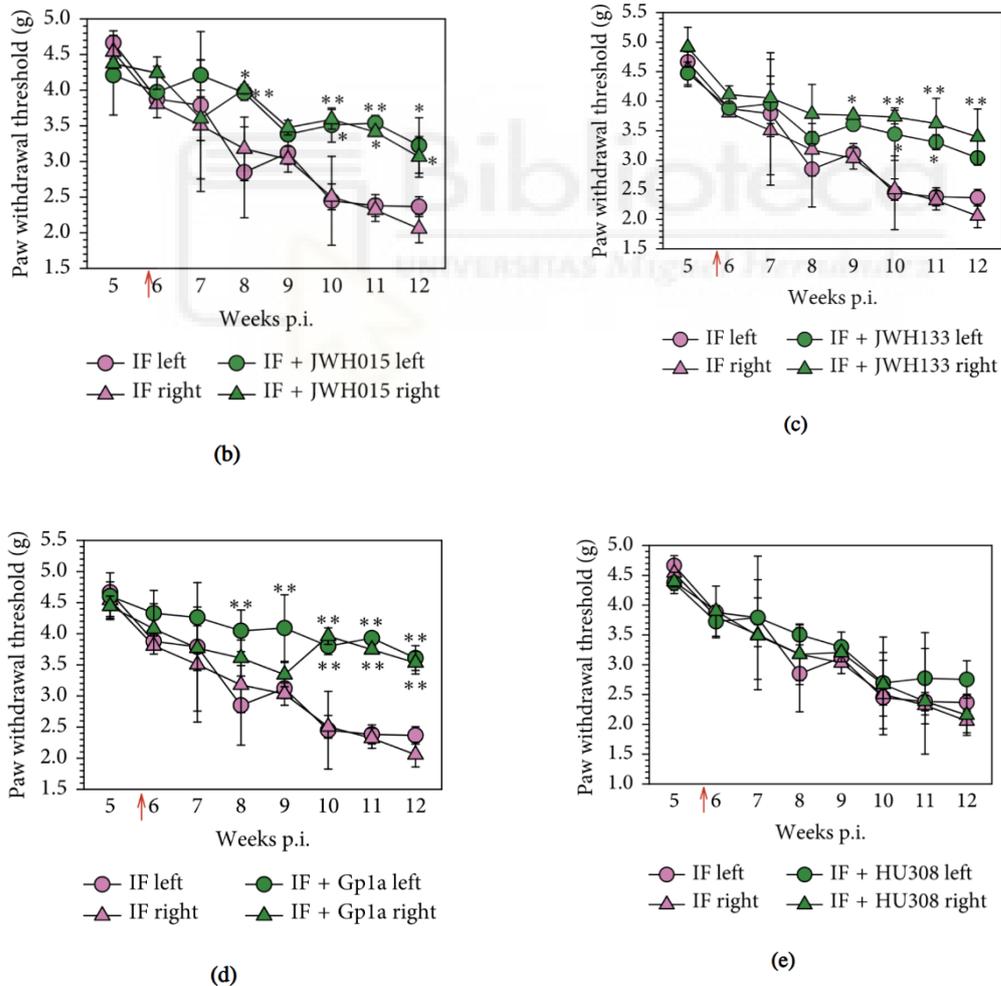


Figura 8. Efecto sobre la alodinia mecánica de los agonistas CB2: (b) JWH015; (c) JWH133; (d) Gp1a; (e) HU308. Extraído de: Sheng et al. 2019 ⁽²⁰⁾.

Para comprobar si los efectos antialodínicos duraban a largo plazo se administró la misma cantidad de compuestos cannabinoides, pero en este caso 2 veces por semana y la evaluación de la sensibilidad mecánica fue 24 horas después de la última inyección. En este caso se observó que los efectos antialodínicos no eran significativos comparado con los tratados con vehículo solo.

Aly y cols. ⁽²¹⁾, el mismo año, probaron el fitocannabinoide selectivo del receptor CB2 β -cariofileno (BCP), en ratones hembra tratados con 2'-3'-didesoxicidina (ddC, zalcitabina), un inhibidor de transcriptasa inversa nucleósido (NRTI). Para provocar este dolor neuropático administraron a los animales 25 mg/kg de ddC vía intraperitoneal durante 5 días. Se administró una dosis de carga por sonda oral de BCP (50 mg/kg) 16 horas antes de la primera dosis de ddC para ver los resultados de un tratamiento profiláctico. A continuación, se mantuvo una dosis de 25 mg/kg de BCP 2 veces al día cada 12 horas durante 5 días. Este tratamiento previno la alodinia mecánica inducida por ddC en el séptimo día después de la primera administración del NRTI frente a los ratones que solo fueron tratados con vehículo.

Otra cohorte de ratones fue tratada con 25 mg/kg de BCP una vez al día siete días después de la primera dosis de ddC para evaluar los efectos sobre la alodinia mecánica establecida. Además, también se administraron antagonistas de los receptores CB1 y CB2, 15 minutos antes de la toma de BCP. Se volvió a demostrar como el BCP aumentaba el umbral de resistencia mecánica y que este efecto está mediado mayoritariamente por los receptores CB2.

5.1.4 Dolor neuropático diabético inducido por estreptozocina.

La neuropatía diabética periférica es una de las consecuencias más comunes de las personas que sufren diabetes mellitus tipo 1 y 2. Jesus y cols. ⁽²²⁾ en 2019 experimentaron con ratas diabéticas el tratamiento con CBD para el alivio de la neuropatía diabética periférica. Para inducir diabetes en los animales, después de un ayuno nocturno, se administró una única inyección intraperitoneal de estreptozocina (STZ) con una dosis de 60 mg/kg. Para evaluar el tratamiento con CBD se realizó la prueba de von Frey a ratas diabéticas tratadas con diferentes dosis de CBD (0,1, 0,3 y 3 mg/kg vía intraperitoneal) el día 28 después de la inducción de la diabetes. La dosis mayor, es decir, la de 3 mg/kg fue la que

provocó un alivio de la alodinia mecánica 2 horas después del tratamiento, en comparación con la dosis de 0,3 mg/kg que solo duró 1 hora. En cambio, la dosis menor no tuvo efecto significativo en comparación con el grupo control (normoglucémico) como se observa en la **Figura 9**. Además, las ratas se evaluaron en la prueba de campo abierto para ver si el efecto antialodínico tenía que ver con una disminución de la actividad locomotora, pero no hubo ninguna diferencia significativa para los grupos tratados con CBD y los tratados con vehículo.

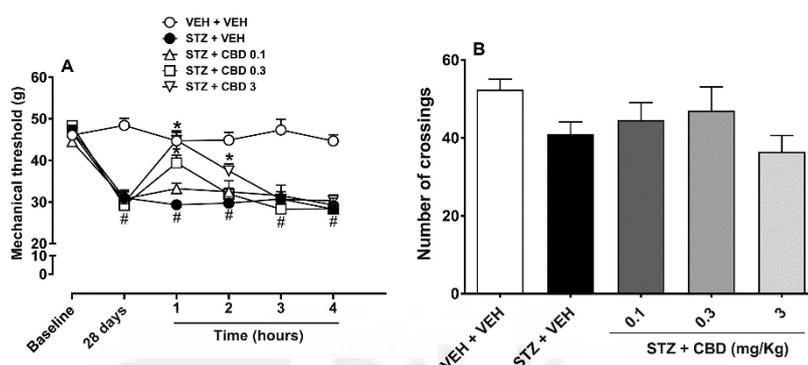


Figura 9. Efecto sobre la alodinia mecánica de las diferentes dosis de CBD (A) y sobre la actividad locomotora medida en la prueba de campo abierto (B). Extraído de: Jesus et al. 2019 ⁽²²⁾.

Para comprobar la implicación de los receptores CB1 y CB2 en estos efectos, se administraron vía intraperitoneal los antagonistas 20 minutos antes de la dosis de CBD (3 mg/kg). Ninguno de los dos antagonistas consiguió bloquear el efecto antinociceptivo que había producido el CBD. Por ello, decidieron probar la implicación del receptor 5-HT1A, como en anteriores estudios, con el antagonista de este receptor (WAY), 10 minutos antes del tratamiento con CBD. Las pruebas demuestran que este antagonista selectivo 5-HT1A impidió por completo el efecto antinociceptivo del CBD.

Tabla 4. Tabla resumen de los resultados de los artículos en animales. Abreviaturas: disminución (↓), subcutánea (sc), intraperitoneal (ip), intratecal (it), intravenosa (iv), antagonista (ant.), agonista (ag.)

Población	Tipo de dolor neuropático	Intervención	Evaluación	Resultados	Autor, año y referencia
Estudios preclínicos (animales)					
Ratas Wistar macho adultas.	Modelo de lesión nerviosa preservada inducida quirúrgicamente.	-5 mg/kg/día de CBD vía sc durante 7 días y/o vehículo. -10 mg/kg/día de capsaicina (CPZ) vía sc durante 7 días 10 min antes del CBD. -2 mg/kg/día de WAY (ant. 5-HT1A) vía sc durante 7 días 10 min antes del CBD.	Prueba de von Frey, campo abierto, natación forzada y laberinto en cruz elevado los días 15, 19 y 23 post cirugía.	El tratamiento de 7 días con CBD es capaz de prevenir la alodinia mecánica. Los canales TRPV 1 fueron necesarios para los efectos antialodínicos del CBD, mientras que los receptores 5-HT 1A fueron necesarios para los efectos ansiolíticos del CBD.	De Gregorio y cols. 2019
Ratones macho C57BL/6.	Modelo de lesión por constricción crónica inducida quirúrgicamente.	-100 nmol de THC o CBD vía it a los 10-12 días post cirugía. -Combinación de THC:CBD 1:1 it. -30 nmol de AM281 (ant. CB1) y AM630 (ant. CB2) it después de la admin de THC o CBD.	Prueba de von Frey, aplicación plantar de acetona y pruebas de alteraciones locomotoras.	La administración it de THC y CBD ↓ la alodinia mecánica y por frío y en combinación, estos actuaron sinérgicamente para ↓ la alodinia. Los receptores CB1 estuvieron más implicados en la acción del THC y por el contrario los CB2 con el CBD.	Casey y cols. 2022
Ratones C 57BL/6 machos y hembras.	Inducido quirúrgicamente mediante por ligadura parcial del nervio ciático.	-Consumo voluntario de gelatinas orales con 1 mg/15 ml de THC, misma concentración de CBD y 1,125 mg/15 ml de morfina 1 día post cirugía y hasta el final del estudio.	Placa caliente y prueba de von Frey.	El THC y CBD, a diferencia de la morfina, producen un alivio duradero del dolor neuropático crónico por autoadministración de gelatina.	Abraham y cols. 2020
Ratas Sprague-Dawley.	Periférico inducido quirúrgicamente (manguito ciático).	CBDA-ME a 0,01, 0,1 y 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ip durante 14 días. Seguimiento de 8 semanas.	Prueba de von Frey y test de Hargreaves.	En machos, CBDA-ME provoca efecto antinociceptivo dependiente de concentración sin afectar a la respuesta al calor. Sin embargo, no hay efecto en hembras.	Zhu y cols. 2020
Ratones CD-1	Inducido quirúrgicamente	-5,6, 11,3, 22,6 y 45,1 mg/kg de CT-	Prueba de von Frey y vigilancia de	Ambos extractos de diferentes variedades de C.	Rouhollahi y cols. 2020

Albino-Swiss.	(manguito ciático).	921 vía iv a los 7 días post cirugía. -0,6, 1,2, 2,3, 6,9 y 20,7 mg/kg de CT-928 vía iv a los 7 días post cirugía.	actividad conductual.	<i>sativa</i> fueron efectivos para aliviar el dolor, pero CT-928 tuvo un perfil de efectos adversos peor que CT-921.	
Ratas Wistar macho.	Periférico inducido por cisplatino (2 mg/kg/semana, ip durante cinco semanas).	4 días después de la inducción: -Dosis única de WIN 1 mg/kg ip. -1 mg/kg AM251 (ant. CB1) y/o SR144528 (ant. CB2) ip 20 min antes de WIN. -1 mg/kg de ACEA o JWH133 con o sin previa admin de ag.	Prueba de Von Frey.	WIN y los agonistas selectivos de CB1 y CB2 (ACEA y JWH133, respectivamente) aliviaron los signos de neuropatía periférica en ratas tratadas con cisplatino. Además, WIN está mediado a través de los receptores CB1 y CB2 en este modelo.	Vera y cols. 2013
Ratones hembra C57Bl/6.	Periférico inducido por paclitaxel (PAC).	-Inyección ip de CBD, 2,5 o 5,0 mg·kg ⁻¹ 15 min antes de cada inyección de PAC los días 1, 3, 5 y 7. Seguimiento de 10 semanas. -Se añaden en diferentes experimentos antagonistas 5-HT1A (WAY100635 1,0 mg·kg ⁻¹), CB1 (SR141716 3,0 mg·kg ⁻¹) y CB2 (SR144528 3,0 mg·kg ⁻¹) ip.	Prueba de von Frey.	La pequeña ↓ de la alodinia mecánica provocada por el CBD está mediada por el receptor 5-HT1A en roedores con neuropatía periférica inducida por PAC.	Ward y cols. 2014
Ratas Sprague-Dawley macho adultas.	Periférico inducido por PAC (2 mg/kg/día ip durante 4 días).	-1, 0,5 o 0,1 mg/kg/día sc de WIN55,212-2 o 3,2, 0,32 o 0,032 mg/kg/día sc de AM1710 mediante minibombas osmóticas. -Animales con dos minibombas, una contenía 3 mg/kg/día sc de AM251 (ant. CB1) o 3 mg/kg/día sc de AM630 (ant. CB2). La otra contenía 0,5 mg/kg/día sc de WIN o 3,2 mg/kg/día sc de AM1710.	Prueba de Hargreaves, de von Frey y aplicación plantar de acetona.	La administración profiláctica de cannabinoides protegió contra el desarrollo de hipersensibilidad inducida por PAC a la estimulación mecánica y al frío de manera preventiva. Los efectos profilácticos protectores de WIN y AM1710 se conservaron después de la eliminación del fármaco, con el agonista específico de CB2 que proporciona una mayor duración de	Rahn y cols. 2014

				la protección contra el desarrollo de alodinia tanto para las modalidades mecánicas como para las frías.	
Ratones macho C57Bl6.	Periférico inducido por PAC (8,0 mg·kg ⁻¹ ip, los días 1, 3, 5 y 7), por oxaliplatino (6,0 mg·kg ⁻¹ i.p., día 1) o vincristina (0,1 mg·kg ⁻¹ i.p., días 1-7).	-15 min antes de la inyección de PAC, los ratones fueron pretratados 1ero con vehículo o un rango de CBD (0,625–20 mg·kg ⁻¹), THC (0,625–20 mg·kg ⁻¹) o una combinación de CBD + THC (0,04 + 0,04– 20,0 + 20,0 mg·kg ⁻¹). -15 min antes de la inyección de oxaliplatino y vincristina se administró CBD (1,25–10,0 mg·kg ⁻¹), THC (10,0 mg·kg ⁻¹) o THC + CBD (0,16 mg·kg ⁻¹ THC + 0,16 mg·kg ⁻¹ CBD).	Prueba de von Frey.	Tanto el CBD como el THC por sí solos atenuaron la alodinia mecánica en ratones tratados con PAC. Las dosis muy bajas e ineficaces de CBD y THC fueron sinérgicas cuando se administraron en combinación. El CBD también atenuó la sensibilidad mecánica inducida por oxaliplatino. Mientras que el THC atenuó la sensibilidad mecánica inducida por vincristina. La combinación de dosis bajas atenuó la sensibilidad mecánica inducida por oxaliplatino.	King y cols. 2017
Ratones macho C57BL/6.	Periférico inducido por PAC (8 mg/kg; ip).	-3, 10 o 30 mg/kg/día vía ip de PECS-101 durante 14 días. -1 y 3 mg/kg/día vía ip de PECS-101 durante 7 días. -AM251 (0,3 mg/kg; ant. CB1), AM630 (0,3 mg/kg; ant. CB2) o GW9662 (2 mg/kg; ant. PPAR γ) se administraron (ip) 30 min antes de PECS-101 (1 mg/kg) de los días 0 a 7.	Prueba de von Frey y aplicación plantar de acetona.	PECS-101 coadministrado con PAC durante 1 semana previene la alodinia mecánica y por frío inducida por PAC. Los efectos de PECS-101 en la alodinia mecánica y por frío dependen de la activación de PPAR γ , pero no de la activación de los receptores CB1 y CB2.	Silva y cols. 2022
Ratones hembra C57BL/6.	Inducido por infección por retrovirus (LP-BM5).	5 mg/kg de JWH015, JWH133, Gp1a y HU308 ip 1 y 2 veces/semana tras 5 semanas p.i.	Prueba de von Frey.	Los tratados con agonistas sintéticos CB2R mejoraban la alodinia mecánica frente a los no tratados, excepto con HU308, a las dos horas después de la dosis. A largo plazo no se vio diferencia entre los	Sheng y cols. 2019

				grupos tratados y no tratados.	
Ratones hembra BALB/c.	Inducido por el antirretroviral ddC (25 mg/kg ip durante 5 días).	-Dosis de carga, 50 mg/kg, de BCP por sonda oral antes de la 1era dosis de ddC. Luego siguió con dosis de mantenimiento de 25 mg/kg/12 horas durante 5 días 1 h antes de la dosis de ddC. -BCP (25 mg/kg) 1 vez el día 7 después de la primera dosis de ddC y AM 251 (3 mg/kg) y AM 630 (3 mg/kg) 15 min antes de la admin de BCP.	Prueba de von Frey y placa fría o caliente.	El tratamiento profiláctico con BCP ↓ la alodinia mecánica inducida por ddC y, además, el tratamiento agudo con BCP atenuó la alodinia mecánica ya establecida. El efecto antialodínico de BCP fue impedido por un antagonista del receptor CB2, pero no por CB1.	Aly y cols. 2019
Ratas Wistar macho.	Diabético inducido por estreptozocina (STZ).	-Dia 28 después de la inducción de la diabetes se inyecta única dosis vía ip de CBD a dosis de 0,1, 0,3 y 3 mg/kg. -Dosis de AM251 y AM630 (1 mg/kg via ip) 20 min antes que el CBD. -Dosis de WAY100135 (3 µg/20 µL) 10 min antes que el CBD.	Prueba de von Frey y campo abierto.	El CBD puede ser eficaz en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa y este efecto parece estar potencialmente mediado a través de los receptores 5-HT 1A, además de que no hay alteración locomotora.	Jesus y cols. 2019

5.2 Evidencia clínica.

Tras la búsqueda y la revisión de los artículos se seleccionaron 4 ensayos clínicos que comprueban la eficacia de los compuestos cannabinoides para tratar cuatro tipos diferentes de dolor neuropático.

5.2.1 Dolor neuropático radicular crónico.

En este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado por Weizman y cols. ⁽²³⁾ en 2018, participaron 17 pacientes hombres que tenían dolor radicular lumbar crónico con una duración de más de 6 meses. Se produjeron 2 sesiones en las que los pacientes recibieron THC en aceite o placebo vía sublingual a una dosis de 0,2 mg/kg. Para medir el dolor, se

realizaron evaluaciones clínicas, antes y después del tratamiento con THC o placebo, como son la escala analógica visual (EVA), un cuestionario de ansiedad y mediciones de constantes vitales (frecuencia cardíaca y presión arterial). Los resultados en ambas sesiones se pueden observar en la **Figura 10**, donde el grupo tratado con THC, según la puntuación en la escala EVA, disminuyó su dolor percibido subjetivo significativamente. Además, la ansiedad y las medidas cardiovasculares no tuvieron cambios importantes.

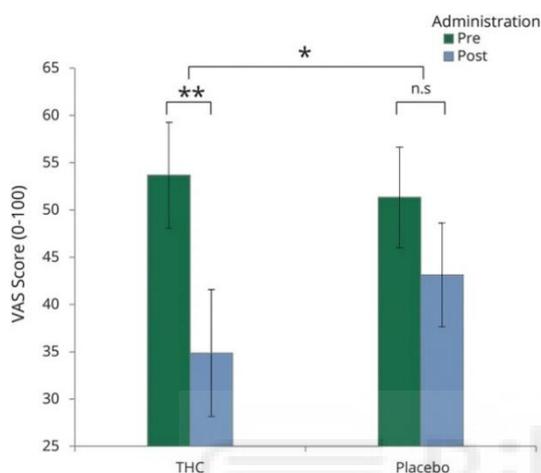


Figura 10. Resultado de la escala analógica visual antes y después de la administración de THC o placebo. Extraído de: Weizman et al. 2018 ⁽²³⁾.

5.2.2 Dolor neuropático inducido por quimioterapia.

Este tipo de dolor tan común en personas que necesitan quimioterapia, como ya se ha comentado, fue el objetivo para tratar en un estudio piloto hecho por Lynch y cols. ⁽²⁴⁾ en 2014. El estudio piloto fue aleatorizado, cruzado y controlado con placebo. Para llevarlo a cabo, reclutaron 16 participantes que tenían dolor neuropático persistente durante tres meses después de haber terminado el tratamiento quimioterápico con paclitaxel, vincristina o cisplatino. El compuesto cannabinoide elegido fue el fármaco ya comercializado Sativex®, un aerosol bucal que contiene THC y CBD. El placebo se envasó con la misma forma farmacéutica para que no hubiera sesgos. Estos pacientes se reclutaron a través de carteles en clínicas oncológicas o anuncios en periódicos. Para evaluar el dolor tenían que completar una escala de calificación numérica para la intensidad del dolor (NRS-PI) todos los días durante una semana y después se les citó para recibir su tratamiento. Otras medidas fueron la encuesta de salud Short Form-36, pruebas sensoriales (alodinia táctil e hiperalgesia) y aparición de reacciones adversas. La posología al principio eran 2 pulverizaciones por la

noche en el área de la mejilla o debajo de la lengua, pero si lo necesitaban, podían aumentar a 1 o 2 aerosoles por día sin exceder las 12 aplicaciones por día. Además, si notaban efectos secundarios se recomendó no aumentar la dosis o dejar el tratamiento. Cuando la dosis estaba establecida los pacientes continuaron con la misma dosis 4 semanas y las visitas de control fueron a las 2 y 4 semanas con 2 semanas de lavado entre tratamientos.

Los resultados del cuestionario NRS-PI no fueron significativamente diferentes entre el grupo placebo y el grupo que tomaba Sativex®. La dosis media de pulverizaciones en el grupo tratado fue de 8 por día y en el grupo control de 11. Además, los efectos secundarios no fueron graves y entre ellos los pacientes notificaron fatiga, mareos, sequedad de boca y náuseas. Sin embargo, 5 participantes sí que fueron respondedores al tratamiento ya que los resultados de la escala disminuyeron dos puntos o más y fueron reclutados para el estudio de extensión para recibir tratamiento 6 meses. A estos 5 participantes se añadieron otros 5 que también participaron en la fase de extensión y a los 6 meses la puntuación de la escala se redujo de 6,9 a 4,2 con una dosis promedio de 4,5 pulverizaciones por día.

5.2.3 Dolor neuropático asociado a esclerosis múltiple.

El dolor y la espasticidad, consecuencia de la inflamación del sistema nervioso que se produce en la esclerosis múltiple, son síntomas recurrentes en los pacientes que presentan esta enfermedad. Esta espasticidad tan difícil de tratar llevó a van Amerongen y cols. ⁽²⁵⁾ en 2018 a realizar una prueba acelerada de estudio de concepto que constó de 2 fases. La primera fase, la de desafío, tuvo un diseño cruzado de 2 vías, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para determinar la dosis efectiva óptima de ECP002A, en análogo del THC que se utilizó como tratamiento. En segundo lugar, la fase de tratamiento de 4 semanas se diseñó de forma paralela, aleatorizada, doble ciego y controlada con placebo. Gracias a la primera fase, la dosis predeterminada se dividía en 3 tomas al día y después de 2 semanas de tratamiento se evaluaba para poder aumentar o no la dosis. Para medir los resultados utilizaron medidas objetivas y subjetivas, como son la escala de calificación numérica (NRS) para el dolor y la espasticidad y una escala EVA, entre ellas. El número final de participantes fue de 24 que padecían esclerosis múltiple progresiva.

Centrándonos en la fase de tratamiento, las medidas subjetivas para el dolor que los pacientes presentaban al principio del estudio se redujeron en general significativamente durante las 4 semanas de administración del ECP2002A comparado con el grupo placebo. Aunque para la espasticidad no hubo diferencias significativas en las medidas objetivas ni tampoco en las subjetivas. Además, los efectos adversos más comunes fueron mareos, estado de ánimo eufórico, dolor de cabeza, somnolencia y fatiga.

5.2.4 Dolor neuropático periférico inducido por diabetes.

La neuropatía periférica diabética ha sido estudiada en modelos animales como por Jesus y cols. ⁽²²⁾. En 2015, Wallace y cols. ⁽²⁶⁾ seleccionaron a 16 pacientes que padecían este tipo de dolor para realizar un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. El objetivo fue evaluar la eficacia y tolerabilidad de THC inhalado en 4 sesiones separadas por 2 semanas. En cada sesión recibieron placebo o una dosis baja de un aerosol de THC (1%), media (4%) o alta (7%). Para medir el dolor se llevaron a cabo evaluaciones iniciales de dolor espontáneo y evocado mediante escalas EVA, provocado por un cepillo de espuma y la prueba de von Frey.

Los resultados para el dolor espontáneo muestran que la intensidad del dolor se redujo 1,1 puntos y fueron significativamente diferentes entre dosis, sobre todo entre placebo y la dosis alta. Para el dolor evocado provocado por el cepillo de espuma los resultados fueron significativos entre las dosis medias y altas y el placebo, ya que hubo una reducción del dolor, al igual que los resultados de la prueba de von Frey para las dosis altas comparadas con el placebo.

Tabla 5. Tabla resumen de los resultados de los artículos en humanos. Abreviaturas: disminución (↓), sublingual (sb), pulverizaciones (pulv), escala analógica visual (EVA), frecuencia cardiaca (FC), presión arterial (PA).

Población y tipo de dolor neuropático	Diseño del estudio	Intervención	Evaluación	Resultados	Autor, año y referencia
Estudios clínicos (humanos)					
17 pacientes (hombres) con dolor radicular lumbar crónico.	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	0,2 mg/kg de aceite de THC vía sb vs aceite de placebo.	Evaluación clínica (EVA, cuestionario de ansiedad y mediciones de FC y PA).	El THC ↓ el dolor percibido subjetivo calificado con la puntuación EVA antes e inmediatamente	Weizman y cols. 2018

				después de la resonancia magnética funcional.	
16 participantes que sufrían de DN inducido por quimioterapia (vincristina, paclitaxel o cisplatino).	Estudio piloto aleatorizado, controlado con placebo y cruzado.	2 pulv/día de Sativex® (THC/CBD), pudiendo aumentar a 1 o dos aerosoles por 2 sin exceder las 12 aplicaciones por día vs aerosol con placebo.	Escala de calificación numérica para la intensidad del dolor (NRS-PI), encuesta de salud SF-36 y pruebas sensoriales.	Comparando los grupos completos no hubo diferencias significativas entre ambos, pero en el grupo de los respondedores, 5 pacientes informaron de una ↓ del dolor de 2 o más puntos.	Lynch y cols. 2014
24 pacientes con esclerosis múltiple progresiva y espasticidad.	Prueba acelerada de estudio de concepto (fase II) que constó de 2 fases: 1.Fase de desafío: cruzado de 2 vías, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. 2.Fase de tratamiento de 4 semanas: paralela, aleatorizada, doble ciego y controlada con placebo.	3 dosis orales consecutivas de ECP002A con un intervalo de 100 min en orden ascendente. Si se toleraba bien las dosis se determinaban a 3, 5 y 8 mg/ 3 veces al día vs placebo.	Mediciones objetivas y subjetivas tanto de la espasticidad, eficacia y efectos adversos.	La espasticidad subjetiva medida con un NRS repetidamente durante las visitas de tratamiento en las semanas 0, 2 y 4 mejoró después de 2 y 4 semanas de tratamiento. Se observó un mismo patrón, pero más pronunciado en el dolor, ya que hubo una mejora general en comparación con el placebo.	van Amerongen y cols. 2018
16 pacientes con neuropatía diabética periférica dolorosa.	Estudio cruzado de 4 períodos (separados por 2 semanas), aleatorizado, a corto plazo y controlado con placebo.	Dosis baja (1% de THC), media (4% THC) o alta (7% THC) inhalado vs aerosol de placebo.	Evaluaciones de dolor.	Reducción dependiente de la dosis en la intensidad del dolor, espontáneo y provocado, en respuesta al cannabis inhalado.	Wallace y cols. 2015

6. DISCUSIÓN

El dolor neuropático puede tener diversas etiologías que pueden condicionar sus características clínicas. Entre los diferentes tipos de DN que se han comentado encontramos los que se originan por lesión nerviosa, quimioterapia, infección retroviral, diabetes o asociado a esclerosis múltiple. Dentro de cada uno de estos tipos de DN puede haber diferentes mecanismos implicados, pero tienen algo en común, y son los síntomas y consecuencias de esta afección, como son la alodinia e hiperalgesia. Además, el tratamiento del DN tiene bastantes limitaciones en cuanto a eficacia y seguridad, ya que disminuyen la calidad de vida, por lo que la búsqueda de nuevos fármacos es crítica para abrir una nueva ventana terapéutica en la que encontramos a los compuestos cannabinoides.

El CBD y THC son dos de los cannabinoides más importantes y que tienen un mayor número de estudios. En los hallazgos de De Gregorio et al. ⁽¹⁰⁾, Casey et al. ⁽¹¹⁾ y Abraham et al. ⁽¹²⁾ se ha demostrado su efecto aislado y conjunto sobre la reducción de la alodinia mecánica y por frío en el dolor neuropático inducido quirúrgicamente, a través de diferentes vías de administración e implicando mecanismos diferenciales en relación con la participación de receptores cannabinoides. Siguiendo con estos dos compuestos, para el DN inducido por PAC, el CBD provoca una pequeña reducción de la alodinia según Ward et al. ⁽¹⁶⁾ y cuando se administra juntamente con THC a dosis menores se produce un efecto sinérgico entre ambos que provoca una reducción del dolor, como también demuestran King et al. ⁽¹⁸⁾. Sin embargo, cuando el dolor es provocado por oxaliplatino el THC no muestra ningún efecto, mientras que sí se observa con el CBD, obteniendo un escenario totalmente opuesto cuando el DN es inducido por la administración de vincristina. Esto podría ser porque los mecanismos por los que el DN es inducido con cada quimioterápico son diferentes y por ello el efecto de los cannabinoides también. Es decir, por esta razón podría ser que el THC y CBD tengan un efecto diferente según el tipo de fármaco por el que es provocado el dolor.

Los estudios realizados en humanos para los distintos tipos de dolor también se centran en probar el THC mediante diversas formas farmacéuticas, como aceite y aerosoles. Los resultados para ambas formas son prometedores, ya que en las

escalas subjetivas que se utilizaron para medir el nivel de dolor éste se reduce varios puntos. No obstante, como explican Lynch et al. ⁽²⁴⁾, los que poseen una mayor respuesta son un número reducido de participantes, por lo que puede que exista una variabilidad interindividual a la respuesta a este tipo de tratamiento, lo que supone una dificultad para saber si a los pacientes les puede funcionar o no. El difícil reclutamiento de pacientes para los ensayos clínicos realizados en humanos, como en el ensayo de Weizman et al. ⁽²³⁾, provoca un tamaño de muestra bastante reducido y unos resultados favorables pero insuficientes como para demostrar un tratamiento completamente eficaz. Por ello, se necesitan más ensayos y con más pacientes para que se pueda llegar a una conclusión veraz y más representativa acerca de la eficacia de estos cannabinoides.

Otros compuestos cannabinoides menos estudiados también podrían ser útiles en el manejo del DN, como son los análogos semisintéticos del CBD (CBDA-ME⁽¹³⁾ y PECS-101⁽¹⁹⁾), los agonistas mixtos (WIN 55,212-2^(15,17)), los agonistas selectivos para receptores CB1 o CB2 (ACEA⁽¹⁵⁾, JWH133^(15,20), AM1710⁽¹⁷⁾, JWH015⁽²⁰⁾) y fitocannabinoides como el BCP⁽²¹⁾ que actúa como agonista CB2. Todos ellos han demostrado el alivio de la alodinia mecánica en los diferentes modelos de dolor en animales, por lo que el amplio surtido de sustancias para poder seguir investigando nuevos fármacos para el tratamiento del dolor neuropático proporciona una posibilidad elevada de que alguno pueda llegar a lograr el efecto buscado en estos pacientes. Sin embargo, todavía no hay suficientes datos que demuestren cuál de ellos es más prometedor, por lo que es necesario seguir realizando más estudios con los que se pueda identificar qué estrategia podría tener una mayor utilidad terapéutica.

El mecanismo por el cual estos compuestos presentan beneficios en el manejo del dolor no está bien definido, pero se han hecho muchos esfuerzos para llegar a identificarlos gracias al empleo de fármacos que bloquean de forma selectiva los receptores que estarían involucrados. Los receptores más conocidos del sistema endocannabinoide son los CB1 y CB2 a través de los cuales la mayoría de los compuestos actúan para reducir el dolor. El CBD y THC también producen sus efectos analgésicos a través de estos receptores, aunque con ciertas diferencias importantes. EL CBD, como se ha visto en el estudio de Casey et al. ⁽¹¹⁾, actúa mediante los receptores CB2 y, en cambio, el THC por los CB1.

Todavía no se llega a conocer el porqué de esto, pero podría deberse al tipo de dolor, a las pruebas de medida utilizadas o, especialmente, a la diferente afinidad de cada cannabinoide por un receptor u otro.

Además de estos dos receptores, en los resultados de De Gregorio et al. ⁽¹⁰⁾, Ward et al. ⁽¹⁶⁾ y Jesus et al. ⁽²²⁾ coinciden con que el sistema serotoninérgico está involucrado en el papel del CBD para la reducción de la alodinia, aunque la etiología del dolor sea distinta en cada estudio. Esto demuestra el papel de los receptores 5-HT1A para provocar los efectos antialodínicos y también favorecen a disminuir los efectos ansiolíticos que provoca el dolor. Otro de los receptores que ya se ha visto que tiene propiedades para tratar el dolor neuropático, a través de la capsaicina, son los receptores del potencial transitorio v1 o TRPV1. De Gregorio et al. ⁽¹⁰⁾ también comprueban que estos receptores tienen que ver con el efecto que provoca el CBD en el dolor neuropático inducido quirúrgicamente. La capsaicina es un compuesto que ya está en el mercado en forma de pomada y que se utiliza localmente, por lo que podría ser que el CBD también tuviera efecto para aplicación local en una lesión nerviosa localizada, hallazgo que puede motivar una futura investigación.

Por último, otros de los receptores que ya se sabe que tiene un papel importante en el sistema endocannabinoide son los receptores activados por proliferadores de peroxisomas o PPAR. Dentro de ellos hay varios tipos, pero el PPAR γ es el que han visto Silva et al. ⁽¹⁹⁾ que interviene en el papel del PECS-101 para reducir la alodinia mecánica y por frío en el dolor neuropático periférico inducido por PAC. Los diferentes estudios se centran en los receptores clásicos CB1 y CB2, pero los llamados receptores putativos también pueden ser una diana farmacológica importante para tratar este tipo de dolor.

Por otro lado, otra de las cuestiones por las que el tratamiento actual del dolor neuropático no es completamente eficaz son los efectos adversos que producen. La evidencia científica para las reacciones adversas no es tan amplia por el momento, pero algunos artículos sí que han observado resultados destacables. Rouhollahi et al. ⁽¹⁴⁾ en sus hallazgos comprueban que las dos variedades de *Cannabis sativa* son efectivas para aliviar el dolor, pero la que contiene más THC (CT-928) tiene un perfil de efectos adversos mayor que la que contiene más CBD (CT-921). El efecto adverso predominante fue la depresión respiratoria junto con

comportamiento agresivo. Además, se sabe que el THC es un compuesto psicoactivo y adictivo, pudiendo provocar euforia en los pacientes como en el ensayo de Wallace et al. ⁽²⁶⁾, donde uno de los efectos adversos más prevalente fue la euforia, además de la somnolencia.

Finalmente, otro aspecto que todavía es cuestión de debate es la diferencia que puede existir entre sexos. En el estudio de Zhu y cols. ⁽¹³⁾ se ha visto como en las hembras, aunque aumentaran la dosis, no hubo efectos antinociceptivos en comparación con el vehículo. Esto demuestra que es importante investigar los efectos en ambos sexos con el objetivo de poder identificar posibles diferencias en la dosis, la posología, la eficacia o los mecanismos implicados, entre otros aspectos.

En resumen, la posibilidad del tratamiento del dolor neuropático con compuestos cannabinoideos, tanto de origen natural como sintético, es bastante clara según la evidencia analizada. Sin embargo, es necesario que se continúe con la investigación, ya que todavía faltan muchos factores por determinar cómo las dosis más efectivas, la vía de administración idónea, el perfil de seguridad para los pacientes, qué tipo de compuesto funciona mejor para un tipo de dolor y los mecanismos implicados por los que se ejercen estos efectos.

7. CONCLUSIONES

De acuerdo con los objetivos del presente trabajo y el análisis de la literatura seleccionada se pueden llegar a las siguientes conclusiones:

- El principal resultado, tanto para animales como humanos, es la reducción de la alodinia mecánica y el dolor subjetivo para los grupos tratados con los compuestos cannabinoides.
- Existe una variedad elevada de tipos de cannabinoides que se pueden seguir estudiando, ya sean agonistas mixtos, selectivos por un receptor o fitocannabinoides, entre ellos.
- No solo los receptores CB1 y CB2 tienen una implicación en el mecanismo de acción de los cannabinoides, si no que los receptores putativos TRPV1 y PPAR γ , además del 5-HT1A, han demostrado que son necesarios para ejercer esta reducción del dolor.
- La respuesta interindividual puede estar involucrada en la eficacia de estos compuestos porque no todos los pacientes son respondedores. Esto puede hacer que el tratamiento con compuestos cannabinoides se convierta en un tratamiento complementario al ya existente.
- Los cannabinoides no están exentos de efectos adversos y, entre ellos, el que posee más evidencia en este campo es el THC.
- Las futuras investigaciones deberían centrarse en conocer los mecanismos, posología y vía de administración apropiadas, además de llevar a cabo más ensayos clínicos para poder llegar a desarrollar nuevos medicamentos cannabinoides, o ampliar las indicaciones de los ya comercializados (Sativex® y Epidiolex®).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión (CIE-11), Organización Mundial de la Salud (OMS) 2019/2021, <https://icd.who.int/browse11>. Licencia de Creative Commons Attribution-NoDerivatives 3.0 IGO (CC BY-ND 3.0 IGO).
2. Cui C xia, Liu H yu, Yue N, Du Y ri, Che L muge, Yu J she. Research progress on the mechanism of chronic neuropathic pain. *IBRO Neuroscience Reports*. junio de 2023;14:80-5.
3. von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron*. 23 de febrero de 2012;73(4):638-52.
4. Gerardo CI. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. *Revista Médica Clínica Las Condes*. marzo de 2014;25(2):189-99.
5. Vicente Herrero MT, Delgado Bueno S, Bandrés Moyá F, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Capdevila García L. Valoración del dolor. Revisión Comparativa de Escalas y Cuestionarios. *Rev Soc Esp Dolor [Internet]*. 2018 [citado 7 de febrero de 2023]; Disponible en: http://gestoreditorial.resed.es/DOI/PDF/ArticuloDOI_3632.pdf
6. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. abril de 2015;90(4):532-45.
7. Anekar AA, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 13 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>
8. Alcántara-Montero A, Pacheco-de Vasconcelos SR. [Pharmacological approach to neuropathic pain: past, present and future]. *Rev Neurol*. 16 de abril de 2022;74(8):269-79.
9. Gómez-Cañas M, Rodríguez-Cueto C, Satta V, Hernández-Fisac I, Navarro E, Fernández-Ruiz J. Endocannabinoid-Binding Receptors as Drug Targets. En: Maccarrone M, editor. *Endocannabinoid Signaling [Internet]*. New York, NY: Springer US; 2023 [citado 28 de febrero de 2023]. p. 67-94. (Methods in Molecular Biology; vol. 2576). Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/978-1-0716-2728-0_6
10. De Gregorio D, McLaughlin RJ, Posa L, Ochoa-Sanchez R, Enns J, Lopez-Canul M, et al. Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain*. enero de 2019;160(1):136-50.
11. Casey SL, Mitchell VA, Sokolaj EE, Winters BL, Vaughan CW. Intrathecal Actions of the Cannabis Constituents $\Delta(9)$ -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol in a Mouse Neuropathic Pain Model. *Int J Mol Sci*. 3 de agosto de 2022;23(15):8649.
12. Abraham AD, Leung EJY, Wong BA, Rivera ZMG, Kruse LC, Clark JJ, et al. Orally consumed cannabinoids provide long-lasting relief of allodynia in a mouse model of chronic neuropathic pain. *Neuropsychopharmacology*. junio de 2020;45(7):1105-14.

13. Zhu YF, Linher-Melville K, Niazmand MJ, Sharma M, Shahid A, Zhu KL, et al. An evaluation of the anti-hyperalgesic effects of cannabidiolic acid-methyl ester in a preclinical model of peripheral neuropathic pain. *Br J Pharmacol.* junio de 2020;177(12):2712-25.
14. Rouhollahi E, MacLeod BA, Barr AM, Puil E. Cannabis Extract CT-921 Has a High Efficacy–Adverse Effect Profile in a Neuropathic Pain Model. *DDDT.* agosto de 2020;Volume 14:3351-61.
15. Vera G, Cabezos PA, Martín MI, Abalo R. Characterization of cannabinoid-induced relief of neuropathic pain in a rat model of cisplatin-induced neuropathy. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* abril de 2013;105:205-12.
16. Ward SJ, McAllister SD, Kawamura R, Murase R, Neelakantan H, Walker EA. Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT_{1A} receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy. *Br J Pharmacol.* febrero de 2014;171(3):636-45.
17. Rahn EJ, Deng L, Thakur GA, Vemuri K, Zvonok AM, Lai YY, et al. Prophylactic cannabinoid administration blocks the development of paclitaxel-induced neuropathic nociception during analgesic treatment and following cessation of drug delivery. *Mol Pain.* 18 de abril de 2014;10:27.
18. King KM, Myers AM, Soroka-Monzo AJ, Tuma RF, Tallarida RJ, Walker EA, et al. Single and combined effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse model of chemotherapy-induced neuropathic pain. *Br J Pharmacol.* septiembre de 2017;174(17):2832-41.
19. Silva NR, Gomes FIF, Lopes AHP, Cortez IL, Dos Santos JC, Silva CEA, et al. The Cannabidiol Analog PECS-101 Prevents Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain via PPAR γ Receptors. *Neurotherapeutics.* enero de 2022;19(1):434-49.
20. Sheng WS, Chauhan P, Hu S, Prasad S, Lokensgard JR. Antiallodynic Effects of Cannabinoid Receptor 2 (CB₂R) Agonists on Retrovirus Infection-Induced Neuropathic Pain. *Pain Research and Management.* 4 de julio de 2019;2019:1-12.
21. Aly E, Khajah MA, Masocha W. β -Caryophyllene, a CB₂-Receptor-Selective Phytocannabinoid, Suppresses Mechanical Allodynia in a Mouse Model of Antiretroviral-Induced Neuropathic Pain. *Molecules.* 27 de diciembre de 2019;25(1):106.
22. Jesus CHA, Redivo DDB, Gasparin AT, Sotomaior BB, de Carvalho MC, Genaro K, et al. Cannabidiol attenuates mechanical allodynia in streptozotocin-induced diabetic rats via serotonergic system activation through 5-HT_{1A} receptors. *Brain Res.* 15 de julio de 2019;1715:156-64.
23. 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.* 2 de octubre de 2018;91(14):e1285-94.
24. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* enero de 2014;47(1):166-73.

25. van Amerongen G, Kanhai K, Baakman AC, Heuberger J, Klaassen E, Beumer TL, et al. Effects on Spasticity and Neuropathic Pain of an Oral Formulation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in Patients With Progressive Multiple Sclerosis. *Clinical Therapeutics*. septiembre de 2018;40(9):1467-82.

26. Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *J Pain*. julio de 2015;16(7):616-27.

