



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **DOSIS TERAPÉUTICA DE CANNABIDIOL PARA TRATAR EL DOLOR.**

**Revisión bibliográfica exploratoria.**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2022

**Autor: Adrián García Grimaldi**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: José Antonio Picó Monllor

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 Sistema cannabinoide	6
1.2 Molécula de Cannabidiol (CBD)	7
1.3 Receptores del cannabidiol	8
1.5 Clasificación del dolor	9
2. OBJETIVOS	11
3. MATERIAL Y MÉTODOS	12
3.1 Selección de artículos	12
4. RESULTADOS	13
5. DISCUSIÓN	17
7.1 Limitaciones	18
6. CONCLUSIONES	19
7. BIBLIOGRAFÍA	20



## RESUMEN

**Introducción:** Actualmente está en auge el uso de cannabinoides para tratar distintas afecciones como son el dolor, la depresión e insomnio. Una parte de la población reconoce consumir cannabidiol para estos usos, sin ninguna indicación posológica. Por lo que despierta tanto para personal sanitario como para los propios consumidores y familiares la duda del tema de dosificación y uso terapéutico.

**Objetivos:** Realizar una revisión de literatura científica que correlacione dosis de cannabidiol y su uso terapéutico en el dolor, para posibles pautas posológicas.

**Métodos:** Para el análisis e investigación de la literatura científica se utilizaron las siguientes bases de datos: MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE, Scopus y Web of Science. También se hizo una búsqueda manual en Clinical Trial gov.

**Resultados:** Se reunieron un total de 143 referencias de acceso libre y sin duplicados, de los cuales 5 estudios fueron los que cumplieron con los criterios deseados.

**Conclusión:** La literatura estudiada no permite establecer pautas posológicas de cannabidiol en el tratamiento del dolor, debido a la baja evidencia de los estudios encontrados. Por lo que se invita a seguir investigando y realizando ensayos clínicos con mayor rigor científico y poder probar una posible correlación.

**Palabras claves:** *Dolor, Dolor Postoperatorio, Dolor Crónico, Cannabidiol, administración y dosificación, farmacocinética, uso terapéutico.*

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The use of cannabinoids to treat different conditions such as pain, depression and insomnia is currently on the rise. A part of the population recognizes consuming cannabidiol for these uses, without any posological indication. This raises doubts about dosage and therapeutic use, both for health personnel and for consumers and their families.

**Objective:** Conduct a review of scientific literature correlating cannabidiol doses and its therapeutic use in pain, for possible dosage guidelines.

**Methods:** The following databases were used for the analysis and research of the scientific literature: MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE, Scopus and Web of Science. A manual search was also performed in Clinical Trial gov.

**Conclusion:** The literature studied does not allow establishing posological guidelines of cannabidiol in the treatment of pain, due to the low evidence of the studies found. Therefore, further research and clinical trials with greater scientific rigor are invited in order to prove a possible correlation.

**Results:** A total of 143 open-access, non-duplicate references were collected, of which 5 studies were those that met the desired criteria.

**Keywords:** *pain, chronic pain, pain postoperative, cannabidiol, administration and dosage, pharmacokinetics, therapeutic use.*

## 1. INTRODUCCIÓN

La planta *Cannabis sativa* L. perteneciente a la familia Cannabaceae, presenta 560 compuestos conocidos y es el origen predominante de más de 120 fitocannabinoides que actúan sobre el sistema endocannabinoide que presentan la mayoría de los animales. <sup>(6)</sup> Esta planta a lo largo de la historia ha mutado para adaptarse a nuevos climas y también ha sido manipulada genéticamente, por tanto, hoy en día se reconocen dos variedades. La marihuana (*Cannabis sativa* var. *indica*) que presenta un contenido alto en fitocannabinoide  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC), con acción recreativa por sus efectos psicotrópicos y, el cáñamo (*Cannabis sativa* var. *sativa*) con un contenido más alto en CBD que, a diferencia del THC, no presenta efecto psicotrópico<sup>(7)</sup>.

La *Cannabis sativa* var. *sativa* comúnmente conocida como cáñamo, presenta un tallo erecto con estrías longitudinales que alcanzan hasta los 3 metros, presenta hojas alternas con 5-7 folíolos lanceolados y dioca. (Figura 1)



Figura 1. Cáñamo.

Actualmente está en auge el uso de cannabinoides para tratar distintas afecciones como son el dolor, la depresión e insomnio <sup>(3)</sup>, pero tan solos los medicamentos Epidiolex® y Sativex® que se formulan con una composición de CBD y THC/CBD ,respectivamente, son considerados como tales, eficaces y seguros, por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Según el Centro de Información online de Medicamentos Autorizados (CIMA), el Epidiolex® está indicado para crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) y para el síndrome de Dravet (SD), y el medicamento Sativex® para espasticidad moderada o grave.

Un estudio observacional, de Kasper et al.<sup>(4)</sup> analizó un grupo de deportistas de élite del Reino Unido que afirman consumir cannabidiol para mejorar su calidad de sueño y dolores. Estos tomaban una dosis de entre 400-3000 mg al día, algunos de ellos hasta desconocían la cantidad que se administraban, a pesar de que los profesionales sanitarios desaconsejan la autoadministración de la droga “cannabidiol”, ellos continuaban haciendo un uso inadecuado de la misma.

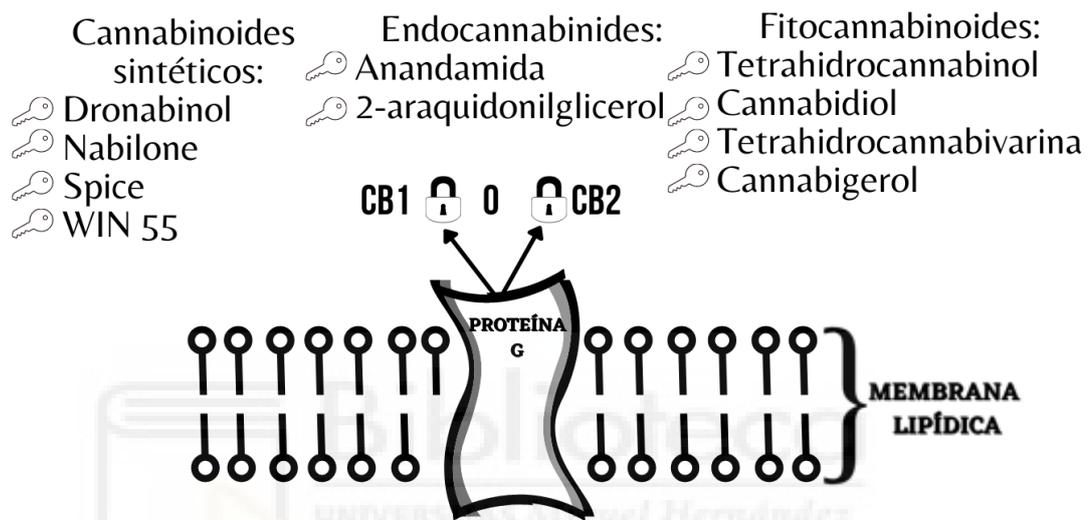
Otro estudio de modelos experimentales mostró evidencia científica del uso de CBD para tratar el dolor neuropático <sup>(5)</sup> pero en humanos hay poca literatura que ofrezca información evidente sobre pauta de cannabidiol en el tratamiento del dolor.

### **1.1 Sistema cannabinoide**

El sistema endocannabinoide es un sistema de neurotransmisión, encontrado en varios órganos, tejidos y no solo en el cerebro. Está compuesto por ligandos de naturaleza lipídica la anandamida y 2-araquidonilglicerol que aumentan su concentración cuando se activa la enzima N acil-fosfatidiletanolamina-fosfodiesterasa selectiva y disminuye cuando se activa la enzima ácido graso amida hidrolasa (FAAH)<sup>(6)</sup>. Los neurotransmisores mencionados antes

interactúan con unas proteínas acopladas a membranas de la célula, denominadas receptor CB1 y CB2.

Además de los endocannabinoides, interaccionan también otros neurotransmisores como los fitocannabinoides (producidos naturalmente por la planta) y cannabinoides sintéticos (creados en laboratorios) en el sistema endocannabinoide (*Figura 2*).



*Figura 2. Ligandos y receptores del Sistema Endocannabinoide.*

Al interactuar los ligandos y los receptores se manifiestan una serie de efectos fisiológicos como la modulación de la liberación de neurotransmisores, la regulación de la percepción del dolor y las funciones cardiovasculares, gastrointestinales y hepáticas <sup>(9)</sup>.

## 1.2 Molécula de Cannabidiol (CBD)

El CBD es una molécula bicíclica cuya fórmula química es  $C_{21}H_{30}O_2$  (314,46 g/mol). Es un compuesto hidrofóbico que se disuelve en grasas o en solventes orgánicos, como el butano y el alcohol. En su forma ácida es muy inestable y sufre descarboxilación espontánea con el calor, transformándose en su correspondiente cannabidiol neutro<sup>(10)</sup> como se observa en la *Figura 3*.

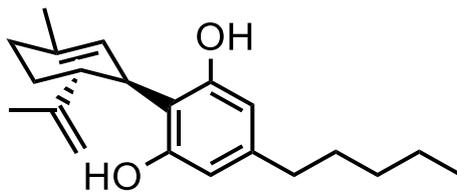


Figura3. Estructura química del CBD neutro.

### 1.3 Receptores del cannabidiol

Los fitocannabinoides interactúan principalmente sobre los receptores acoplados a proteínas G, denominados CB1 (actividad en el sistema nervioso central) y CB2 (actividad en extremidades periféricas y células inmunitarias). El THC actúa como agonista parcial sobre estos receptores, a diferencia del CBD, que carece de una actividad apreciable.

Como se muestra en la Tabla 1, el CBD, tiene interés terapéutico por interactuar con más de 60 objetivos moleculares, lo que puede contribuir a sus efectos ansiolíticos, antiepilépticos, analgésicos y antiinflamatorios <sup>(11)</sup>.

Tabla 1. Diferentes objetivos moleculares donde el cannabidiol ejerce acciones farmacológicas.

Objetivo Molecular	Acción que realiza
FAAH <sup>(12) (13)</sup>	La actuación sobre esta enzima es contradictoria, pero estudios demuestran que el CBD inhibe o activa la enzima encargada de disminuir los endocannabinoides.
TRPV1 y TRPV2 <sup>(14)</sup>	El CBD desensibiliza estos receptores, lo que sugiere una acción antiinflamatoria o analgésica.

Citocinas <sup>(15)</sup>	El CBD inhibe la liberación de citocinas inflamatorias en células sanguíneas.
Receptores opioides $\mu$ y $\delta$ <sup>(16)</sup> .	El CBD actúa como modulador alostérico, pero la constante inhibitoria varía entre los subtipos.
GPR55 <sup>(17)</sup>	El CBD bloquea este receptor contribuyendo a la capacidad de reducir el dolor inflamatorio y neuropático.
5-HT1A <sup>(18)</sup>	El CBD es un antagonista de este receptor, pero se necesitan más estudios para valorar su relevancia terapéutica.

#### 1.4 Efecto séquito

Este fenómeno, acuñado por Raphael Mechoulam, hace referencia que los fitocompuestos funcionan juntos, o a veces oponiéndose, para producir un efecto que es distinto y potencialmente más útil que el que producirían por sí mismos<sup>(19)</sup>. Es decir: los cannabinoides, terpenos y flavonoides particulares de la planta del Cannabis tienen una acción sinérgica que es la combinación de dos o más medicamento para sumar sus efectos (aplicable a compuestos químicos también), creando beneficios únicos que son más potentes frente a un solo fitocannabinoide actuando por su cuenta. Sin embargo, los fundamentos científicos para respaldar la teoría del efecto séquito siguen siendo débiles. La razón principal es que de momento no existen investigaciones suficientes.

#### 1.5 Clasificación del dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor definió el dolor como "una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial". La función fisiológica del dolor es señalar mediante estímulo una lesión, que desaparece o no cuando el cuerpo se ha curado. Es

motivo común de consulta médica e interfiere en la calidad de vida de las personas.

Este se puede clasificar según su patogenia en dolor neuropático, si está producido por estímulo directo del sistema nervioso central o por una lesión de vías nerviosas periféricas, en dolor nociceptivo, si se produce por la excitación anormal de nociceptores somáticos o viscerales, y en dolor psicógeno, producido por el ambiente psico-social que rodea al individuo <sup>(20)</sup>.

Debido a la expectativa del uso de cannabidiol para múltiples tratamientos, entre los que se encuentra la analgesia, la duda que despierta tanto para personal sanitario como para los propios consumidores y familiares es el tema de la dosificación y uso terapéutico para el dolor.



## 2. OBJETIVOS

Realizar una revisión de literatura científica que correlacione dosis de cannabidiol y su uso terapéutico en el dolor para posibles pautas posológicas.



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1 Selección de artículos

Se realizó una revisión bibliográfica exploratoria en busca de literatura que hayan pautado cannabidiol en su estudio. La información fue extraída de las siguientes bases de datos: MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE, Scopus y Web of Science. También se hizo una búsqueda manual en Clinical Trial gov.

Se han usado los siguientes descriptores en inglés: “*pain*”, “*chronic pain*”, “*pain postoperative*” y “*cannabidiol*” y tres calificadores asociados a la intervención: “/administration and dosage”, “/pharmacokinetics”, “/therapeutic use”.

Se seleccionó la información en español y en inglés y no se aplicó ninguna restricción temporal para abarcar más estudios debido a la limitada información sobre este principio activo en el tratamiento del dolor.

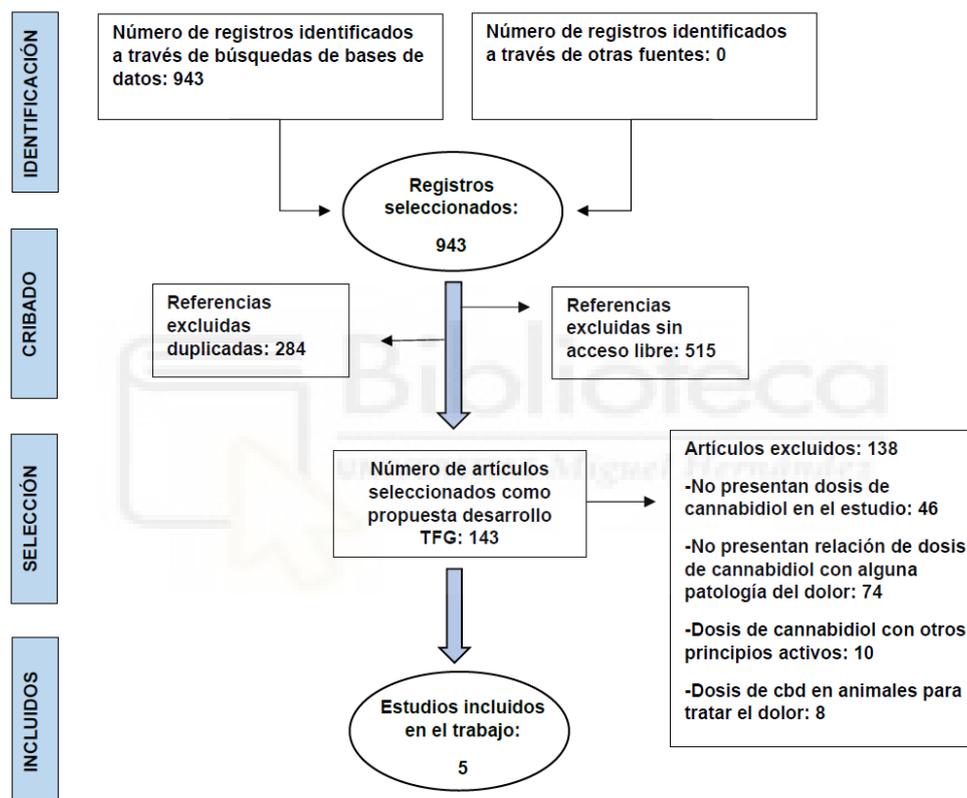
En la búsqueda bibliográfica se identificaron un total de 943 citas, estas fueron añadidas al programa ZOTERO y mediante el mismo se descartaron 284 duplicados, quedando 658 resultados. De estos se excluyeron los que no tenían acceso libre, 515 resultados (78%).

Para la selección de artículos, analizando títulos y resúmenes, se descartaron 46 resultados por no presentar dosis exacta en el estudio, 76 resultados por no presentar dosis de cannabidiol con relación a la patología del dolor, 10 resultados por administrar cannabidiol con otros principios activos y 8 resultados por ser modelo animal.

Todos los datos relevantes de cada trabajo se resumieron en una tabla, recogiendo las siguientes variables: primer autor y año de publicación, población a estudio, intervención realizada, periodo en el que se realizó la intervención y principales hallazgos (*Tabla 2*).

## 4. RESULTADOS

Los resultados analizados fueron 2 reportes de casos, 2 ensayos clínicos y un estudio observacional, en clinical trial gov no se encontraron informes potenciales para evaluar. Se valoró la dosis de CBD para tratar el dolor según la patología: dolor neuropático, nociceptivo y psicógeno. Finalmente se analizan 5 estudios. Para mayor claridad y comprensión, se presenta el flujograma en la *Figura 3*.



*Figura 3. Identificación y selección de estudios según PRISMA <sup>(21)</sup>.*

El trabajo de Yeung et al.<sup>(22)</sup> es un reporte de casos de un paciente de 87 años con dolor lumbar crónico que estuvo probando distintos medicamentos y el último mes se administró cannabidiol.

El estudio de Cuñetti et al.<sup>(23)</sup>, también fue reporte de casos, que incluyó a pacientes que sufrieron un trasplante de riñón en el último año antes del comienzo del estudio.

Gulbransen et al.<sup>(24)</sup> realizaron un estudio observacional de 400 participantes donde solo 110 completaron el seguimiento. La indicación recomendada por el médico era de 100 mg/mL al día. Se valoró sólo un dominio del sistema descriptivo EQ-5D-5. Para estimar cuantitativamente los dominios, se evaluaron en niveles de gravedad: puntuación de 1 = sin problemas, 2 = problemas leves, 3 = problemas moderados, 4 = problemas severos, 5 = problemas extremos. Solo se analizó el dominio de dolor/malestar.

El trabajo de Hunter et al.<sup>(25)</sup> está en fase 2, es aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

El estudio de Arout et al.<sup>(26)</sup> doble ciego, comparado con placebo, valoró el umbral (tiempo que tarda en percibir el dolor) y la tolerancia (tiempo que soporta el dolor). Con un periodo de descanso de 5 días para evitar el efecto alcance.

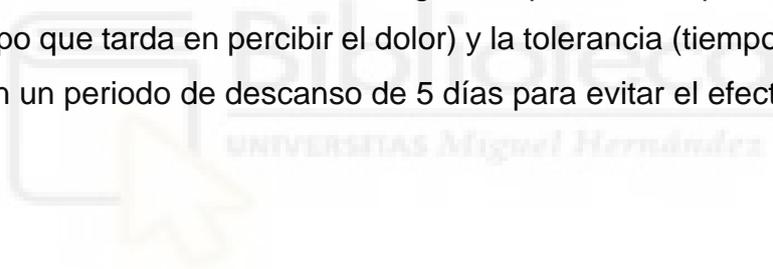


Tabla 2. Resumen artículos analizados TFG

<b>Autor, año</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>País</b>	<b>Participantes /Edad(años)</b>	<b>Tipo de dolor</b>	<b>Periodo</b>	<b>Intervención de los resultados</b>	<b>Resultados obtenidos</b>
<i>Yeung B. 2018</i> <sup>(22)</sup>	Reporte de caso	Países Bajos	1/ 87 años	Tratar el dolor lumbar crónico	1 Mes	30-60 mg/día de CBD	La paciente dejó de presentar dolores según la escala EVA de 7-10/10 a 0/10.
<i>Cuñetti L. 2018</i> <sup>(23)</sup>	Reporte de caso	Uruguay	7/ 58-75 años	Dolor crónico postrasplante	3 Semanas	100 mg/día con aumento progresivo hasta 300mg/día	2 pacientes mejoría óptima, 4 mejoría parcial, 1 sin mejoría
<i>Gulbransen G. 2020</i> <sup>(24)</sup>	Estudio observacional	Nueva Zelanda	110/ media de 51 años	Síntomas de; Dolor no oncológico (SON) Salud mental (SSM) Neurológicos (SN) Cáncer (SC)	1 Años	Dosis diaria osciló entre 40 mg/día y 300 mg/día por vía oral a través de un cuentagotas.	Diferencia entre nivel de gravedad basal y con tratamiento: SON=0.5 SSM=1 SN=0 SC=1

<i>Hunter 2018</i> <sup>(25)</sup>	Ensayo clínico en fase 2 A	Australia	320/ 41-78 años	Osteoartritis	12 Semanas	ZYN002 (gel de CBD sintético transdérmico) Dosis de 250 mg/día y 500 mg/día – Vía tópica.	La reducción media del dolor de rodilla al final del estudio fué de:  -2,64 para ZYN002 250 mg/día -2,83 para ZYN002 500 mg/día - 2,37 para placebo
<i>Arout 2021</i> <sup>(26)</sup>	Estudio observacional	Estados Unidos	17/ 21-50 años	Umbral del dolor y la tolerancia al dolor mediante la prueba de frío (CPT)	4 Semanas	Dosis de placebo, 200mg, 400mg, 800mg/día -Vía oral líquido	*Tolerancia del dolor con respecto al placebo: 800mg/día la disminuyó 400mg/día la aumentó, pero no significativamente. *Umbral del dolor con respecto al placebo: 200mg/día lo incrementó *El resto no sufrió cambio

## 5. DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo es evaluar mediante el análisis de los resultados si existe evidencia científica de una posología determinada del principio activo cannabidiol para tratar el dolor. Los resultados de la investigación fueron escasos: 2 reportes de caso, 1 estudio observacional y 2 ensayos experimentales.

Los artículos son recientes, el más antiguo es de 2018, y todos de procedencia distinta Países Bajos, Uruguay, Nueva Zelanda, Australia y Estados Unidos. El rango de edad de los pacientes fue de 21 a 87 años, aumentando la heterogeneidad y el período más largo entre los estudios fué de un año. La intervención de los estudios fue vía oral a excepción del trabajo de Hunter et al.<sup>(25)</sup>, que la vía de administración fue tópica.

Normalmente, la dosificación de un fármaco se calcula por el peso del paciente, utilizando como parámetros para calcular la dosis final que se administra, pero las recomendaciones para administrarse este principio activo es la de dosis progresiva, está cantidad variará entre distintas personas y estaría definida por el equilibrio entre mejoría de síntomas/tolerancia y los efectos secundarios por parte del paciente.

En esta revisión las dosis de cannabidiol en los diferentes estudios fueron muy dispersas, entre 30 mg y 800 mg al día. El rango es muy amplio por lo que dificulta establecer algún parámetro para prefijar alguna dosis terapéutica.

*Tabla 3.* Efecto analgésico alcanzado según la dosis.

Dosis (mg)	Efecto analgésico según valores numéricos.
$\leq 100$ <sup>(22-24)</sup>	La mayoría mostraron mejoras parciales o nulas, el resultado de Yeung B. <sup>(22)</sup> fue positivo.
100-300 <sup>(23-25)</sup>	Vía oral la mayoría fueron resultados parciales o nulas, a excepción de la dosis 250 mg vía tópica que mostró resultados positivos.

400 <sup>(26)</sup>	Por vía oral efecto parcial. Pero nada significativo con respecto al placebo.
500 <sup>(25)</sup>	Por vía tópica efecto positivo.
800 <sup>(26)</sup>	Por vía oral efecto opuesto. Disminuyó la tolerancia al dolor con respecto al placebo.

El estudio de Hunter et al.<sup>(25)</sup> analizó la dosis de 250mg y 500mg vía tópica de CBD, de todos los analizados es el que posee mayor evidencia científica, debido a su diseño de doble ciego y comparativa con placebo que nos ofreció valores con mayor concordancia, proporción dosis efecto. La dosis de 250 mg provocó un aumento de la analgesia para osteoartritis del 11% con respecto al placebo y la dosis de 500 un 16 % en valores numéricos, pero estadísticamente no fueron resultados significativos. Habría que seguir investigando con más dosis y otras patologías que se pueden tratar por vía tópica así habrá más homogeneidad entre estudios. Este ensayo clínico coincide con un estudio del autor Philpott HT et al.<sup>(27)</sup> donde utilizaron modelos experimentales, pudo concluir que la administración local de CBD vía tópica inhibe el dolor y la sensibilización periférica en la osteoartritis por el bloqueo de los procesos inflamatorios que impulsan la progresión de la enfermedad.

### 7.1 Limitaciones

Hay varias limitaciones en los estudios analizados, esto interfiere para poder estimar dosis terapéuticas de cannabidiol por lo que los resultados deberían interpretarse con cautela.

El seguimiento de los pacientes era variable en los estudios <sup>(22-24)</sup>, ya que se les mandaban una pauta de medicación, pero algunos consumían por exceso o por defecto. También en el estudio observacional de Gulbransen G et al.<sup>(24)</sup> el efecto placebo a la medicación se podría haber potenciado debido al coste de las tomas<sup>(28)</sup>.

Hay sesgo de selección debido a la escasa población en los estudios <sup>(22)</sup>  
<sup>(23)</sup> <sup>(26)</sup>, por lo tanto, los datos ofrecidos no serán del todo válidos.

## **6. CONCLUSIONES**

De los resultados analizados en este trabajo podría argumentarse que existe una posible relación positiva del CBD a mayores concentraciones, mayor efecto analgésico, vía tópica para tratar el dolor de la osteoartritis. No hay pruebas que apoyen determinadas concentraciones de CBD para establecer una posología en el manejo del dolor.

Debido a la baja evidencia científica de los resultados examinados para las concentraciones del CBD en el tratamiento de la analgesia, se deberían realizar más estudios clínicos y con mejor calidad metodológica para poder demostrar la efectividad de determinadas concentraciones de CBD como herramienta terapéutica en la analgesia



## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 27 de septiembre de 2005;65(6):812-9.
2. Capano A, Weaver R, Burkman E. Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. *Postgrad Med*. enero de 2020;132(1):56-61.
3. Wershoven N, Kennedy AG, MacLean CD. Use and Reported Helpfulness of Cannabinoids Among Primary Care Patients in Vermont. *J Prim Care Community Health*. diciembre de 2020
4. Kasper AM, Sparks SA, Hooks M, Skeer M, Webb B, Nia H, et al. High Prevalence of Cannabidiol Use Within Male Professional Rugby Union and League Players: A Quest for Pain Relief and Enhanced Recovery. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 1 de septiembre de 2020;30(5):315-22.
5. 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.
6. Breijyeh Z, Jubeh B, Bufo SA, Karaman R, Scrano L. Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. *Toxins* [Internet]. 2021;13(2).
7. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci* [Internet]. 4 de febrero de 2016
8. Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Tonegawa T, Nakane S, Yamashita A, et al. N-arachidonylethanolamine (anandamide), an endogenous cannabinoid receptor ligand, and related lipid molecules in the nervous tissues. *J Lipid Mediat Cell Signal*. septiembre de 1996;14(1-3):51-6.
9. Micale V, Drago F. Endocannabinoid system, stress and HPA axis. *Eur J Pharmacol*. septiembre de 2018;834:230-9.
10. Bobes J, Calafat A. Monografía Cannabis. Suplemento 2. Vol. 12. 2000.
11. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AV, Bazetot M, Dallas M, Whalley BJ. Blancos moleculares del cannabidiol en trastornos neurológicos. *Neuroterapéuticos*. 2015 octubre; 12 (4): 699-730.

12. Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol.* octubre de 2001;134(4):845-52.
13. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AVW, Bazelot M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics.* octubre de 2015;12(4):699-730.
14. Muller C, Morales P, Reggio PH. Cannabinoid Ligands Targeting TRP Channels. *Front Mol Neurosci.* 15 de enero de 2019;11:487.
15. Srivastava MD, Srivastava BI, Brouhard B. Delta9 tetrahydrocannabinol and cannabidiol alter cytokine production by human immune cells. *Immunopharmacology.* noviembre de 1998;40(3):179-85.
16. Vaysse PJ, Gardner EL, Zukin RS. Modulation of rat brain opioid receptors by cannabinoids. *J Pharmacol Exp Ther.* mayo de 1987;241(2):534-9.
17. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol.* diciembre de 2007;152(7):1092-101.
18. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic Properties of Cannabidiol at 5-HT1a Receptors. *Neurochem Res.* agosto de 2005;30(8):1037-43.
19. Legare CA, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology.* 2022;107(3):131-49.
20. F. Puebla Díaz. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. *Oncología (Barc).* marzo de 2005;28(3).
21. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 21 de julio de 2009;6(7):e1000100.
22. Yeung B, Patel P, Nelson A, Dayal R. Cannabidiol in the geriatric population: a novel treatment option for chronic back pain. *Pain Physician.* 2018;21(3).

23. Cuñetti L, Manzo L, Peyraube R, Arnaiz J, Curi L, Orihuela S. Chronic Pain Treatment With Cannabidiol in Kidney Transplant Patients in Uruguay. *Transplant Proc.* marzo de 2018;50(2):461-4.
24. Gulbransen G, Xu W, Arroll B. Cannabidiol prescription in clinical practice: an audit on the first 400 patients in New Zealand. *BJGP Open.* 2020;4(1):bjgpopen20X101010.
25. Hunter D, Oldfield G, Tich N, Messenheimer J, Sebree T. Synthetic transdermal cannabidiol for the treatment of knee pain due to osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* abril de 2018;26:S26.
26. Arout CA, Haney M, Herrmann ES, Bedi G, Cooper ZD. A placebo-controlled investigation of the analgesic effects, abuse liability, safety and tolerability of a range of oral cannabidiol doses in healthy humans. *Br J Clin Pharmacol [Internet].* 2021;((Arout C.A.; Haney M.) Division on Substance Use Disorders, New York Psychiatric Institute and Department of Psychiatry, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, United States).
27. Philpott HT, O'Brien M, McDougall JJ. Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. *Pain.* diciembre de 2017;158(12):2442-51.
28. Espay AJ, Norris MM, Eliassen JC, Dwivedi A, Smith MS, Banks C, et al. Placebo effect of medication cost in Parkinson disease: a randomized double-blind study. *Neurology.* 24 de febrero de 2015;84(8):794-802.





## INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 19 de mayo del 2022

Nombre del tutor/a	José Antonio Pico Monllor
Nombre del alumno/a	Adrián García Grimaldi
Tipo de actividad	1. Revisión bibliográfica (no incluye revisión de historias clínicas ni ninguna fuente con datos personales)
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Dosis terapéutica de cannabidiol en humanos para tratar el dolor
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	220502205026
Código de Investigación Responsable	<b>TFG.GFA.JAPM.AGG.220502</b>
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Dosis terapéutica de cannabidiol en humanos para tratar el dolor** ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos  
Secretario del CEII  
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán  
Presidente del CEII  
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>

