

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA**  
**CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

*Tesis para optar por el grado académico de  
Licenciatura en Medicina y Cirugía*

**BALANCE: RIESGO-BENEFICIO DEL  
TETRAHIDROCANNABINOL (THC) EN EL  
MANEJO DEL DOLOR CRÓNICO EN  
ADULTOS, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA  
2025**

**GLORIANA MONGE VARGAS**

**TUTORA: VERÓNICA CASTRO HIDALGO**

# ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE CONTENIDO.....	1
ÍNDICE DE TABLAS .....	3
INDICE DE FIGURAS.....	4
DEDICATORIA .....	5
AGRADECIMIENTO.....	6
RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
CAPÍTULO I EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	9
1.1    PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	10
1.1.1 Antecedentes del problema .....	10
1.1.3 Justificación.....	13
1.2    REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	15
1.3    OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	15
1.3.1 Objetivo general .....	15
1.3.2 Objetivos específicos.....	15
1.3    ALCANCES Y LIMITACIONES.....	16
1.4.1 Alcances de la investigación .....	16
1.4.2    Limitaciones de la investigación .....	16
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO .....	18
2.1    DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO .....	19
2.2    MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DEL DOLOR CRÓNICO .....	21
2.3    PREVALENCIA E IMPACTO DEL DOLOR CRÓNICO .....	22
2.4    TRATAMIENTOS CONVENCIONALES DEL DOLOR CRÓNICO .....	23
2.5    SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y CANNABINOIDES EXÓGENOS EN LA MODULACIÓN DEL DOLOR .....	25
2.6    MECANISMO DE ACCIÓN DEL THC EN LA MODULACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO..	27
2.7    USO TERAPÉUTICO DEL THC EN EL DOLOR CRÓNICO .....	29
2.8    FORMAS FARMACÉUTICAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DEL THC.....	33
2.9    RIESGOS Y EFECTOS ADVERSOS DEL THC .....	35
2.10    PANORAMA LEGAL Y ÉTICO DEL USO DE THC .....	39
CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO .....	42

3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN.....	43
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	43
3.3 UNIDADES DE ANALISIS U OBJETOS DE ESTUDIO.....	44
3.3.1 Población.....	45
3.3.2 Muestra.....	45
3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión .....	46
3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN .....	47
3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	49
3.6 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	50
3.6.1 Estrategia de búsqueda .....	50
3.6.2 Depuración y selección de estudios.....	51
3.7 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS .....	54
3.8 ANALISIS DE LOS DATOS .....	54
CAPÍTULO IV PRESENTACIÓN DE RESULTADO.....	60
4.1 GENERALIDADES.....	61
4.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	62
4.3 CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	65
CAPÍTULO V DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	71
5.1 USO CLÍNICO EN DOLOR CRÓNICO (VÍA, DOSIS, FORMULACIÓN, DURACIÓN Y COMPARADORES).....	72
5.2 EFICACIA TERAPÉUTICA Y POSIBLES EFECTOS ADVERSOS.....	75
5.3 BALANCE RIESGO–BENEFICIO DEL USO DE THC EN ADULTOS CON DOLOR CRÓNICO.....	78
CAPÍTULO VI CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	80
6.1 CONCLUSIONES .....	80
6.2 RECOMENDACIONES .....	82
BIBLIOGRAFÍA.....	84
GLOSARIO Y ABREVIATURAS.....	96
ANEXOS.....	99
ANEXO N1 .....	99
ANEXO N2.....	100
ANEXO N3.....	101
ANEXO N4.....	102
ANEXO N5.....	103

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N.1. Clasificación del dolor crónico en la CIE-11. ....	20
Tabla N.2. Principales indicaciones del THC solo o en combinación estandarizada, en dolor crónico, y nivel de evidencia clínica .....	32
Tabla N.3. Vías de administración del THC: características generales .....	35
Tabla N.4. Criterios de Inclusión y exclusión .....	46
Tabla N.5. Representación de la pregunta PICO.....	50
Tabla N.6. Algoritmos de búsqueda con AND .....	51
Tabla N.7. Algoritmos de búsqueda con OR.....	51
Tabla N.8 Criterios tomados en cuenta en el programa “Fichas de Lectura Crítica” .....	56
Tabla N.9 Calidad metodológica de los estudios incluidos según Fichas de Lectura Crítica .....	57
Tabla N.10. Características generales de los estudios incluidos .....	62
Tabla N.11. Características de intervención y exposición de los estudios incluidos .....	65
Tabla N.12. Resultados de eficacia y seguridad.....	67

## INDICE DE FIGURAS

Figura N.1. Flujograma PRISMA según recopilación de datos .....	53
---	----

## DEDICATORIA

A mi familia, por su amor, paciencia y apoyo incondicional, que se convirtieron en la base y fortaleza en cada paso de este camino académico. Sin su comprensión, amor y aliento, este logro no hubiera sido posible.

A mi mamá, mi compañía más incondicional. Gracias por creer en mí incluso cuando yo dudaba, por sostenerme con tus palabras, por tu fe terca en mis capacidades y por estar a mi lado de principio a fin.

A mi abuela, por sus oraciones constantes y por ser siempre un refugio de fé y esperanza. Su cariño silencioso y su fortaleza espiritual me acompañaron en cada etapa de este proceso.

A mis amigos, compañeros y colegas, quienes, con su compañía, palabras de ánimo y complicidad, hicieron más llevadero el trayecto. En los momentos de cansancio y dificultad, fueron luz y motivación, recordándome que no estaba sola en este proceso.

A mis profesores, quienes con su dedicación y ejemplo dejaron huellas imborrables en mi formación, enseñándome a amar aún más la medicina y recordándome que esta carrera debe ejercerse siempre con compromiso, vocación y amor por quienes más lo necesitan.

Dedico también este trabajo a todas las personas que conviven día a día con dolor crónico. Su fortaleza y resiliencia inspiran la búsqueda constante de alternativas terapéuticas que les permitan vivir con mayor bienestar y esperanza. Son ustedes quienes dan verdadero sentido a este esfuerzo.

## AGRADECIMIENTO

A mi familia, por acompañarme en cada etapa de este camino y recordarme, con su presencia y su cariño, que ningún reto es demasiado grande cuando se camina juntos. A mi mamá, mi apoyo más fiel, gracias por estar a mi lado durante todo el proceso, por las palabras oportunas, los gestos que calman, la paciencia inagotable y esa forma silenciosa pero poderosa de sostenerme cuando el ánimo flaqueaba. Este trabajo también es fruto de tu amor y de tu constancia.

A mis amigos, que se convirtieron en equipo y en red de apoyo, gracias por estar siempre pendientes, por celebrar cada avance y no soltarme en los momentos difíciles, por los mensajes que devolvían el rumbo, por las risas que aflojaron la tensión y por hacerme sentir acompañada. Su ánimo y su presencia fueron un impulso decisivo para llegar hasta aquí.

A mi tutora, la Dra. Castro, por su paciencia bondadosa y su exigencia serena; gracias por enseñarme a cuidar el detalle sin perder de vista el sentido. Su acompañamiento constante, sus aclaraciones oportunas y sus correcciones cuidadosas dieron orden a las ideas y dirección a este manuscrito. Su guía fue clave para alcanzar claridad y rigor.

Al Dr. Masís, por sembrar la semilla de este tema y por su visión temprana sobre la importancia que puede tener para nuestro país. Esa observación encendió la curiosidad que hoy se convierte en estas páginas. Gracias por ese impulso discreto y oportuno.

A Dios, por el don de la vida, por la salud y la fortaleza para sostener cada día; por la calma en los momentos de duda y por poner en mi camino a las personas que hicieron posible este logro.

Gracias a todas y todos, este logro también les pertenece.

## RESUMEN

**Introducción:** El dolor crónico es un problema de salud de alta prevalencia que afecta la calidad de vida de los pacientes y representa un reto en el manejo clínico. El tetrahidrocannabinol (THC) ha sido propuesto como una alternativa terapéutica en el tratamiento del dolor crónico, aunque persisten controversias respecto a su eficacia y seguridad. **Objetivo de estudio:** Analizar el balance riesgo-beneficio del uso terapéutico del THC en adultos con dolor crónico.

**Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada entre 2020 y 2025; inglés y español, consultando bases de datos como PubMed, ScienceDirect, SciELO y Google Académico. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, siguiendo los lineamientos PRISMA y evaluando el nivel de evidencia mediante la clasificación GRADE.

**Resultados.** 11 estudios (4 ECA, 4 observacionales, 3 RS). En ECA, cápsulas de THC/CBD/combinaciones no superaron a placebo (6–8 sem); transdérmico (THC:CBD:CBN) redujo dolor a 12 sem; inhalación mostró analgesia rápida (minutos). Observacionales: mejoras pre–pos, 1:1 oromucosal con mejor tolerabilidad vs opioides y reducción de dosis de opioides; EA típicos leves–moderados (mareo, somnolencia, náusea); EAG infrecuentes. **Discusión.** Beneficio pequeño y dependiente de vía/formulación/exposición; la heterogeneidad y seguimientos breves limitan la certeza, aunque los datos de práctica real aportan validez externa.

**Conclusiones.** Balance condicionalmente favorable en pacientes seleccionados (especialmente neuropático) con formulaciones estandarizadas y titulación lenta (p. ej., oromucosal 1:1, transdérmico). Cápsulas no recomendables a corto plazo; inhalación útil para rescate. Se requieren ECA más largos con dosis/ratios estandarizados. **Palabras clave:** tetrahidrocannabinol; cannabis medicinal; dolor crónico; dolor neuropático; eficacia; seguridad; nabiximols, dronabinol.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic pain is a highly prevalent health problem that impairs patients' quality of life and poses a challenge for clinical management. Tetrahydrocannabinol (THC) has been proposed as a therapeutic alternative for chronic pain, although controversies persist regarding its efficacy and safety. **Objective:** To analyze the risk–benefit balance of therapeutic THC in adults with chronic pain. **Methods:** A systematic review of the literature published between 2020 and 2025, in English and Spanish, was conducted using PubMed, ScienceDirect, SciELO, and Google Scholar. Predefined inclusion and exclusion criteria were applied, following PRISMA guidelines and assessing certainty of evidence using GRADE. **Results:** Eleven studies were included (4 randomized controlled trials [RCTs], 4 observational studies, 3 systematic reviews). In RCTs, capsules of THC/CBD/composition products did not outperform placebo over 6–8 weeks; a transdermal formulation (THC:CBD:CBN) reduced pain at 12 weeks; inhalation produced rapid analgesia (minutes). Observational studies showed pre–post improvements; a 1:1 oromucosal spray demonstrated better tolerability than opioids and enabled opioid dose reduction. Typical adverse events (AEs) were mild–moderate (dizziness, somnolence, nausea); serious AEs were infrequent. **Discussion:** Benefits appear small and depend on route, formulation, and exposure; heterogeneity and short follow-up limit certainty, although real-world data add external validity. **Conclusions:** A conditionally favorable balance is suggested in selected patients (particularly neuropathic pain) using standardized formulations with slow titration (e.g., 1:1 oromucosal spray, transdermal). Capsules are not advisable in the short term; inhalation may be useful for rescue. Longer RCTs with standardized doses/ratios are required. **Keywords:** tetrahydrocannabinol; medical cannabis; chronic pain; neuropathic pain; efficacy; safety; nabiximols; dronabinol.

**CAPÍTULO I**  
**EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

## **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

### **1.1.1 Antecedentes del problema**

En los últimos cinco años ha aumentado el interés internacional por el uso terapéutico del THC en el manejo del dolor crónico refractario. La evidencia disponible indica que las formulaciones con THC y CBD generan una reducción leve a moderada del dolor, especialmente en casos neuropáticos, musculoesqueléticos, oncológicos y en esclerosis múltiple (Chou et al., 2024; Safi et al., 2024). Mücke et al. (2018) también observaron resultados favorables en neuropatía diabética y espasticidad asociada a esclerosis múltiple.

Además de reducir la intensidad del dolor, algunos estudios reportan mejoras relevantes en la calidad de vida de los pacientes, particularmente en dimensiones físicas y mentales, con eventos adversos generalmente leves (Arkell et al., 2023). No obstante, persiste la necesidad de estandarizar las dosis y de evaluar su seguridad a largo plazo, debido a la aparición de efectos secundarios como mareos, somnolencia y tolerancia farmacológica (Johnson et al., 2025; Hoch et al., 2025).

En comparación con tratamientos convencionales, el cannabis medicinal se perfila como una alternativa clínicamente viable, especialmente en pacientes que no responden a otras terapias. Jeddi et al. (2024), por ejemplo, concluyeron que su rendimiento terapéutico puede equipararse al de los opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico, con una menor tasa de abandono por efectos adversos. Esta evidencia ha sido reforzada por metaanálisis recientes que respaldan su inclusión como opción terapéutica en contextos donde se requieren alternativas mejor toleradas.

Aunque la evidencia sobre los efectos adversos a largo plazo del cannabis medicinal aún es limitada, varios estudios indican que su uso prolongado puede estar asociado con riesgos moderados a graves, incluyendo trastornos psiquiátricos, dependencia y alteraciones cognitivas, lo que subraya la necesidad de un monitoreo clínico cuidadoso durante el tratamiento (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2017).

Además del THC de origen vegetal, en algunos países se emplean análogos sintéticos agonistas del receptor CB1, como dronabinol y nabilona, los cuales replican de forma estandarizada los efectos clínicos del THC y se utilizan como alternativas terapéuticas en pacientes con dolor crónico refractario. Aunque no son químicamente idénticos al fitocannabinoide, comparten mecanismos farmacodinámicos relevantes y se consideran opciones dentro del abordaje basado en cannabinoides.

En Costa Rica, la Ley N.º 10113, aprobada en marzo de 2022, legalizó el uso medicinal del cannabis y creó el marco jurídico para su producción, comercialización y consumo con fines terapéuticos. Esta normativa permitió establecer las condiciones legales para el acceso a productos derivados de cannabis por parte de pacientes, siempre bajo supervisión médica (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2025).

Posteriormente, el 22 de junio de 2025 entró en vigencia el Reglamento Técnico RTCR 515:2024, emitido por el Ministerio de Salud, el cual habilita el registro sanitario y la dispensación de productos que contienen tetrahidrocannabinol (THC), tales como cápsulas, cremas, extractos y soluciones orales. Estos productos solo pueden prescribirse mediante receta médica digital y ser dispensados en farmacias autorizadas (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2025).

Esta legislación responde a la creciente demanda por alternativas terapéuticas en pacientes con dolor crónico resistente a tratamientos convencionales, y se alinea con marcos regulatorios implementados en países como Canadá, Alemania y el Reino Unido, consolidando así una estrategia orientada a ampliar el acceso a tratamientos basados en cannabinoides (Government of Canada, 2023).

Sin embargo, a nivel nacional persiste un déficit de evidencia científica publicada sobre la eficacia clínica del THC en pacientes costarricenses. No se han desarrollado aún estudios observacionales, ensayos clínicos o registros sistematizados de pacientes en tratamiento con cannabinoides. Esta ausencia de evidencia genera incertidumbre sobre su implementación efectiva en el sistema de salud, y limita la toma de decisiones clínicas basadas en datos locales.

Ante este panorama, resulta necesaria una revisión sistemática que reúna y analice rigurosamente la literatura científica disponible, con el fin de orientar el uso terapéutico del THC en el manejo del dolor crónico refractario, especialmente en aquellos pacientes que no han respondido a tratamientos convencionales. Este tipo de síntesis permitirá identificar brechas de conocimiento relevantes tanto en el uso de THC de origen vegetal como en las formulaciones farmacéuticas que incluyen análogos sintéticos del THC utilizados como alternativas terapéuticas, y favorecerá una toma de decisiones clínicas basada en evidencia actualizada.

### **1.1.2 Delimitación del problema**

La presente investigación se enfoca en personas mayores de 18 años diagnosticadas con dolor crónico, sin distinción de género, etnia o condición socioeconómica, que hayan recibido tratamiento con THC de origen vegetal, extractos estandarizados con contenido conocido de THC o análogos sintéticos de uso clínico utilizados con fines terapéuticos. Se excluye a la

población pediátrica y a pacientes que utilizan cannabinoides para otras condiciones clínicas, como epilepsia o trastornos de ansiedad.

La muestra está constituida por estudios científicos publicados entre los años 2020 y 2025, seleccionados según criterios de pertinencia metodológica y relevancia clínica. Desde el punto de vista geográfico, se incluyen investigaciones realizadas a nivel internacional, priorizando contextos con regulación sanitaria formal, como Estados Unidos, Canadá, países de la Unión Europea y América Latina, incluyendo Costa Rica.

### **1.1.3 Justificación**

El dolor crónico es una condición altamente prevalente que afecta de manera significativa la calidad de vida y genera repercusiones físicas, emocionales, sociales y económicas. Constituye un problema de salud pública relevante y una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial. En este contexto, la necesidad de contar con alternativas terapéuticas eficaces y seguras se vuelve urgente, especialmente en pacientes que no responden a tratamientos convencionales o presentan efectos adversos derivados de su uso prolongado.

El tetrahidrocannabinol (THC), principal compuesto psicoactivo del Cannabis sativa, ha sido estudiado por su potencial efecto analgésico. En años recientes, varios países han legalizado su uso médico bajo regulación estricta, permitiendo evaluar su eficacia y seguridad en el tratamiento del dolor crónico. En estos contextos regulados, su implementación se ha asociado a una disminución en las tasas de mortalidad por sobredosis de opioides, lo que sugiere un posible efecto modulador al ofrecer alternativas terapéuticas menos riesgosas.

A pesar de los avances logrados, el uso terapéutico del THC continúa generando debate por los posibles riesgos asociados, incluyendo efectos psicotrópicos, dependencia, alteraciones

cognitivas e interacciones con otros medicamentos. Estas preocupaciones han llevado a la necesidad de analizar cuidadosamente su seguridad en contextos clínicos reales.

Realizar una revisión sistemática sobre el balance riesgo-beneficio del THC en adultos con dolor crónico es pertinente tanto desde el punto de vista científico como social. Este tipo de estudio permite generar evidencia rigurosa y actualizada que respalde el desarrollo de guías clínicas basadas en evidencia y una práctica médica más informada.

Tal análisis también contribuye al diseño de políticas públicas responsables, especialmente en países donde el uso terapéutico de cannabinoides ha sido recientemente regulado. En el caso de Costa Rica, que tras la aprobación de la Ley 10113 y del Reglamento Técnico RTCR 515:2024 ha abierto la posibilidad de prescripción médica de productos con THC, lo cual requiere una base científica sólida para su adecuada implementación.

Además, esta tesis puede aportar al conocimiento sobre el papel del sistema endocannabinoide en el control del dolor y orientar futuras investigaciones sobre formulaciones de cannabinoides más seguras, efectivas y específicas para diferentes tipos de dolor crónico. La relevancia del tema, el contexto normativo emergente y la necesidad de información confiable y contextualizada justifican plenamente el desarrollo de este estudio.

Aunque el objetivo central de esta investigación se enfoca en el balance riesgo–beneficio del tetrahidrocannabinol (THC), se incluyen estudios y formulaciones combinadas en las que el THC constituye un componente activo clínicamente relevante. Esto se debe a que, en la práctica clínica, el THC se prescribe con frecuencia en combinación con otros fitocannabinoides, principalmente cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN), con el propósito de modular efectos adversos y potenciar la actividad analgésica.

Asimismo, en ciertos contextos regulados se utilizan análogos sintéticos de uso clínico con actividad farmacodinámica comparable al THC, empleándose como alternativas terapéuticas cuando las formulaciones purificadas no están disponibles o presentan limitaciones regulatorias. Por tanto, la inclusión de estas formulaciones mixtas y análogos sintéticos permite representar con mayor fidelidad el contexto terapéutico real y favorece una evaluación más completa de su seguridad y eficacia.

## **1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el balance riesgo-beneficio del uso de tetrahidrocannabinol (THC) en el manejo del dolor crónico en adultos?

## **1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.3.1 Objetivo general**

Evaluar el balance riesgo beneficio del uso del THC en el manejo del dolor crónico en adultos.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

1. Describir el uso clínico del THC y sus análogos sintéticos, incluyendo formulaciones aisladas y combinadas estandarizadas, considerando vía, formulación/ratio, dosis/titulación, duración y comparadores.
2. Evaluar la evidencia científica sobre la eficacia terapéutica y los posibles efectos adversos del THC en el manejo del dolor crónico en adultos.
3. Valorar el balance riesgo-beneficio del uso del THC en adultos con dolor crónico.

## **1.3 ALCANCES Y LIMITACIONES**

### **1.4.1 Alcances de la investigación**

1. Se analiza la relación entre el uso terapéutico del tetrahidrocannabinol (THC) y el manejo del dolor crónico en adultos, incluyendo tanto sus efectos analgésicos como el impacto en la calidad de vida física, emocional y funcional.
2. Se identifican y comparan diversas estrategias clínicas documentadas en la literatura, incluyendo formulaciones aisladas, combinaciones estandarizadas con otros fitocannabinoides y alternativas farmacéuticas autorizadas, considerando aspectos como vía de administración, dosis, titulación y experiencias regulatorias internacionales.
3. Se describen los principales beneficios y riesgos asociados al THC y a las formulaciones relacionadas utilizadas en la práctica clínica, lo que contribuye a la toma de decisiones médicas fundamentadas y al debate académico sobre su incorporación en el manejo del dolor crónico refractario.

### **1.4.2 Limitaciones de la investigación**

1. La disponibilidad de información se ve restringida por el acceso limitado a ciertas bases de datos y por la inclusión exclusiva de estudios en inglés y español, lo que podría excluir evidencia relevante en otros idiomas.
2. Las diferencias metodológicas entre los estudios y las particularidades de cada contexto regulatorio limitan la comparación entre resultados y reducen la posibilidad de generalizar los hallazgos, además de que la variabilidad en las formulaciones utilizadas (THC aislado, combinaciones estandarizadas o alternativas farmacéuticas clínicas) dificulta la atribución específica de efectos al THC como compuesto individual.

3. La posible influencia de intereses comerciales (patrocinio/financiación) y la controversia que rodea el uso médico del THC pueden afectar la objetividad de los resultados (sesgo de patrocinio), favorecer el sesgo de publicación/reporte selectivo y condicionar la disponibilidad e interpretación de la evidencia.

**CAPÍTULO II**  
**MARCO TEÓRICO**

## 2.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, 2017) define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada o no a una lesión tisular real. Este fenómeno es subjetivo y complejo, ya que involucra componentes físicos, emocionales y cognitivos. Puede presentarse incluso en ausencia de daño estructural evidente, lo que refleja la interacción entre procesos fisiológicos y psicológicos en su percepción.

El dolor se clasifica en agudo y crónico según su duración y mecanismos subyacentes. El dolor agudo tiene un carácter protector, aparece de manera súbita y desaparece cuando se resuelve la causa subyacente. Por el contrario, el dolor crónico persiste más de tres meses, pierde su función de alarma y se asocia con alteraciones en la funcionalidad, el estado de ánimo y la calidad de vida, pudiendo generar ansiedad, depresión y aislamiento social (Treede et al., 2015).

Según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11), el dolor crónico se divide en dos grandes categorías: primario y secundario. El primario no se explica por otra condición médica y se observa en patologías como la fibromialgia, el dolor lumbar inespecífico o el síndrome de intestino irritable (OMS, 2019). El secundario es consecuencia de una enfermedad subyacente y se clasifica en dolor relacionado con cáncer, dolor posquirúrgico o postraumático, dolor neuropático, cefaleas secundarias, dolor visceral y dolor musculoesquelético.

Para una mejor comprensión, la siguiente tabla presenta la clasificación del dolor crónico de acuerdo con la CIE-11, organizada en sus categorías principales. Esta sistematización permite una visión clara de los tipos de dolor reconocidos internacionalmente y facilita su aplicación en el contexto clínico e investigativo.

**Tabla N.1. Clasificación del dolor crónico en la CIE-11.**

<b>Primario</b>	1. Dolor primario crónico
<b>Secundario</b>	2. Dolor crónico relacionado con el cáncer
	3. Dolor crónico posquirúrgico o postraumático
	4. Dolor neuropático crónico
	5. Cefalea secundaria crónica o dolor orofacial
	6. Dolor visceral secundario crónico
	7. Dolor musculoesquelético secundario crónico

*Fuente extraída de (Narvaez Tamayo et al., 2024)*

Entre las patologías más frecuentes que cursan con dolor crónico se encuentran la lumbalgia crónica, la artritis osteoarticular, la neuropatía diabética, las cefaleas crónicas, el dolor postherpético, el síndrome de dolor regional complejo, la esclerosis múltiple y el dolor oncológico (Treede et al., 2015). Estas condiciones suelen requerir abordajes multimodales que combinen tratamiento farmacológico, intervenciones físicas y estrategias psicológicas, con el objetivo de mejorar de forma sostenida la funcionalidad, la autonomía y la calidad de vida del paciente.

Comprender la clasificación del dolor crónico es fundamental para elegir intervenciones terapéuticas adecuadas. Permite diferenciar los casos que responden a tratamientos convencionales de aquellos que requieren opciones innovadoras como el tetrahidrocannabinol (THC), especialmente en cuadros refractarios. De esta manera, se optimiza la toma de decisiones clínicas, se favorece un enfoque individualizado y se incrementa la probabilidad de obtener resultados positivos en el manejo del dolor.

## 2.2 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DEL DOLOR CRÓNICO

El dolor constituye una señal de alarma producida por la activación de nociceptores localizados en piel, músculos, articulaciones y órganos internos. Estos receptores detectan estímulos potencialmente dañinos y transmiten la información al sistema nervioso central para generar una respuesta protectora. Cuando la estimulación dolorosa persiste más de tres meses, el sistema pierde su función defensiva y se producen cambios neurobiológicos que perpetúan la sensación dolorosa (Hoegh, 2022).

Uno de los procesos más relevantes es la sensibilización periférica, caracterizada por el aumento de la sensibilidad de los nociceptores debido a mediadores inflamatorios. Esto disminuye el umbral de activación y amplifica las señales dolorosas, favoreciendo la cronificación del dolor, especialmente en patologías inflamatorias como la artritis (Hoegh, 2022).

De forma paralela, se presenta la sensibilización central, que consiste en una hiperexcitabilidad de las neuronas de la médula espinal y estructuras cerebrales relacionadas con la nocicepción. Este fenómeno implica una mayor liberación de neurotransmisores excitatorios, reducción de la inhibición descendente y activación de células gliales, lo que prolonga e intensifica la experiencia dolorosa incluso en ausencia de estímulos nocivos directos (Ji et al., 2018).

La neuroinflamación es otro componente clave, originada por la activación de microglía y astrocitos, que liberan mediadores proinflamatorios y contribuyen al mantenimiento de la sensibilización central. Esta respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central puede perpetuar el dolor sin que exista un daño tisular activo (Ji et al., 2018).

En la cronificación del dolor también influyen factores epigenéticos y moleculares, que modifican la expresión génica y alteran canales iónicos, favoreciendo la hiperexcitabilidad neuronal. Estas modificaciones pueden estar condicionadas por experiencias previas de dolor, factores ambientales y hábitos de vida (Zhang et al., 2025).

Finalmente, los factores psicosociales como la ansiedad, la depresión, el estrés crónico y el bajo apoyo social intensifican la percepción del dolor y reducen la eficacia de los mecanismos endógenos de control. Esto refuerza la necesidad de un abordaje integral bajo un modelo biopsicosocial (Wiech & Tracey, 2009). Estos mecanismos rara vez actúan de forma aislada y su combinación varía según la patología, en fibromialgia predomina la sensibilización central; en artritis, la periférica; y en neuropatía diabética o esclerosis múltiple, la neuroinflamación (Ji et al., 2018).

### **2.3 PREVALENCIA E IMPACTO DEL DOLOR CRÓNICO**

El dolor crónico afecta a alrededor de 1.5 mil millones de personas en el mundo, con una prevalencia global estimada del 25 % y del 20 % en países desarrollados. En América Latina, las cifras son similares; en Costa Rica, un estudio realizado entre 2020 y 2021 reportó una prevalencia del 28.8 % en adultos, lo que evidencia su importancia en la agenda sanitaria nacional (Acuña-Aguilar et al., 2022).

Esta condición se considera un problema prioritario de salud pública por su alta frecuencia, su relación con discapacidad y el elevado costo que representa en tratamientos, ausentismo laboral y pérdida de productividad. Su impacto económico y social demanda estrategias integrales de

prevención, diagnóstico y manejo que reduzcan la carga de enfermedad y mejoren la calidad de vida de los pacientes.

Desde una perspectiva biopsicosocial, el dolor crónico impacta la movilidad, el sueño y la capacidad para realizar actividades cotidianas, además de asociarse con síntomas de ansiedad, depresión, fatiga y pérdida de motivación (Breivik et al., 2006). También puede afectar las relaciones sociales y familiares, favoreciendo el aislamiento y disminuyendo la autoestima. En el entorno laboral, es causa común de ausentismo, bajo rendimiento y jubilación anticipada, con repercusiones económicas tanto a nivel individual como en los sistemas de salud (Rice et al., 2016).

Su abordaje efectivo exige un enfoque clínico interdisciplinario que incluya medidas farmacológicas, terapias físicas y estrategias psicológicas, orientadas a interrumpir el ciclo dolor-sufrimiento y a mejorar la calidad de vida de quienes lo padecen. Este modelo de atención resulta especialmente relevante en casos refractarios, donde las terapias convencionales no logran un control adecuado del dolor y se requieren alternativas como el uso de cannabinoides con THC.

## **2.4 TRATAMIENTOS CONVENCIONALES DEL DOLOR CRÓNICO**

El manejo del dolor crónico es complejo y requiere, en la mayoría de los casos, un enfoque multimodal que combine intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Las guías clínicas internacionales recomiendan iniciar con estrategias de menor riesgo y escalar progresivamente, evaluando de forma continua la eficacia y seguridad (Hierro Fuster, 2024).

En el ámbito farmacológico, los analgésicos no opioides como el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son de primera línea para cuadros de dolor leve a moderado. Aunque efectivos en la reducción del dolor y la inflamación, su uso prolongado se asocia con hepatotoxicidad, úlceras gástricas, daño renal y eventos cardiovasculares, por lo que se recomienda vigilancia estrecha (Hierro Fuster, 2024).

Los opioides se reservan para dolor moderado a severo que no responde a otras terapias. Si bien pueden mejorar la calidad de vida en casos seleccionados, su uso implica riesgos significativos de tolerancia, dependencia y sobredosis, lo que justifica su indicación en dosis bajas, por periodos limitados y bajo supervisión médica estricta (Urbón Puigbarraca, 2019; Nicholson, 2003).

Otros fármacos como los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) son eficaces en el dolor neuropático. Sin embargo, pueden provocar somnolencia, hipotensión o alteraciones cardíacas. Los anticonvulsivos, como gabapentina y pregabalina, también son útiles en neuropatía y fibromialgia, pero conllevan riesgo de sedación, mareos, edema periférico y potencial de abuso (Catalisano et al., 2024; Hierro Fuster, 2024).

En cuanto a intervenciones no farmacológicas, destacan el ejercicio terapéutico supervisado, la terapia cognitivo-conductual, el mindfulness, la educación en neurociencia del dolor, la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) y la acupuntura. Estas estrategias mejoran la funcionalidad y el bienestar emocional, y son más efectivas cuando se integran dentro de un plan de tratamiento combinado (Hierro Fuster, 2024).

Entre las terapias emergentes, los cannabinoides, en particular el tetrahidrocannabinol (THC), han despertado interés para el manejo del dolor neuropático, oncológico y musculoesquelético refractario. Su mecanismo de acción se basa en la modulación del sistema endocannabinoide, generando efectos analgésicos y antiinflamatorios, así como una influencia directa sobre procesos de plasticidad neuronal (Vučković et al., 2018).

Las formulaciones que combinan THC con cannabidiol (CBD) pueden potenciar estos beneficios gracias a mecanismos complementarios, reduciendo en algunos casos los efectos psicoactivos y mejorando la tolerabilidad. Sin embargo, su uso requiere individualización, monitoreo cercano y control médico estricto, debido al riesgo de efectos adversos y a la alta variabilidad de la respuesta clínica entre pacientes (Alonso Cortez Reséndiz et al., 2025).

## **2.5 SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y CANNABINOIDES EXÓGENOS EN LA MODULACIÓN DEL DOLOR**

El sistema endocannabinoide (SEC) es una red de señalización lipídica implicada en la regulación del dolor, la inflamación, el apetito, el sueño y el estado de ánimo. Está compuesto por receptores cannabinoides (CB1 y CB2), ligandos endógenos y enzimas que controlan su síntesis y degradación (Huang et al., 2016).

El receptor CB1 se localiza principalmente en el sistema nervioso central, con alta densidad en la corteza prefrontal, hipocampo, cerebelo, ganglios basales y amígdala, así como en la médula espinal. Su activación modula la liberación de neurotransmisores excitatorios, regula la sensibilización central y favorece tanto la analgesia como el control emocional del dolor (Soria Lara et al., 2019).

El receptor CB2 se encuentra mayoritariamente en células inmunes (linfocitos, macrófagos, microglía) y en tejidos periféricos como el bazo, el tracto gastrointestinal, la piel y el sistema óseo. En el sistema nervioso central, su presencia es menor, pero aumenta en condiciones inflamatorias o de lesión. Su activación ejerce efectos antiinflamatorios y neuroprotectores, reduciendo la liberación de citoquinas proinflamatorias y modulando la respuesta inmune, lo que lo hace especialmente relevante en el tratamiento del dolor crónico y neuropático (Zou & Kumar, 2018; Zoppi et al., 2014).

Los endocannabinoides más relevantes son la anandamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG), lípidos derivados de ácidos grasos que se sintetizan “a demanda” en la membrana celular ante estímulos fisiológicos o patológicos. A diferencia de los neurotransmisores clásicos, no se almacenan en vesículas, sino que se producen y liberan de forma inmediata. Actúan sobre los receptores CB1 y CB2, modulando la liberación de neurotransmisores y reduciendo la excitabilidad neuronal, la inflamación y el dolor (Zou & Kumar, 2018).

La señalización endocannabinoide se regula por las enzimas FAAH y MAGL responsables de degradar la AEA y el 2-AG respectivamente. La inhibición de estas enzimas se plantea como una estrategia para prolongar la acción de los endocannabinoides y potenciar su efecto analgésico (Zou & Kumar, 2018). Los cannabinoides exógenos entendidos como aquellos que se obtienen fuera del cuerpo ya sea de origen vegetal o sintético pueden interactuar con este sistema y se clasifican en fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos.

Entre los fitocannabinoides, el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC) es el principal compuesto psicoactivo y ha demostrado propiedades analgésicas e inmunomoduladoras. El cannabidiol (CBD), sin psicoactividad, presenta efectos antiinflamatorios y neuromoduladores, lo que lo

convierte en un coadyuvante útil en dolor persistente (Gómez-García & García-Perdomo, 2022; Millán-Guerrero & Isais-Millán, 2023). Otros compuestos como CBG, CBN y THCV muestran potencial terapéutico, aunque menos estudiado.

Los cannabinoides sintéticos aprobados incluyen dronabinol y nabilona, empleados principalmente para indicaciones como náuseas inducidas por quimioterapia o espasticidad en esclerosis múltiple (Legare et al., 2022). Estas moléculas actúan como agonistas de receptores cannabinoides y replican parcialmente los efectos terapéuticos del THC, ofreciendo alternativas farmacéuticas controladas.

En contraste, compuestos no autorizados como HU-210, CP 55,940 y JWH-018 presentan una potencia mucho mayor y un riesgo elevado de efectos adversos graves, lo que limita su uso en la práctica clínica (Schurman et al., 2019).

En conjunto, la modulación del SEC mediante fitocannabinoides estandarizados y moléculas sintéticas con actividad cannabinoide representa un enfoque prometedor para el manejo del dolor crónico refractario, siempre bajo supervisión médica y con una evaluación individualizada del balance riesgo-beneficio.

## **2.6 MECANISMO DE ACCIÓN DEL THC EN LA MODULACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO**

El  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) es el principal fitocannabinoide con actividad psicoactiva presente en la planta *Cannabis sativa*. Su efecto analgésico se fundamenta en su capacidad para unirse como agonista parcial a los receptores cannabinoides CB1 y CB2, con mayor afinidad por los CB1 (Fine & Rosenfeld, 2013). Este perfil de unión explica sus acciones tanto en el

sistema nervioso central como en tejidos periféricos, modulando la percepción, transmisión y respuesta inflamatoria asociadas al dolor crónico.

La activación de CB1, presentes en regiones como la médula espinal, corteza cerebral, ganglios basales y sistema límbico, inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios (glutamato, sustancia P) y regula la liberación de neurotransmisores inhibitorios, modulando la sensibilidad neuronal. Asimismo, regula canales de calcio y potasio dependientes de voltaje, disminuyendo la excitabilidad neuronal y, con ello, la transmisión nociceptiva (Zou & Kumar, 2018). Este efecto impacta tanto la intensidad del dolor como su integración emocional y cognitiva.

En el ámbito periférico, la activación de CB2, localizados en células inmunitarias y microglía, reduce la liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) y modula la actividad de macrófagos y células gliales. Esto atenúa la sensibilización periférica y la neuroinflamación, procesos clave en el mantenimiento del dolor inflamatorio y neuropático (Alonso Cortez Reséndiz et al., 2025). La acción antiinflamatoria de CB2 contribuye a romper el ciclo dolor–inflamación que perpetúa la sintomatología.

Además de CB1 y CB2, el THC interactúa con otros blancos moleculares relevantes para la nocicepción, como los canales TRPV1 y el receptor GPR55. La activación de TRPV1 se relaciona con la percepción térmica y mecánica del dolor, mientras que la activación de GPR55 por THC podría influir en la excitabilidad neuronal y la respuesta inmune (Lauckner et al., 2008; Ligresti et al., 2016). Estas interacciones adicionales amplían el espectro de acción del THC más allá del sistema endocannabinoide clásico.

En sinergia con otros fitocannabinoides como el cannabidiol (CBD), el THC podría potenciar efectos analgésicos y antiinflamatorios al tiempo que se mitigan algunos efectos adversos psicoactivos. Sin embargo, esta interacción depende de la proporción y dosis administrada, por lo que su optimización requiere estandarización farmacológica (Millán-Guerrero & Isais-Millán, 2023).

En conjunto, la acción del THC integra la modulación de la transmisión nociceptiva, la respuesta inflamatoria y el componente emocional del dolor. Este mecanismo multimodal lo posiciona como una opción potencial en el manejo del dolor crónico refractario. No obstante, su uso clínico debe evaluarse cuidadosamente considerando la tolerancia, el riesgo de dependencia, las interacciones farmacológicas y la variabilidad individual en la respuesta terapéutica.

## **2.7 USO TERAPÉUTICO DEL THC EN EL DOLOR CRÓNICO**

El tetrahidrocannabinol (THC) ha despertado creciente interés como alternativa terapéutica para el manejo del dolor crónico, en especial en pacientes con respuesta limitada o intolerancia a fármacos convencionales. En la práctica clínica contemporánea, el THC se administra tanto en formulaciones aisladas como en combinación con otros fitocannabinoides, principalmente cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN), con el fin de optimizar la tolerabilidad y modular sus efectos farmacodinámicos. (Alonso Cortez Resendiz et al., 2025; Legare et al., 2022).

El potencial analgésico del THC se explica por su capacidad de actuar en múltiples niveles de la experiencia dolorosa: modula la sensibilización central, disminuye la hiperexcitabilidad neuronal y reduce la inflamación periférica. A diferencia de muchos analgésicos convencionales, puede influir en componentes emocionales del dolor y, como coadyuvante,

presenta un posible efecto *opioid-sparing*, reduciendo la dosis necesaria de opioides hasta en un 30-50 % (Alonso Cortez Reséndiz et al., 2025).

Entre las condiciones más estudiadas se incluyen el dolor neuropático, el asociado a esclerosis múltiple, el oncológico, la fibromialgia y el musculoesquelético crónico. También se han explorado usos en dolor postoperatorio y en el relacionado con VIH/SIDA (Strand et al., 2023).

En el dolor neuropático, caracterizado por lesiones o disfunciones del sistema nervioso central o periférico, el THC ha mostrado eficacia moderada pero clínicamente relevante, especialmente en casos refractarios a tratamientos convencionales.

Aproximadamente entre un 30 % y un 50 % de los pacientes reportan una reducción  $\geq 30$  % en la intensidad del dolor, con resultados comparables o superiores a los obtenidos con algunos anticonvulsivos y antidepresivos utilizados para este tipo de dolor (Alonso Cortez Reséndiz et al., 2025). Estos beneficios se suman a mejoras en el sueño y el bienestar emocional, lo que refuerza el interés en su uso terapéutico bajo supervisión médica.

Respecto a la esclerosis múltiple, la combinación THC:CBD en forma de spray oromucosal (Sativex®) ha demostrado beneficios en la reducción de la espasticidad y del dolor asociado, mejorando la funcionalidad en pacientes que no responden a antiespásticos tradicionales. Estos resultados respaldan su uso controlado y supervisado por personal médico, manteniendo un perfil de seguridad aceptable (Legare et al., 2022).

En pacientes oncológicos, el THC se utiliza como coadyuvante para mejorar el control del dolor cuando los opioides no logran alivio suficiente o causan efectos adversos significativos. Su uso puede potenciar la analgesia, reducir las dosis necesarias y aportar beneficios adicionales como

estimulación del apetito y reducción de náuseas inducidas por quimioterapia (Legare et al., 2022; Alonso Cortez Resendiz et al., 2025).

En el caso de la fibromialgia, los efectos del THC se han asociado a una disminución del dolor generalizado, mejoras en la calidad del sueño y una mejor regulación del estado de ánimo. Un estudio observacional con casi 370 pacientes reportó reducciones significativas en la intensidad del dolor y en el impacto global de la enfermedad, con efectos adversos leves como mareos o sequedad bucal (Simões Tomás & Trincão, 2024).

Por último, en el dolor musculoesquelético crónico, presente en afecciones como osteoartritis o dolor lumbar persistente, los cannabinoides han mostrado beneficios tanto en la intensidad del dolor como en parámetros funcionales. También se han observado mejoras en el descanso nocturno y el estado anímico, aunque la mayoría de los datos provienen de estudios observacionales y no existe una aprobación específica por parte de la FDA (Strand et al., 2023).

En términos generales, la combinación de THC y CBD parece optimizar el perfil beneficio-riesgo, al reducir los efectos psicoactivos y potenciar la acción analgésica mediante mecanismos sinérgicos. La respuesta clínica es variable y depende de factores como la dosis, la formulación y las características del paciente, lo que subraya la necesidad de estudios controlados y de largo plazo para definir protocolos óptimos y poblaciones candidatas (Akgün et al., 2019; Alonso Cortez Resendiz et al., 2025).

La evidencia científica ha identificado contextos clínicos donde el THC ofrece un respaldo terapéutico relevante en el manejo del dolor crónico. Aunque su indicación debe individualizarse, hay patologías en las que los beneficios superan los riesgos y se ha

documentado un efecto analgésico consistente. La Tabla N.2 presenta algunas de estas indicaciones junto con su nivel de evidencia, facilitando una visión resumida de su aplicabilidad clínica.

Asimismo, en la práctica clínica contemporánea se emplean formulaciones farmacéuticas estandarizadas basadas en agonistas sintéticos de receptores cannabinoides, como el dronabinol y la nabilona, que replican la actividad del THC y se utilizan en indicaciones relacionadas con el dolor crónico refractario.

***Tabla N.2. Principales indicaciones del THC solo o en combinación estandarizada, en dolor crónico, y nivel de evidencia clínica***

<b>Indicación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
Dolor neuropático	Moderado
Esclerosis múltiple (espasticidad)	Moderado
Dolor oncológico	Moderado
Fibromialgia	Bajo
Dolor musculoesquelético crónico	Bajo
Dolor postoperatorio	Bajo
Dolor asociado a VIH/SIDA	Bajo

*Fuente: elaboración propia a partir de Alonso Cortez Reséndiz et al. (2025); Legare et al. (2022); Strand et al. (2023); Simões Tomás & Trincão (2024); Akgün et al. (2019).*

## **2.8 FORMAS FARMACÉUTICAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DEL THC**

El tetrahidrocannabinol (THC) se presenta en diversas formulaciones que determinan su velocidad de absorción, biodisponibilidad, duración del efecto y perfil de seguridad. La elección de la vía de administración es crucial en el tratamiento del dolor crónico, ya que influye en la eficacia analgésica y en la aparición de efectos adversos. Esto permite adaptar la terapia a las necesidades clínicas, la tolerancia del paciente y la normativa vigente, favoreciendo la adherencia y optimizando los resultados terapéuticos (Poyatos et al., 2020; Leen et al., 2024).

La inhalación, mediante fumado o vaporización, ofrece un inicio de acción rápido (5–10 minutos) gracias a la absorción pulmonar directa, siendo útil en episodios de dolor súbito o de intensidad variable. No obstante, la combustión implica exposición a compuestos nocivos, por lo que el fumado no se recomienda con fines terapéuticos debido a sus riesgos tóxicos, y la vaporización representa una alternativa más segura al reducir la generación de sustancias potencialmente dañinas. Aunque proporciona alivio inmediato, su duración es limitada (2–3 horas), lo que puede requerir administraciones repetidas y fluctuaciones plasmáticas (Poyatos et al., 2020; Leen et al., 2024).

Las formas orales, como cápsulas, aceites y productos comestibles, destacan por su efecto prolongado (6–8 horas) y facilidad de dosificación, lo que las hace adecuadas para el control del dolor basal. Su principal limitación es la baja y variable biodisponibilidad (5–20 %) asociada al metabolismo de primer paso, generando respuestas clínicas heterogéneas. El inicio de acción es más lento (30 minutos a 2 horas), por lo que son menos indicadas en el dolor agudo, pero resultan idóneas para tratamientos continuos (Poyatos et al., 2020; Leen et al., 2024).

Los preparados oromucosales, como el spray nabiximols (Sativex®), combinan THC y CBD en proporciones estandarizadas. Se absorben por la mucosa oral, evitando parcialmente el metabolismo de primer paso. Presentan un inicio de acción intermedio (15–45 minutos) y una duración de 4–6 horas, con buen perfil de seguridad y titulación flexible. Según el German Pain e-Registry, su uso prolongado logró un control sintomático comparable o superior a opioides de liberación prolongada, con menor incidencia de efectos adversos (Ueberall et al., 2022; Leen et al., 2024).

Otras vías en investigación incluyen la transdérmica, sublingual y rectal, cuyo objetivo es mejorar la biodisponibilidad y mantener concentraciones plasmáticas estables, reduciendo efectos psicoactivos. Los parches transdérmicos han mostrado liberación sostenida del fármaco, lo que podría ser ventajoso en dolor persistente. Sin embargo, estas formulaciones presentan disponibilidad limitada y requieren más evidencia para su implementación rutinaria (Leen et al., 2024).

Asimismo, en la práctica clínica se utilizan formulaciones farmacéuticas estandarizadas basadas en análogos sintéticos del THC, como el dronabinol y la nabilona, que replican su actividad farmacológica en indicaciones relacionadas con dolor crónico refractario.

La selección de la vía de administración debe individualizarse según el tipo de dolor, tolerancia, comorbilidades y disponibilidad regulatoria.

**Tabla N.3. Vías de administración del THC: características generales**

Vía de administración	Inicio de acción	Duración	Ventajas	Desventajas
Inhalación (fumado/vaporizado)	5–10 minutos	2–4 horas	Inicio rápido, fácil titulación	Irritación respiratoria, corta duración
Oral (cápsulas, aceites, comestibles)	30–90 minutos	4–8 horas	Efecto prolongado, uso discreto	Variabilidad en absorción, inicio lento
Oromucosal (nabiximols)	15–45 minutos	4–6 horas	Menor variabilidad, aprobado para uso médico	Sabor amargo, acceso limitado
Transdérmica / otras	Variable	Prolongada	Administración sostenida, sin efecto psicoactivo significativo	En fase experimental, baja disponibilidad

*Fuente: Elaborado por la autora con base en Poyatos et al. (2020) y Leen et al. (2024).*

## 2.9 RIESGOS Y EFECTOS ADVERSOS DEL THC

El tetrahidrocannabinol (THC) tiene un papel terapéutico importante en el manejo del dolor crónico; no obstante, su uso conlleva riesgos que dependen de la dosis, la vía de administración, la frecuencia y la susceptibilidad individual. Estos factores, junto con la presencia de comorbilidades, determinan la probabilidad y gravedad de los efectos adversos, por lo que se requiere una evaluación previa cuidadosa (Hoch et al., 2025).

Estos efectos pueden ser agudos o crónicos y afectar los sistemas neurológico, cardiovascular, gastrointestinal, respiratorio y psicocomportamental. Las manifestaciones varían desde síntomas leves y transitorios hasta complicaciones graves, lo que hace necesario un seguimiento clínico estricto para garantizar un uso seguro y eficaz del THC (Vučković et al., 2018).

En la fase aguda, los efectos más comunes incluyen euforia, alteraciones en la percepción, deterioro de memoria a corto plazo, somnolencia, enlentecimiento psicomotor y, en algunos casos, ansiedad o paranoia. También pueden presentarse taquicardia, hipotensión ortostática, vasodilatación periférica, sequedad bucal, náuseas y vómitos, sobre todo en usuarios sin tolerancia o con dosis altas. Aunque suelen ser reversibles, pueden afectar la funcionalidad y suponer un riesgo en pacientes con antecedentes cardiovasculares o gastrointestinales (Hoch et al., 2025).

El consumo crónico de THC, especialmente sin supervisión médica, puede generar dependencia y Trastorno por Consumo de Cannabis (TCC), caracterizado por un uso compulsivo, la aparición de síntomas de abstinencia y la persistencia en el consumo a pesar de consecuencias negativas. La prevalencia estimada es de alrededor del 9 % en usuarios regulares, aumentando hasta un 30 % en quienes inician el consumo a edades tempranas, emplean dosis elevadas o presentan antecedentes psiquiátricos (Volkow et al., 2017).

El uso prolongado también se asocia con alteraciones cognitivas persistentes que afectan la memoria, la atención y las funciones ejecutivas, así como con un mayor riesgo de desarrollar ansiedad, depresión o psicosis en personas predispuestas. Estos efectos adversos tienden a ser más pronunciados en consumidores diarios o de larga duración, lo que subraya la importancia de una valoración individual y un seguimiento médico constante durante el tratamiento (Zeraatkar et al., 2022).

Otras complicaciones del uso prolongado incluyen el síndrome de hiperémesis cannabinoide, caracterizado por náuseas y vómitos recurrentes que mejoran con baños calientes, y riesgos respiratorios asociados al consumo fumado, como tos crónica, producción excesiva de esputo y sibilancias, aunque la evidencia sobre su vínculo con EPOC o cáncer de pulmón sigue siendo

limitada (Sorensen et al., 2017; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2017).

La potencia del THC y la pureza del producto son factores determinantes en su perfil de seguridad. Formulaciones con concentraciones elevadas aumentan el riesgo de efectos psicoactivos intensos, crisis de ansiedad y complicaciones cardiovasculares. Además, la contaminación con pesticidas, metales pesados o solventes residuales, común en productos no regulados, puede ocasionar toxicidad sistémica, lo que refuerza la necesidad de emplear únicamente preparados certificados y de calidad farmacéutica (Montoya et al., 2020; MacCallum & Russo, 2018).

La exposición prolongada y repetida al THC puede inducir cambios neuroadaptativos en regiones cerebrales como el hipocampo, la corteza prefrontal y el sistema límbico, alterando la neuroplasticidad y la conectividad funcional. Estas modificaciones se han vinculado con déficit persistentes en la memoria de trabajo, la regulación emocional y la toma de decisiones, incluso tras periodos de abstinencia, especialmente en individuos con inicio de consumo en la adolescencia (Batalla et al., 2013)

El uso simultáneo de THC con alcohol, benzodiazepinas u opioides, potencia de forma significativa la sedación, el deterioro psicomotor y el riesgo de depresión respiratoria, lo que incrementa la probabilidad de accidentes y eventos adversos graves. En combinación con estimulantes como cocaína o anfetaminas, puede generar sobrecarga cardiovascular y favorecer arritmias o episodios isquémicos.

El THC también interactúa con fármacos metabolizados por las enzimas CYP2C9, CYP3A4 y CYP1A2, lo que puede modificar de manera significativa la farmacocinética de distintos

tratamientos. Una revisión sistemática reciente destaca que estas interacciones son clínicamente relevantes, especialmente en fármacos con estrecho margen terapéutico (Nachnani et al., 2024).

En particular, se ha descrito que el THC potencia el riesgo de hemorragia en pacientes tratados con warfarina, y altera los niveles plasmáticos de antiepilépticos y antidepresivos (Vázquez et al., 2020; Lucas et al., 2018). Por ello, se recomienda extremar la precaución en personas polimedicadas o con historial de abuso de sustancias, realizando una evaluación integral del patrón de consumo y un seguimiento cercano durante el tratamiento.

En poblaciones especiales, como adultos mayores, personas con trastornos psiquiátricos, enfermedades cardiovasculares, embarazadas y lactantes, el riesgo de efectos adversos es mayor debido a cambios farmacocinéticos, vulnerabilidad neurológica o exposición fetal/neonatal. En estos grupos se recomienda iniciar con dosis bajas, realizar monitoreo frecuente y, en casos como el embarazo y la lactancia, evitar su uso por completo (MacCallum & Russo, 2018; Gunn et al., 2016).

En embarazadas y lactantes, la exposición al THC se asocia con riesgos potenciales para el desarrollo neurológico fetal y neonatal, ya que atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna. Estudios han reportado posibles alteraciones en el peso al nacer, la maduración cerebral y la función cognitiva a largo plazo en niños expuestos in útero. Por estas razones, organismos internacionales recomiendan evitar por completo el uso de cannabinoides durante el embarazo y la lactancia.

En todos estos grupos vulnerables, la indicación de THC debe realizarse solo si los beneficios superan claramente los riesgos, con dosis iniciales bajas, titulación lenta y monitoreo clínico frecuente (MacCallum & Russo, 2018; Gunn et al., 2016).

Asimismo, los agonistas sintéticos cannabinoides aprobados en clínica, como dronabinol y nabilona, comparten perfiles de efectos adversos similares al THC, incluyendo somnolencia, mareos, alteraciones cognitivas y riesgo de dependencia, por lo que también requieren titulación gradual y vigilancia médica estrecha (MacCallum & Russo, 2018).

Asimismo, los análogos sintéticos farmacéuticos del THC, como dronabinol y nabilona, comparten un perfil de efectos adversos similar al del THC de origen vegetal, aunque en algunos casos pueden presentar mayor incidencia de somnolencia, mareo, sequedad bucal y efectos psicotrópicos debido a su mayor potencia sobre el receptor CB1, por lo que también requieren titulación gradual y vigilancia médica estrecha. (MacCallum & Russo, 2018).

En síntesis, el THC ofrece un potencial terapéutico significativo en el dolor crónico refractario, pero su uso requiere una evaluación individualizada y basada en evidencia. La indicación debe considerar el estado clínico, los tratamientos concomitantes, el historial de consumo y la vulnerabilidad del paciente. Es esencial iniciar con dosis bajas, titular de forma gradual y mantener un monitoreo cercano, además de informar al paciente sobre posibles efectos adversos garantizando un uso responsable.

## **2.10 PANORAMA LEGAL Y ÉTICO DEL USO DE THC**

En las últimas dos décadas, el marco legal del tetrahidrocannabinol (THC) y de los productos derivados del cannabis ha cambiado de forma significativa. Países como Canadá, Alemania, Israel y varios estados de Estados Unidos han legalizado su uso medicinal para el manejo de dolor crónico, espasticidad en esclerosis múltiple y náuseas inducidas por quimioterapia. Estas normativas incluyen controles sobre producción, distribución y prescripción, garantizando

calidad y seguridad, aunque con regulaciones que varían entre países (Alonso Cortez-Resendiz et al., 2025; UNODC, 2023).

Las diferencias legislativas responden a factores como el nivel de evidencia científica disponible, la percepción social del cannabis y las políticas de salud pública. Aun en países donde está permitido, persisten restricciones motivadas por preocupaciones sobre efectos adversos, riesgo de abuso y uso recreativo no autorizado. Esto ha llevado a que los marcos regulatorios incluyan estrictos sistemas de trazabilidad, requisitos de registro y protocolos de dispensación para minimizar riesgos asociados al consumo (Alonso Cortez-Resendiz et al., 2025; UNODC, 2023).

En Costa Rica, el uso medicinal del THC se regula por la Ley N.º 10113 (2022) y el reglamento técnico RTCR 515:2024 del Ministerio de Salud. Esta legislación establece requisitos para la producción, importación, distribución y prescripción de cannabis medicinal, con control de calidad, venta exclusiva en farmacias autorizadas y receta médica obligatoria. Aunque se ha avanzado en el acceso, persisten limitaciones por la baja producción nacional, altos costos de importación y la necesidad de fortalecer la supervisión en prescripción y dispensación (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2025).

Estas regulaciones buscan minimizar el desvío hacia uso recreativo, garantizar prescripciones fundamentadas y asegurar la trazabilidad farmacéutica como criterio de seguridad pública, especialmente en pacientes con dolor crónico.

Se han impulsado iniciativas de investigación clínica nacional con participación de universidades y centros médicos, con el fin de generar evidencia local que oriente políticas

públicas y prácticas médicas (Universidad de Costa Rica, 2023). Este avance plantea retos éticos, donde la autonomía del paciente es central, reconociendo su derecho a acceder a tratamientos que mejoren su calidad de vida, equilibrado con la obligación médica de informar sobre riesgos, efectos adversos y limitaciones científicas actuales (Ventola, 2020).

En investigación clínica, el uso de THC exige especial atención al consentimiento informado, transparencia en conflictos de interés, protección de pacientes vulnerables y monitoreo independiente para garantizar seguridad y validez científica.

La justicia distributiva en el acceso al THC busca evitar que factores como nivel socioeconómico, ubicación o estatus social limiten el tratamiento. La educación continua de profesionales y pacientes es clave para un uso seguro, reducir el estigma y prevenir consumo indebido o recreativo no autorizado. Las políticas públicas deben actualizarse conforme a la evidencia científica y experiencias internacionales, equilibrando beneficios terapéuticos con riesgos sociales y de salud pública, en un marco de respeto a los derechos humanos y de transparencia en investigación (Ventola, 2020).

**CAPÍTULO III**  
**MARCO METODOLÓGICO**

### **3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN**

Esta investigación adopta un enfoque cualitativo, ya que se centra en la comprensión e interpretación de información científica previamente publicada, sin manipulación directa de variables ni generación de datos primarios. En lugar de producir nuevos datos mediante experimentos o encuestas, se analizan fuentes secundarias, como artículos académicos, revisiones y estudios clínicos existentes con datos recopilados por otros investigadores. (Lecanda & Garrido, 2002).

Este enfoque cualitativo se aplica a través de una revisión sistemática, entendida como una metodología que recopila, evalúa críticamente y sintetiza de forma estructurada y transparente la evidencia disponible sobre una pregunta de investigación específica, siguiendo protocolos rigurosos para minimizar el sesgo y garantizar la calidad de los resultados (Higgins et al., 2022).

Desde esta perspectiva, el estudio permite explorar en profundidad el fenómeno del uso del tetrahidrocannabinol (THC) en el manejo del dolor crónico, identificando patrones, hallazgos relevantes y perspectivas clínicas desde una mirada interpretativa. Este proceso no solo permite sintetizar la evidencia disponible, sino también generar conocimiento actualizado sobre sus beneficios terapéuticos y riesgos asociados.

### **3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

La presente investigación corresponde a un estudio descriptivo de enfoque documental, cuyo propósito es analizar, sintetizar y exponer la evidencia científica disponible sobre el uso terapéutico del tetrahidrocannabinol (THC) y sus análogos sintéticos en el manejo del dolor crónico en adultos. Este tipo de estudio permite describir, de manera ordenada y sistemática, los

principales hallazgos reportados en la literatura con el fin de ofrecer una visión clara y actualizada del tema.

Se adopta un enfoque cualitativo, orientado a la comprensión e interpretación del contexto clínico y científico en el que se desarrolla el uso del THC. Mientras la descripción permite registrar lo reportado por los diferentes estudios, la interpretación cualitativa proporciona herramientas para analizar los significados, implicaciones y matices presentes en los resultados, enriqueciendo la reflexión crítica y el aporte al conocimiento académico.

La metodología empleada es una revisión sistemática de la literatura, guiada por los lineamientos del método PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), que proporciona una estructura estandarizada para identificar, seleccionar, evaluar y sintetizar estudios relevantes de forma transparente y reproducible.

El estudio busca describir cómo se ha comportado el uso terapéutico del THC, ya sea de origen vegetal, en extractos estandarizados o en formulaciones sintéticas, en contextos clínicos asociados al dolor crónico, considerando tanto los beneficios reportados como los riesgos vinculados a su utilización. Los resultados obtenidos ofrecerán un panorama actualizado que puede servir de insumo para la práctica clínica, la formulación de políticas sanitarias y el desarrollo de futuras investigaciones.

### **3.3 UNIDADES DE ANALISIS U OBJETOS DE ESTUDIO**

Las unidades de análisis de esta revisión sistemática son los artículos científicos que abordan el uso del tetrahidrocannabinol (THC) de origen vegetal, extractos estandarizados con contenido conocido de THC o análogos sintéticos clínicamente aprobados en el manejo del dolor crónico

en adultos. Específicamente, se analizan estudios que describan los efectos terapéuticos, los riesgos, las reacciones adversas y el impacto funcional o emocional del uso de THC en esta población.

El objeto de estudio se centra en el balance riesgo-beneficio del THC como estrategia terapéutica, abordando su eficacia clínica, tolerancia, seguridad y aportes al control del dolor crónico. La revisión se limita a literatura científica publicada entre 2015 y 2025, en idiomas inglés y español, disponible en acceso completo a través de bases de datos confiables como, Pubmed, Scielo y Sciencedirect.

### **3.3.1 Población**

La población del presente estudio está compuesta por 44053 artículos científicos inicialmente identificados en las bases de datos seleccionadas (PubMed, ScienceDirect y SciELO), que abordan el uso del tetrahidrocannabinol (THC) origen vegetal, extractos estandarizados con contenido conocido de THC o análogos sintéticos clínicamente aprobados en el tratamiento del dolor crónico en adultos.

### **3.3.2 Muestra**

Posteriormente, se aplicarán los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos (como idioma, tipo de estudio, año de publicación, acceso al texto completo, entre otros). Tras este proceso de depuración y evaluación metodológica, se seleccionaron un total de 11 artículos que cumplen con los criterios metodológicos y temáticos necesarios para ser analizados en la revisión sistemática.

### 3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión

Se diseñaron criterios de inclusión y exclusión como se puede observar en la siguiente tabla, donde se incluyen solo las variables de interés investigativo de esta tesis. Los criterios de inclusión hacen referencia a aquellas características específicas que deben contener los artículos seleccionados para su análisis mientras que los criterios de exclusión delimitan aquellos aspectos que no forman parte del objeto de estudio.

*Tabla N.4. Criterios de Inclusión y exclusión*

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
1. Artículos científicos publicados entre 2020 y 2025.	1. Estudios realizados en población pediátrica.
2. Estudios en inglés o español.	2. Investigaciones centradas únicamente en el uso de CBD u otros cannabinoides, sin mención o análisis específico del THC.
3. Investigaciones que analicen el uso de THC de origen vegetal, extractos estandarizados con contenido conocido de THC y análogos sintéticos agonistas del receptor CB1 con actividad farmacodinámica comparable, para el tratamiento del dolor crónico en adultos.	3. Ensayos clínicos que no estén disponibles en texto completo o que presenten información insuficiente para el análisis de riesgo-beneficio.
4. Estudios que incluyan población de 18 años en adelante, independientemente del sexo, etnia o condición clínica.	4. Artículos que aborden exclusivamente el uso recreativo del THC o cannabis no controlado.
5. Estudios que reporten resultados relacionados con la eficacia terapéutica, eventos adversos,	5. Estudios duplicados o que no aporten datos relevantes para los objetivos de esta investigación.

- 
- |   |  |
|---|--|
| <p>calidad de vida, o impacto clínico del uso de THC.</p> <p>6. Artículos científicos en bases de datos de Google Académico, Scielo, Pubmed y Sciencedirect.</p> <p>7. Estudios de pacientes con dolor crónico refractario a tratamientos convencionales.</p> <p>8. Se incluirán estudios que evalúen a pacientes a quienes se les haya administrado THC por cualquier vía de administración.</p> | <p>6. Estudios realizados exclusivamente en modelos animales o in vitro, sin aplicación directa en población humana.</p> <p>7. Revisiones narrativas, cartas al editor, editoriales, comentarios u otras publicaciones que no sean investigaciones originales ni revisiones sistemáticas o metaanálisis.</p> |
|---|--|
- 

*Fuente: Elaboración propia, 2025*

### **3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Para la recolección de la información se utilizaron diversos instrumentos metodológicos y digitales que facilitaron la identificación, organización y análisis de los estudios pertinentes.

La búsqueda sistemática se realizó en distintas plataformas académicas utilizando palabras clave previamente definidas en español e inglés, lo que permitió localizar investigaciones relevantes que respondieran a la pregunta de investigación.

Las palabras clave utilizadas incluyeron los términos: tetrahidrocannabinol, THC, cannabinoides sintéticos, dronabinol, nabilona, nabiximols, dolor crónico, tratamiento del dolor, efectos terapéuticos, efectos adversos, uso medicinal del cannabis y sistema endocannabinoide.

En inglés, se emplearon términos equivalentes y descriptores MeSH como Tetrahydrocannabinol, Synthetic Cannabinoids, Dronabinol, Nabilone, Nabiximols,

Cannabinoids, Chronic Pain, Pain Management, Medical Cannabis, Cannabinoid, Neuropathic Pain y Risk-Benefit Analysis.

Estos términos se combinaron con operadores booleanos (AND, OR) para optimizar los resultados de búsqueda y garantizar una cobertura amplia y precisa de la literatura científica relacionada con el tema.

El proceso de búsqueda y selección de estudios se guió por los criterios establecidos en la guía PRISMA 2020, utilizando su diagrama de flujo como herramienta para documentar las fases de búsqueda, inclusión, exclusión y selección final de los estudios.

Los artículos seleccionados fueron gestionados mediante el software Zotero, que permitió la detección y eliminación de duplicados.

Además, se elaboraron matrices de análisis documental en hojas de cálculo diseñadas ad hoc, considerando variables relevantes para los objetivos de la investigación, como tipo de estudio, población, intervención con THC o análogos sintéticos, beneficios reportados, efectos adversos y principales conclusiones. Estas matrices facilitaron el proceso de filtrado y la organización sistemática de la evidencia científica.

Finalmente, para asegurar la calidad metodológica de los estudios incluidos, se utilizaron fichas de lectura crítica como herramienta de evaluación, permitiendo clasificar los artículos según su nivel de evidencia y su pertinencia con los criterios metodológicos y temáticos definidos.

### 3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

La presente investigación se enmarcó en un diseño no experimental y de tipo transversal, ya que se limitó al análisis de información previamente publicada, sin intervención directa sobre los participantes ni manipulación de variables. El objetivo fue describir y sintetizar de forma rigurosa la evidencia científica disponible sobre el uso terapéutico del tetrahidrocannabinol (THC) de origen vegetal y sus análogos sintéticos en el manejo del dolor crónico en población adulta.

En este tipo de diseño, la recolección y el análisis de los datos se realizaron en un único momento temporal, lo cual permitió obtener una visión contextualizada del fenómeno sin establecer relaciones causales ni realizar seguimiento longitudinal. Este enfoque resultó congruente con estudios descriptivos de carácter documental, como las revisiones sistemáticas.

La investigación se desarrolló conforme a los lineamientos del método PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), una guía compuesta por ítems destinados a garantizar la transparencia y la calidad en la presentación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Este método permitió organizar de manera confiable la información proveniente de otros autores, destacar los principales hallazgos y facilitar la actualización futura de las revisiones (Page et al., 2021).

El proceso se aplicó a partir de una pregunta de investigación claramente definida (véase Tabla N.º 5), para luego desarrollar una búsqueda exhaustiva y seleccionar los estudios cuya calidad metodológica y relevancia temática fueron coherentes con los objetivos de esta revisión.

**Tabla N.5. Representación de la pregunta PICO**

<b>Sigla</b>	<b>Variable</b>
P = Población	Adultos diagnosticados con dolor crónico
I = Intervención	Uso terapéutico de tetrahidrocannabinol (THC)
C = Comparador	Tratamientos convencionales para el dolor crónico y/o placebo
O = Resultados (Outcomes)	Alivio del dolor y presencia de efectos adversos

*Fuente: Elaboración propia, 2025*

## **3.6 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

### **3.6.1 Estrategia de búsqueda**

Con el fin de garantizar la exhaustividad y precisión en la identificación de la evidencia científica relevante, se diseñó una estrategia de búsqueda sistemática adaptada a los objetivos de esta revisión. Esta estrategia se desarrolló conforme a los lineamientos establecidos por la guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), con el propósito de asegurar una revisión rigurosa, estructurada y transparente.

La recolección de datos se realizó mediante una búsqueda sistemática en un total de cuatro bases de datos académicas reconocidas: PubMed, ScienceDirect, SciELO y Google Académico, utilizando una estrategia previamente definida con palabras clave en español e inglés, así como descriptores MeSH relacionados con el tema.

La búsqueda incluyó términos vinculados al tetrahidrocannabinol (THC) de origen vegetal y a sus análogos sintéticos con actividad comparable, combinados con descriptores sobre dolor

crónico y tratamiento del dolor. Se aplicaron operadores booleanos (AND, OR) para optimizar la precisión y amplitud de los resultados, tal como se muestra en las Tablas N.º 6 y N.º 7, con el fin de garantizar un proceso de búsqueda organizado, reproducible y alineado con los criterios de inclusión establecidos.

**Tabla N.6. Algoritmos de búsqueda con AND**

“Tetrahydrocannabinol”	AND	“ Dolor crónico ”
“THC”	AND	“ Chronic Pain ”
“Cannabinoids”	AND	“ Chronic Pain ”
“Tetrahydrocannabinol ”	AND	“ Adverse Effects”
“Pain Management ”	AND	“ Medical Cannabis”
“Cannabinoides”	AND	“ Efectos terapeuticos ”

*Fuente Elaboración propia, 2025*

**Tabla N.7. Algoritmos de búsqueda con OR**

"tetrahydrocannabinol"[MeSH Terms] OR "THC"	AND	"chronic pain"[MeSH Terms] AND "treatment"
"Medical Cannabis" OR "Cannabinoids"	AND	"Chronic Pain" OR "Dolor Crónico"
"tetrahydrocannabinol" OR “Dronabinol”	AND	Dolor crónico

*Fuente: Elaboración propia, 2025*

### 3.6.2 Depuración y selección de estudios

Una vez completada la búsqueda inicial en las distintas bases de datos, se procederá a la depuración y selección de los estudios identificados. En primer lugar, se eliminarán los registros

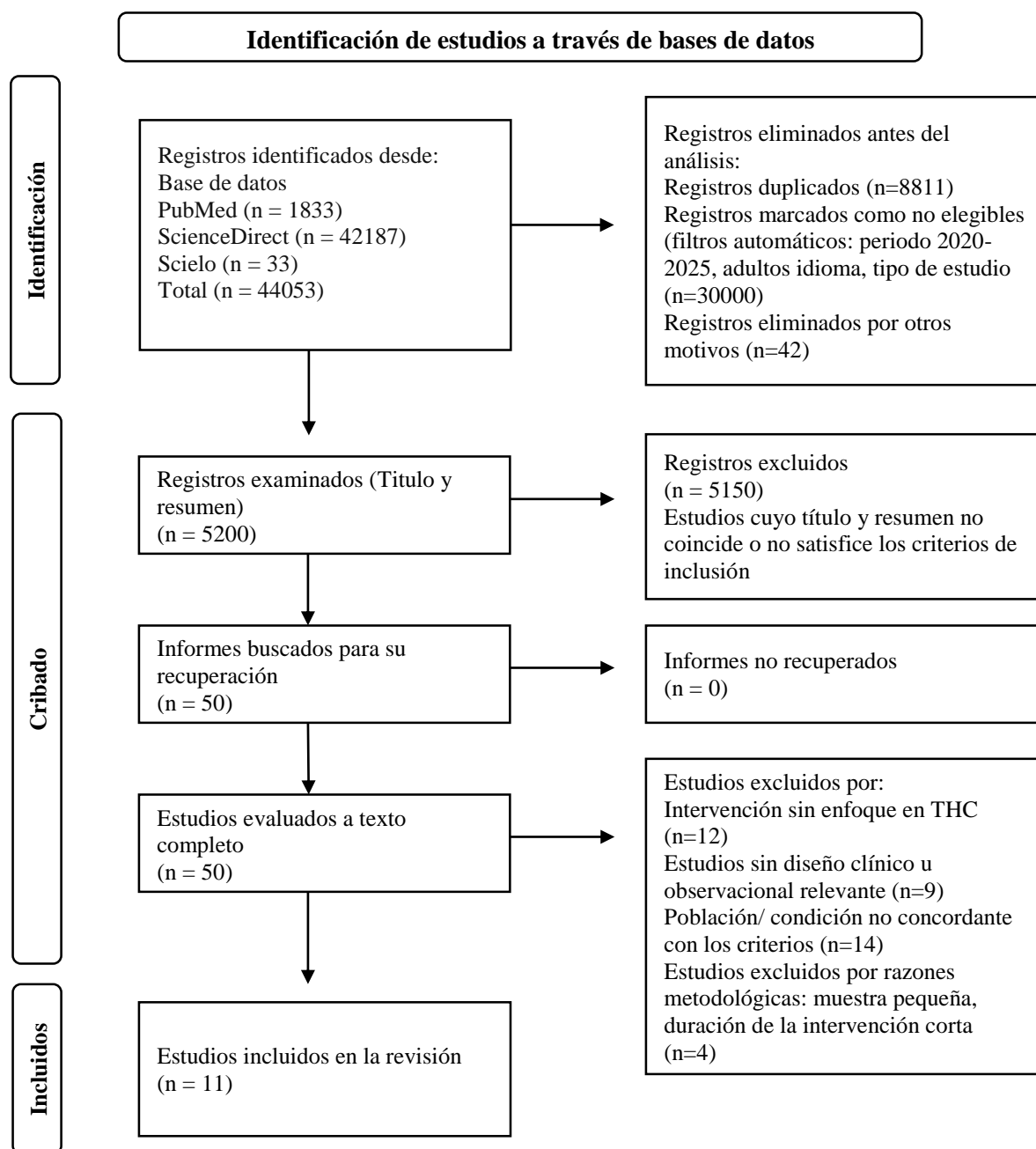
duplicados mediante el gestor bibliográfico Zotero, con el fin de organizar los artículos y garantizar la trazabilidad del proceso.

Posteriormente, se aplicarán los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, seleccionando únicamente aquellos estudios que analicen el uso de tetrahidrocannabinol (THC) en el manejo del dolor crónico en población adulta y que reporten información relacionada con la eficacia clínica y/o los efectos adversos.

A continuación, se realizará un cribado manual de los títulos y resúmenes, descartando los estudios que no cumplan con dichos criterios. Los artículos potencialmente elegibles serán revisados a texto completo para confirmar su pertinencia en relación con los objetivos de la revisión.

Finalmente, se llevará a cabo una valoración crítica de la calidad metodológica mediante fichas de lectura y el sistema GRADE, evaluando la consistencia de los resultados, el riesgo de sesgo, la precisión y la aplicabilidad clínica. Solo se incluirán aquellos artículos que presenten un nivel de evidencia medio o alto, garantizando así una selección rigurosa y basada en evidencia científica actualizada y relevante.

Figura N.1. Flujograma PRISMA según recopilación de datos



Fuente: Elaboración propia, 2025.

### **3.7 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS**

La información extraída de los estudios seleccionados será organizada de forma sistemática mediante una matriz elaborada en Microsoft Excel. Esta herramienta permitirá registrar y clasificar los datos relevantes de manera estructurada, facilitando su posterior análisis. La matriz incluirá variables definidas previamente con base en los objetivos de esta revisión, tales como: autor, año de publicación, país de origen del estudio, tipo de diseño metodológico, población participante, objetivos, tipo de intervención/exposición (tipo de cannabinoide, dosis y vía de administración) resultados principales relacionados con los riesgos y beneficios del uso de THC en el manejo del dolor crónico.

Adicionalmente, se incluirá una columna para anotar el nivel de evidencia de cada estudio, determinado mediante fichas de lectura crítica, aplicando los criterios del sistema GRADE.

Los datos serán organizados de acuerdo con categorías temáticas emergentes, como tipos de efectos terapéuticos observados, riesgos identificados y aplicaciones clínicas. Asimismo, se considerará una ordenación cronológica y por tipo de estudio, lo que permitirá observar tendencias temporales y contrastes metodológicos relevantes.

### **3.8 ANALISIS DE LOS DATOS**

El análisis se realizará mediante una síntesis narrativa cualitativa, organizando la información extraída según variables previamente definidas: tipo de dolor crónico; características de la intervención con THC (vía de administración, dosis y duración); comparador (placebo, opioides u otros cannabinoideos); desenlaces de eficacia (intensidad del dolor, funcionalidad y/o calidad de vida); seguridad (eventos adversos y retiros relacionados con la intervención); y horizonte temporal del seguimiento.

La extracción de datos se documentará en matrices estandarizadas, donde se consignarán el diseño del estudio, las características de la población, la intervención evaluada, los desenlaces principales y los hallazgos relevantes descritos en cada estudio.

La evaluación de la calidad metodológica se realizará mediante Fichas de Lectura Crítica, considerando criterios explícitos relacionados con diseño, validez interna, riesgo de sesgo, precisión de las mediciones, tamaño y representatividad de la muestra, consistencia de resultados, aplicabilidad clínica y claridad en el reporte. Estos criterios se presentarán en la tabla N.8 que permitirá visualizar las fortalezas y debilidades de cada estudio.

Posteriormente, se asignará un nivel global de calidad metodológica (alta, moderada o baja) para cada fuente de evidencia incluida, el cual se resumirá en la tabla N.9. Dichas valoraciones permitirán ponderar la confianza que puede otorgarse a los hallazgos reportados y contextualizar su utilidad clínica en el manejo del dolor crónico.

La presentación de resultados se efectuará mediante tablas y texto descriptivo, enfatizando medidas de frecuencia, porcentajes y magnitudes reportadas por los estudios (tales como diferencias de medias o riesgos relativos), sin realizar inferencias causales. En caso de heterogeneidad clínica o metodológica significativa (población, vía de administración, dosis o desenlaces), se describirá de manera narrativa y se justificará la ausencia de un metaanálisis.

Para reducir el sesgo interpretativo, la investigadora realizará una doble revisión interna (dos pasadas independientes de extracción y verificación) y documentará cualquier discrepancia o decisión analítica. Asimismo, se conservarán registros de versiones actualizadas de las matrices y fichas con la finalidad de asegurar transparencia, trazabilidad y reproducibilidad del proceso.

**Tabla N.8 Criterios tomados en cuenta en el programa “Fichas de Lectura Crítica”**

<b>CONTENIDO</b>	<b>PARÁMETROS</b>
<b>Referencia</b>	Cita bibliográfica completa y abreviada
<b>Descripción del estudio</b>	¿Se especifica el diseño del estudio? ¿Se describe los objetivos del estudio? ¿Se describe la localización y periodo de realización del estudio?
<b>Pregunta de investigación</b>	¿Se describe adecuadamente la población objeto de estudio? ¿Se describe adecuadamente la intervención objeto de estudio? ¿Se describe adecuadamente la intervención con que se compara? ¿Se describe adecuadamente las medidas de resultado? ¿La revisión sistemática se basa en una pregunta de investigación claramente definida?
<b>Método</b>	Indica el tipo de diseño de los estudios incluidos en la revisión ¿Son los criterios de inclusión y exclusión adecuados para responder a la pregunta planteada? ¿La búsqueda bibliográfica es suficientemente exhaustiva y rigurosa? ¿La calidad de los estudios se evalúa de forma apropiada? ¿La extracción de datos se realiza de forma rigurosa? ¿La metodología de la revisión ha permitido minimizar los sesgos?
<b>Resultados</b>	¿Se indica el número de estudios y de participantes incluidos en la revisión sistemática evaluada? ¿Se especifican los resultados principales? ¿Los resultados obtenidos en la revisión son precisos? ¿Los resultados están correctamente sintetizados descritos?
<b>Conclusiones</b>	¿Cuáles son las conclusiones del estudio? ¿Las conclusiones del estudio están justificadas?
<b>Conflicto de intereses</b>	¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses?
<b>Validez externa</b>	¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?
<b>Evaluación de la calidad del estudio</b>	Calidad alta, media u baja.

Fuente: *Elaboración propia, 2025.*

**Tabla N.9 Calidad metodológica de los estudios incluidos según Fichas de Lectura Crítica**

<b>Artículo</b>	<b>Autor</b>	<b>Año / País</b>	<b>Evidencia</b>
The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial	Almog S.; Aharon-Peretz J.; Vulfsons S.; Ogintz M.; Abalia H.; Lupo T.; Hayon Y.; Eisenberg E.	2020 / Israel	Moderada
Efficacy and Safety of Transdermal Medical Cannabis (THC:CBD:CBN formula) to Treat Painful Diabetic Peripheral Neuropathy of Lower Extremities	Seevathee K.; Kessomboon P.; Manimmanakorn N.; Luangphimai S.; Thaneerat T.; Wanaratna K.; Plengphanich S.; Thaenkham T.; Sena W.	2025 / Tailandia	Alta
Changes in Prescribed Opioid Dosages Among Patients Receiving Medical Cannabis for Chronic Pain, New York State, 2017–2019	Nguyen T.; Li Y.; Greene D.; Stancliff S.; Quackenbush N.	2023 / Estados Unidos	Moderada
Effectiveness, Safety, and Tolerability of Nabiximols Oromucosal Spray vs Typical Oral Long-Acting Opioid Analgesics in Patients with Severe Neuropathic Back Pain: Analysis of 6-Month Real-World Data from the German Pain e-Registry	Ueberall M.A.; Vila Silván C.; Essner U.; Mueller-Schwefe G.H.H.	2022 / Alemania	Moderada

Oral capsules of tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) and their combination in peripheral neuropathic pain treatment: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial	Zubcevic K.; Petersen M.; Bach F.W.; Heinesen A.; Enggaard T.P.; Almdal T.P.; Holbech J.V.; Vase L.; Jensen T.S.; Hansen C.S.; Finnerup N.B.; Sindrup S.H.	2023 / Dinamarca	Moderada
Cannabis-Based Medicine for Neuropathic Pain and Spasticity—A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial	Hansen C.S.; Zubcevic K.; Bach F.W.; Heinesen A.; Sindrup S.H.; et al.	2023 / Dinamarca	Moderada
Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer-related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials	Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ, Couban RJ, Kaszas L, Busse JW.	2021 / Canadá	Alta
How to ESCAPE from Pain? An Observational Study on Improving Pain and Quality of Life with the Cannamedical® Hybrid Cannabis Extract	Wagner Y.; Samel I.; Probst K.; Schollenberger L.; Ruckes C.; Nadstawek J.; ESCAPE Study Group	2025 / Alemania	Moderada
Improvements in health-related quality of life are maintained long-term in patients prescribed medicinal cannabis in Australia: The QUEST Initiative 12-month follow-up observational study	Margaret-Ann Tait; Daniel S. J. Costa; Rachel Campbell; Richard Norman; Leon N. Warne; Stephan Schug; Claudia Rutherford; y el QUEST Initiative Study Group.	2025 / Australia	Moderada

Living Systematic Review on Cannabis and Other Plant-Based Treatments for Chronic Pain: 2025 Update	Roger Chou, MD; Azrah Y. Ahmed, BA; Benjamin J. Morasco, PhD; Christina Bougatsos, MPH; Tracy Dana, MLS; Rongwei Fu, PhD; Terran Gilbreath, MPH; y el equipo del Pacific Northwest Evidence-based Practice Center (AHRQ).	2025 / Estados Unidos	Moderada
Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications	Ainhoa Bilbao; Rainer Spanagel	2022 / Alemania	Moderada

*Fuente: Elaboración propia, 2025.*

La calidad metodológica evaluada fue mayoritariamente moderada, debido a variaciones en tamaños muestrales, heterogeneidad clínica y diferencias en los desenlaces analizados. Sin embargo, los hallazgos fueron suficientemente consistentes para permitir una interpretación confiable en el contexto del manejo del dolor crónico.

Además, cabe destacar que, dentro de los once artículos incluidos, tres corresponden a revisiones sistemáticas que incorporan análisis metaanalítico de los datos primarios (Wang et al., 2021; Chou et al., 2025; Bilbao & Spanagel, 2022). Estas investigaciones aportan un nivel de evidencia más robusto al integrar análisis cuantitativos de datos primarios, fortaleciendo la validez y consistencia de los hallazgos presentados en esta revisión.

**CAPÍTULO IV**  
**PRESENTACIÓN DE RESULTADO**

## 4.1 GENERALIDADES

La presente sección expone los resultados obtenidos tras la estrategia de búsqueda en las bases de datos médico-científicas descritas en el capítulo anterior y su depuración mediante la metodología PRISMA. Los estudios seleccionados responden a la pregunta de investigación y permiten dar cumplimiento a los objetivos específicos de esta revisión.

Conforme a la evaluación crítica de calidad y a la valoración de certeza aplicadas, el conjunto de artículos incluidos presenta, en términos generales, un nivel de evidencia moderado a alto. En total, se incorporaron once estudios que evalúan el uso terapéutico del tetrahidrocannabinol (THC), tanto de origen vegetal como de análogos sintéticos con actividad agonista del receptor CB1 y CB2, en adultos con dolor crónico; sus hallazgos se presentan de forma descriptiva, sin interpretación causal.

La información se organiza en los apartados siguientes: características bibliográficas, intervención y exposición, y resultados de eficacia y seguridad. Se emplean convenciones editoriales uniformes (por ejemplo, THC:CBD para proporciones y NR para “no reportado”) y se respetan los datos tal como fueron declarados por los autores, sin extrapolaciones.

Este orden busca favorecer la trazabilidad del proceso, la comparación de resultados entre estudios y la comprensión integral del panorama actual antes de la discusión e interpretación desarrolladas en el capítulo siguiente.

## 4.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS

### INCLUIDOS

Esta sección presenta, de forma descriptiva, las características bibliográficas de los estudios identificados y seleccionados. Las tablas incluyen título/autor, año, país, tipo de estudio además de un código de identificación para cada estudio, con el objetivo de facilitar la comparación y la localización de cada trabajo dentro del conjunto.

*Tabla N.10. Características generales de los estudios incluidos*

ID del estudio	Título del artículo	Autor	Tipo de estudio	Año / País
E01	The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial	Almog S.; Aharon-Peretz J.; Vulfsons S.; Ogintz M.; Abalia H.; Lupo T.; Hayon Y.; Eisenberg E.	Ensayo clínico aleatorizado.	2020 / Israel
E02	Efficacy and Safety of Transdermal Medical Cannabis (THC:CBD:CBN formula) to Treat Painful Diabetic Peripheral Neuropathy of Lower Extremities	Seevathee K.; Kessomboon P.; Manimmanakorn N.; Luangphimai S.; Thaneerat T.; Wanaratna K.; Plengphanich S.; Thaenkham T.; Sena W.	Ensayo clínico aleatorizado.	2025 / Tailandia
E03	Changes in Prescribed Opioid Dosages Among Patients Receiving Medical	Nguyen T.; Li Y.; Greene D.; Stancliff S.; Quackenbush N.	Estudio observacional	2023 / Estados Unidos

	Cannabis for Chronic Pain, New York State, 2017–2019			
E04	Effectiveness, Safety, and Tolerability of Nabiximols Oromucosal Spray vs Typical Oral Long-Acting Opioid Analgesics in Patients with Severe Neuropathic Back Pain: Analysis of 6-Month Real-World Data from the German Pain e-Registry	Ueberall M.A.; Vila Silván C.; Essner U.; Mueller-Schwefe G.H.H.	Estudio observacional	2022 / Alemania
E05	Oral capsules of tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) and their combination in peripheral neuropathic pain treatment: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial	Zubcevic K.; Petersen M.; Bach F.W.; Heinesen A.; Enggaard T.P.; Almdal T.P.; Holbech J.V.; Vase L.; Jensen T.S.; Hansen C.S.; Finnerup N.B.; Sindrup S.H.	Ensayo clínico aleatorizado.	2023 / Dinamarca
E06	Cannabis-Based Medicine for Neuropathic Pain and Spasticity—A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial	Hansen C.S.; Zubcevic K.; Bach F.W.; Heinesen A.; Sindrup S.H.; et al.	Ensayo clínico aleatorizado.	2023 / Dinamarca
E07	Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer-related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials	Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ, Couban RJ, Kaszas L, Busse JW.	Revisión sistemática y metaanálisis.	2021 / Canadá
E08	How to ESCAPE from Pain? An Observational Study on Improving Pain	Wagner Y.; Samel I.; Probst K.; Schollenberger L.; Ruckes C.;	Estudio observacional	2025 / Alemania

	and Quality of Life with the Cannamedical® Hybrid Cannabis Extract	Nadstawek J.; ESCAPE Study Group		
E09	Improvements in health-related quality of life are maintained long-term in patients prescribed medicinal cannabis in Australia: The QUEST Initiative 12-month follow-up observational study	Margaret-Ann Tait; Daniel S. J. Costa; Rachel Campbell; Richard Norman; Leon N. Warne; Stephan Schug; Claudia Rutherford; y el QUEST Initiative Study Group.	Estudio observacional	2025 / Australia
E10	Living Systematic Review on Cannabis and Other Plant-Based Treatments for Chronic Pain: 2025 Update	Roger Chou, MD; Azrah Y. Ahmed, BA; Benjamin J. Morasco, PhD; Christina Bougatsos, MPH; Tracy Dana, MLS; Rongwei Fu, PhD; Terran Gilbreath, MPH; y el equipo del Pacific Northwest Evidence-based Practice Center (AHRQ).	Revisión sistemática y metaanálisis.	2025 / Estados Unidos
E11	Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications	Ainhoa Bilbao; Rainer Spanagel	Revisión sistemática y metaanálisis.	2022 / Alemania

*Fuente: Elaboración propia, 2025*

### 4.3 CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Esta sección resume, para cada estudio incluido, características de intervención y exposición incluyendo, el tipo de dolor, la vía y formulación empleadas, la dosis alcanzada (y esquema de titulación cuando aplica), la duración del tratamiento/seguimiento y el comparador utilizado.

Cuando un dato no esté disponible se consigna NR (no reportado)

*Tabla N.11. Características de intervención y exposición de los estudios incluidos*

ID del estudio	Tipo de dolor	Vía / Formulación	Dosis (rango) / Titulación	Duración	Comparador
E01	Neuropático	Inhalado, dispositivo dosificado (THC)	Dosis única 0.5 mg y 1.0 mg (sin titulación)	5 - 150 min pos-inhalación	Placebo
E02	Neuropatía periférica diabética dolorosa	Transdérmico, THC:CBD:CBN	THC 3,20 mg/gota Dolor: leve 1–2 gotas, moderado 3–4, severo 5–6.	12 semanas	Placebo
E03	Dolor crónico de diversas etiologías	NR	NR	8 meses	>30 días vs ≤30 días de suministro de cannabis médico
E04	Dolor neuropático o lumbar severo	Oromucosal spray nabiximols 1:1 (THC:CBD)	Titulación individual / Media 6,2 sprays/día (≈ 16–18 mg THC)	9 semanas	Placebo

E05	Neuropatía periférica	Oral (cápsulas)	Titulación flexible (THC ~2.5–25 mg/d; CBD ~5–50 mg/d)	9 semanas	Placebo
E06	Dolor neuropático central	Oral (cápsulas) THC, CBD, 1:1	Titulación THC~ 22,5 mg/día	7 semanas	Placebo
E07	Dolor no oncológico y oncológico	Oral y tópica (no inhalada) (p. ej., dronabinol, nabiximols, otros)	Titulación individualizada	2 semanas hasta ~5,5 meses	Principalmente placebo
E08	Dolor crónico mixto, predomina dolor lumbar	Extracto oleoso THC25:CBD25 (25/25 mg/mL); vía: NR	Mediana ~10 mg/día (rango 2.5–84.9)	6 meses	Antes y después de la exposición
E09	Dolor musculoesquelético, neuropático y mixto	Oral / Sublingual (principalmente), con algunos inhalados	Titulación clínica	12 Meses	Antes y después de la exposición
E10	Neuropático, musculoesquelético, mixto, dolor oncológico en algunos casos.	Oromucosa /oral THC:CBD, THC alto o sintético (dronabinol, nabilona, extractos ricos en THC), CBD aislado	Dosis variables	Varió entre 2 semanas y 6 meses	Placebo o tratamiento estándar según los estudios incluidos.
E11	Dolor crónico, no específica	Oral o sublingual/oromucosa, Dronabinol, Nabilone, Nabiximols, CBD aislado	Dosis variables	De semanas a meses	Placebo o comparadores activos según cada estudio

Fuente: Elaboración propia, 2025

#### 4.4 RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD

A continuación, se presentan, de forma descriptiva, los desenlaces de dolor, función/calidad de vida y seguridad (eventos adversos y abandonos por eventos) de los estudios incluidos. Los valores corresponden al punto final del seguimiento declarado por cada estudio y mantienen la terminología de los autores.

*Tabla N.12. Resultados de eficacia y seguridad*

<b>ID del estudio</b>	<b>Escalas de dolor</b>	<b>Eficacia en dolor</b>	<b>Seguridad (efectos adversos más frecuentes)</b>
E01	VAS 0–10	Ambas dosis redujeron el dolor vs basal y la dosis 1,0 mg fue superior a placebo. Cambio desde basal: 0.5 mg: -1.95 puntos (25%) 1.0 mg: -2.95 puntos (39%)	“Drug high”, tos, boca seca, mareo, somnolencia, debilidad, inquietud, náuseas, descensos transitorios de presión arterial, aumento de frecuencia cardiaca, todos leves y autolimitados.
E02	NRS /NPSI	A las 12 semanas, el parche THC:CBD:CBN bajó el puntaje NPSI de 25,6 a 5,6 (aprox. 78% menos síntomas). El placebo casi no cambió (25,2 a 22,9). La diferencia entre grupos fue de ≈17 puntos a favor del parche (p < 0,001). La mejoría se notó desde la semana 4 y se mantuvo; con dosis más altas el efecto fue mayor.	Manifestaciones cutáneas leves, principalmente urticaria, que se resolvieron completamente al suspender la intervención.
E03	NA	Pacientes con cannabis medicinal >30 días redujeron su dosis mensual de opioides aproximadamente a la mitad tras 8 meses. Cannabis >30 días ↓ 48–51% según dosis basal vs 4–14% con ≤30 días	NR
E04	ASR-9	A las 24 semanas, la mejoría global del índice ASR-9 fue de aproximadamente 58 % con	≥1 EA relacionados: 25.5% con nabiximols vs 76.0% con opioides LP

		nabiximols frente a 28 % con LAO; la superioridad de NBX fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).	
E05	NRS 0-10	Todos los grupos bajaron algo el dolor, pero ningún cannabinoide superó al placebo. Cambios desde basal en semana 8: CBD -0.6 pts, THC -1.4 pts, CBD/THC -1.9 pts vs placebo -1.9 pts → sin diferencias entre grupos	Boca seca ~28-33% (similar a placebo 28%), somnolencia hasta 30% con CBD/THC (placebo 20%), mareo 4-12% (similar), cefalea 8-15% (placebo 0%); euforia fue rara. En general, bien tolerado y sin diferencias clínicamente importantes frente a placebo.
E06	NRS 0-10	A las 7 semanas el dolor promedio bajó en todos los grupos entre 1.4 y 1.8 puntos. El placebo bajó 1.8, THC 1.4, CBD 1.4 y THC+CBD 1.6. Estas diferencias son pequeñas y no significativas, en este ensayo, ningún cannabinoide fue mejor que el placebo para reducir el dolor.	EA ↑ con THC/THC+CBD (boca seca, mareo; en THC+CBD también náusea/diarrea; palpitaciones casi solo con THC); leves/autolimitados Hubo muy pocos eventos graves relacionados. Abandonos por EA: más en THC/THC+CBD que con placebo. CBD solo tuvo un perfil cercano a placebo.
E07	VAS de 10 cm	Frente a placebo, los cannabinoideos producen una mejoría pequeña del dolor. En escalas VAS 0-10 cm, el efecto medio es -0.50 cm. Además, ~10 % más personas alcanzan al menos la mejoría mínima importante ( $\geq 1$ cm).	EA transitorios (vs placebo), en magnitud pequeña: mareo, somnolencia, náuseas, vómitos, deterioro cognitivo, déficit de atención.
E08	NRS 0-10 / BPI	Toda la muestra: el dolor promedio bajó de 5,46 a 3,37, unos 2,1 puntos menos ( $\approx 38$ % de reducción). Personas sin uso previo de cannabis: el dolor bajó de 5,92 a 2,37, unos 3,6 puntos menos ( $\approx 60$ %). El descenso fue progresivo y se mantuvo hasta la última visita.	Durante el seguimiento se reportaron 3 eventos en 2 de 64 personas (3,1 %): mareo (leve), náusea (moderada) y pérdida de apetito (leve). No hubo eventos adversos graves. En general, la tolerabilidad fue buena.
E09	PROMIS/ QLQ-C30	A los 12 meses se observa una disminución sostenida del dolor. En QLQ-C30 (dolor, 0-100) el puntaje bajó ~14 puntos. En PROMIS, la	EA: NR (no recolectados sistemáticamente); retiros por EA: 64/322 (20% de quienes reportaron

		intensidad del dolor bajó ~5 puntos y la interferencia ~4.9 puntos, con mejoría mantenida en el tiempo.	motivo); sin reportes de EA importantes al fabricante.
E10	NRS/VAS	El spray THC: CBD mejora pequeña frente a placebo en dolor, -0.54 puntos (0–10). Productos de “alto THC:CBD” (sobre todo sintéticos): mejora moderada, -1.15 puntos (0–10)	Mareo, somnolencia y náusea. Más retiros por EA con alto THC. En general, los eventos reportados son transitorios.
E11	NRS/VAS	El alivio del dolor frente a placebo fue pequeño, y dependió del fármaco: Dronabinol (THC sintético): ofrece un alivio pequeño del dolor frente a placebo. Nabiximols (spray THC:CBD ~1:1): también logra un alivio pequeño del dolor comparado con placebo. Nabilona: muestra un alivio pequeño frente a placebo. CBD (aislado): no mostró beneficio para el dolor	Los cannabinoides aumentan la probabilidad de presentar “al menos un evento adverso (EA)” frente a placebo, los más reportados son mareo, somnolencia/sedación y náusea

**VAS:** Visual Analog Scale (Escala Visual Análoga, 0–10 cm).

**NRS:** Numeric Rating Scale (Escala Numérica del Dolor, 0–10).

**NPSI:** Neuropathic Pain Symptom Inventory.

**BPI:** Brief Pain Inventory.

**PROMIS:** Patient-Reported Outcomes Measurement Information System.

**QLQ-C30:** Quality of Life Questionnaire–Core 30.

**ASR-9:** índice compuesto de 9 ítems de respuesta global (Registro Alemán del Dolor).

**NBX:** nabiximols.

**LAO:** long-acting opioids (opioides de liberación prolongada).

**LP:** liberación prolongada.

**EA:** evento(s) adverso(s).

**NR:** no reportado / no recolectado sistemáticamente.

**NA:** no aplica.

**p:** valor de significación estadística.

**pts:** puntos

*Fuente: Elaboración propia, 2025*

**CAPÍTULO V**

**DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS**

## **5.1 USO CLÍNICO EN DOLOR CRÓNICO (VÍA, DOSIS, FORMULACIÓN, DURACIÓN Y COMPARADORES)**

La evidencia publicada entre 2020 y 2025 describe un espectro diverso de vías y formulaciones de tetrahidrocannabinol (THC) y combinaciones con otros cannabinoides, incluyendo formulaciones farmacéuticas estandarizadas basadas en análogos sintéticos del THC, como el dronabinol y la nabilona, empleadas en diversos contextos clínicos para el manejo del dolor crónico refractario, dada su acción agonista sobre los receptores CB1 y su farmacocinética controlada.

Estas distintas presentaciones configuran estrategias terapéuticas complementarias en el tratamiento del dolor crónico, donde las principales modalidades incluyen la inhalación dosificada, las cápsulas orales, los sistemas transdérmicos, los sprays oromucosos y los extractos híbridos prescritos en práctica real. Cada una se caracteriza por un perfil particular de inicio de acción, estabilidad de la exposición, necesidad de titulación y comparadores empleados en los estudios.

La inhalación dosificada con dispositivos controlados ha sido utilizada en entornos experimentales, con dosis únicas bajas de THC. Este esquema permite medir respuestas rápidas en minutos y modelar el potencial analgésico de acción inmediata. Sin embargo, no se orienta al uso prolongado ni a esquemas de mantenimiento, lo que limita su aplicabilidad clínica más allá de contextos agudos o de investigación. Aun así, aporta información sobre la farmacocinética y los efectos tempranos del THC inhalado (Almog et al., 2020).

Las cápsulas orales representan una de las modalidades más estudiadas en ensayos clínicos multicéntricos. En estos esquemas, los pacientes recibieron THC, CBD o combinaciones en

proporciones 1:1 y 1:2, con titulación gradual para priorizar la tolerabilidad. La duración de la intervención osciló entre seis y ocho semanas, con placebo como comparador. Este patrón refleja un escenario controlado que intenta aproximarse a la práctica clínica, aunque el tiempo de seguimiento es corto para evaluar resultados de largo plazo (Zubcevic et al., 2023; Hansen et al., 2023).

La formulación transdérmica se evaluó en neuropatía diabética dolorosa, con parches que combinaban THC, CBD y CBN en tres niveles de dosis predeterminados. Este modelo difiere del oral, ya que evita la autoajustabilidad y ofrece una exposición continua y estable durante doce semanas. La comparabilidad entre pacientes aumenta, pero se pierde la flexibilidad de ajuste clínico. La vía transdérmica aporta una alternativa innovadora que podría mejorar la adherencia y la seguridad en algunos contextos clínicos (Seevathee et al., 2025).

Los sprays oromucosos, en particular las preparaciones THC:CBD en proporción 1:1, se han usado en estudios de práctica clínica como alternativa frente a opioides de liberación prolongada. El ajuste gradual en número de pulverizaciones permite personalizar el tratamiento y ofrece un comparador activo de relevancia terapéutica. Estos esquemas reflejan situaciones reales de manejo de pacientes con dolor neuropático severo y ofrecen evidencia de equivalencia o superioridad clínica frente a tratamientos convencionales (Ueberall et al., 2022).

Los registros poblacionales, como el programa de cannabis medicinal en Nueva York, aportan una visión diferente, centrada en la duración de la exposición más que en la dosis o la formulación exacta. En este contexto, se distinguen usuarios de corto plazo ( $\leq 30$  días) y de uso prolongado ( $> 30$  días), lo que refleja un escenario heterogéneo de prácticas médicas y productos disponibles. Aunque no permite reconstruir con precisión la dosificación, la gran muestra

poblacional aporta información útil sobre patrones de uso y posibles efectos acumulados (Nguyen et al., 2023).

Las cohortes prospectivas en Alemania y Australia complementan esta visión, documentando prescripciones de extractos híbridos o combinaciones de THC y CBD en aceites, cápsulas y sprays. La titulación fue flexible y dependiente del criterio clínico, con seguimientos de seis a doce meses. Estos estudios resaltan la adaptabilidad del manejo real, donde la dosificación exacta no siempre se consigna, pero se refleja el ajuste continuo según respuesta y tolerabilidad. Aportan, además, datos valiosos sobre adherencia y persistencia en condiciones reales (Wagner et al., 2025; Tait et al., 2025).

Las revisiones sistemáticas confirman patrones comunes: el predominio de formulaciones no inhaladas (orales, oromucosas y tópicas), la frecuencia del uso de combinaciones THC:CBD 1:1, el comparador placebo en la mayoría de ensayos y la duración corta de los seguimientos (4–12 semanas). Sin embargo, también integran estudios observacionales que muestran un uso prolongado en la práctica real, lo que sugiere que los esquemas de investigación pueden subestimar la duración y complejidad del uso clínico rutinario (Wang et al., 2021; Chou et al., 2025; Bilbao & Spanagel, 2022).

En conjunto, la evidencia describe un panorama de uso clínico heterogéneo del THC en dolor crónico, donde coexisten esquemas de acción rápida (inhalación) con modelos de liberación sostenida (oral, transdérmico, oromucoso). Los comparadores varían desde placebo hasta opioides de uso habitual, lo que enriquece la interpretación clínica. Este cuerpo de literatura no solo caracteriza la diversidad de vías y dosis, sino que también evidencia la necesidad de estandarización para facilitar la extrapolación de resultados y su aplicabilidad en distintos sistemas de salud.

## 5.2 EFICACIA TERAPÉUTICA Y POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

La eficacia del tetrahydrocannabinol THC en dolor crónico depende en gran medida de la vía de administración y la formulación. En el ensayo de inhalación dosificada, dosis únicas de 0,5 y 1,0 mg redujeron el dolor de forma rápida, con descensos de hasta 2,95 puntos en VAS 0-10, siendo la dosis de 1 mg superior a placebo. El efecto fue máximo a los 15 minutos y se mantuvo por pocas horas, lo que lo posiciona como opción para analgesia inmediata, más que para control sostenido (Almog et al., 2020).

En contraste, los estudios con cápsulas orales de THC, CBD o combinaciones no lograron demostrar superioridad frente a placebo tras seis a ocho semanas de tratamiento. Los descensos oscilaron entre 0,6 y 1,9 puntos en NRS, similares a placebo (-1,9 puntos). La vía oral mostró limitaciones por la variabilidad de absorción y la aparición de mareo, somnolencia y boca seca que dificultaron la titulación, lo que restringe su aplicabilidad clínica (Zubcevic et al., 2023; Hansen et al., 2023).

La formulación transdérmica THC:CBD:CBN evidenció una reducción clínicamente relevante y mantenida del dolor en neuropatía diabética. El puntaje NPSI descendió cerca de un 78 % a las 12 semanas, con diferencias de  $\approx 17$  puntos frente a placebo, y una tendencia a mayor beneficio en dosis más altas. El perfil adverso fue favorable, con reacciones cutáneas leves y autolimitadas (Seevathee et al., 2025).

En contextos de práctica real, el spray oromucoso THC:CBD 1:1 mostró beneficios superiores a los opioides de liberación prolongada, con una mejoría global del dolor de 58 % frente a 28 % en 24 semanas, además una menor tasa de abandono atribuible a eventos adversos (Ueberall

et al., 2022). Cohortes como ESCAPE y QUEST reportaron descensos de 2 a 3,5 puntos en NRS y reducciones de ~14 puntos en QLQ-C30 a lo largo de 6 a 12 meses, con mayor impacto en pacientes sin experiencia previa con cannabis (Wagner et al., 2025; Tait et al., 2025).

Otros estudios observacionales aportaron evidencia indirecta, como la cohorte de Nueva York, donde los pacientes que usaron cannabis medicinal por más de 30 días redujeron sus dosis de opioides en un 48–51 %, frente a un 4–14 % en quienes lo usaron menos tiempo. Esto refuerza el potencial del THC y sus análogos como coadyuvantes en la reducción del consumo de opioides (Nguyen et al., 2023).

Las revisiones sistemáticas confirman que los cannabinoides producen beneficios modestos. En promedio, la reducción del dolor frente a placebo se sitúa entre 0,5 y 1 punto en NRS/VAS, con aproximadamente un 10 % más de respondedores que alcanzan la mejoría mínima clínicamente importante. Los preparados oromucosos 1:1 y los de THC alto son los más consistentes, mientras que el CBD aislado no muestra beneficio (Wang et al., 2021; Chou et al., 2025; Bilbao & Spanagel, 2022). Además, dichas revisiones incluyen formulaciones sintéticas estandarizadas, como dronabinol y nabilona, que han mostrado eficacia analgésica discreta pero reproducible en contextos de dolor refractario, con perfiles de seguridad similares a los extractos naturales.

En cuanto a seguridad, los efectos adversos más frecuentes fueron mareo, somnolencia, náusea y boca seca, generalmente leves y dosis-dependientes. Se reportaron eventos particulares según la vía: tos y sensación de “high” con inhalado, reacciones locales con parches y menor incidencia de efectos adversos graves en comparación con tratamientos opioides. La mayoría de los eventos fueron transitorios y se resolvieron sin intervención médica.

La tasa de abandonos por efectos adversos fue baja, aunque más frecuente en preparaciones con THC alto o en esquemas de titulación rápida (Zubcevic et al., 2023; Hansen et al., 2023). En estudios de práctica real, los pacientes tratados con nabiximols reportaron menos eventos y menos retiros que quienes recibían opioides, lo que sugiere un perfil de tolerabilidad competitivo (Ueberall et al., 2022).

En cuanto a las revisiones sistemáticas también evidencian que los cannabinoides aumentan la probabilidad de presentar “al menos un evento adverso” frente a placebo, aunque los eventos graves son poco frecuentes y las tasas de retención no difieren significativamente de controles (Wang et al., 2021; Chou et al., 2025; Bilbao & Spanagel, 2022). Este patrón respalda que, pese a los efectos secundarios neurológicos, el tratamiento es generalmente manejable y aceptable en la práctica clínica.

En conjunto, la evidencia sugiere que el THC y sus combinaciones aportan un alivio modesto, pero clínicamente significativo del dolor crónico, con resultados más consistentes en formulaciones transdérmicas, oromucosas y en cohortes de seguimiento prolongado. La seguridad se caracteriza por efectos leves y previsibles, mientras que los eventos graves son raros. El balance riesgo-eficacia depende de la formulación y de la población tratada, lo que subraya la importancia de un ajuste individualizado y de la selección cuidadosa del producto.

Finalmente, la interpretación de estos hallazgos debe considerar la calidad metodológica predominantemente moderada identificada en los estudios incluidos, caracterizada por variaciones en tamaños muestrales, escalas de medición y tiempos de seguimiento. Estas diferencias limitan la solidez comparativa y dificultan la generalización de los resultados, especialmente en desenlaces funcionales y de calidad de vida. No obstante, la consistencia

observada en la tendencia hacia la reducción del dolor respalda la relevancia clínica del THC y sus análogos como alternativas terapéuticas complementarias en el manejo del dolor crónico refractario.

### **5.3 BALANCE RIESGO–BENEFICIO DEL USO DE THC EN ADULTOS CON DOLOR CRÓNICO**

La evidencia disponible muestra que el balance riesgo–beneficio del THC en dolor crónico es variable y depende de la vía de administración, la formulación y el contexto clínico. En promedio, el beneficio sobre el dolor es pequeño a moderado, con resultados más consistentes en neuropatías periféricas y en el uso de formulaciones estandarizadas como los parches transdérmicos o el spray oromucosal 1:1 (Seevathee et al., 2025; Ueberall et al., 2022).

Asimismo, las revisiones sistemáticas recientes incluyen formulaciones farmacéuticas estandarizadas de agonistas sintéticos del receptor CB1, como el dronabinol y la nabilona, que muestran una eficacia comparable al THC natural en contextos de dolor crónico refractario, con un perfil de seguridad predecible y dosis controladas (Bilbao & Spanagel, 2022; Chou et al., 2025). Por el contrario, las cápsulas orales no superaron al placebo en periodos de 6–8 semanas, lo que limita su aplicabilidad en el corto plazo (Zubcevic et al., 2023; Hansen et al., 2023).

Los estudios observacionales aportan mayor validez externa y reportan mejoras sostenidas de dolor y calidad de vida a 6–12 meses con cannabis medicinal, en especial cuando se utilizan formulaciones 1:1 y titulación clínica individualizada (Wagner et al., 2025; Tait et al., 2025). Además, se ha documentado un efecto ahorrador de opioides en pacientes con uso crónico de estos fármacos, lo cual posiciona al THC como una estrategia complementaria en la desescalada

de opioides (Nguyen et al., 2023). Estas observaciones amplían la perspectiva de su beneficio más allá del control sintomático inmediato.

En cuanto a seguridad, los eventos adversos (EA) más comunes son neurológicos leves, como mareo, somnolencia, náusea y boca seca. La frecuencia de estos EA es dosis-dependiente, mayor en preparados con alto contenido de THC, y representa la principal limitación para la escalada de dosis (Zubcevic et al., 2023; Hansen et al., 2023). Sin embargo, los estudios coinciden en que los eventos adversos graves son poco frecuentes y las tasas de abandono son bajas, lo que sugiere que la mayoría de los efectos indeseables son manejables con ajustes de dosis o ratio (Ueberall et al., 2022; Tait et al., 2025).

Las revisiones sistemáticas consolidan este panorama, los preparados con THC o combinaciones THC:CBD generan una reducción pequeña pero significativa del dolor frente a placebo, con eventos adversos leves a moderados. El spray oromucosal 1:1 presenta el mejor equilibrio entre eficacia y tolerabilidad, seguido de los análogos sintéticos, cuya farmacocinética controlada permite una titulación más predecible, mientras que el CBD aislado no demuestra beneficios relevantes (Wang et al., 2021; Chou et al., 2025; Bilbao & Spanagel, 2022).

En conclusión, el THC y sus combinaciones, así como también los análogos sintéticos, pueden considerarse una alternativa adyuvante en el manejo del dolor crónico, especialmente en pacientes con dolor neuropático refractario o en aquellos con alta dependencia a opioides. Su implementación debe basarse en una selección cuidadosa, titulación lenta y un seguimiento estrecho de seguridad. De esta manera, se logra maximizar el beneficio clínico esperado mientras se minimizan los riesgos, lo que respalda un uso selectivo y monitorizado más que un empleo generalizado.

**CAPÍTULO VI**

**CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 6.1 CONCLUSIONES

- El uso de THC en el manejo del dolor crónico en adultos se orienta principalmente a formulaciones estandarizadas no inhaladas, como el spray oromucosal y los parches transdérmicos, las cuales permiten una dosificación controlada y una mejor tolerabilidad. En contraste, las preparaciones orales muestran una respuesta más variable y resultados menos consistentes a corto plazo, por lo que su utilidad parece limitada en monoterapia. La titulación gradual y la supervisión médica continua son esenciales para optimizar la dosis y minimizar reacciones adversas.

Además, los análogos sintéticos del THC, gracias a su farmacocinética más predecible, ofrecen una alternativa útil en contextos clínicos específicos. Finalmente, las formulaciones combinadas (por ejemplo, THC:CBD) muestran perfiles de tolerabilidad más favorables, razón por la cual también fueron consideradas en esta revisión.

- La evidencia indica una reducción del dolor de pequeña a moderada, con mejores resultados en dolor neuropático y respuesta más visible a partir de 8–12 semanas de tratamiento continuo. Además, se observa mejoría en calidad de vida y funcionalidad en varios estudios. Los hallazgos de práctica real respaldan estos efectos en seguimientos prolongados, aunque las diferencias entre estudios sugieren un beneficio clínico selectivo y dependiente del contexto de cada paciente.
- El perfil de seguridad del THC es en general predecible y manejable, con efectos adversos como mareo, somnolencia, náusea y sequedad bucal, que suelen ser leves y dosis-dependientes. Los eventos graves son poco frecuentes y no se ha identificado una señal de toxicidad severa sostenida. La incidencia de efectos adversos aumenta con preparaciones de

alto contenido de THC, lo que subraya la importancia de la individualización de la dosis, la supervisión médica continua y el uso de formulaciones reguladas y controladas.

- En síntesis, el uso de THC en adultos con dolor crónico presenta un balance riesgo–beneficio condicionalmente favorable como terapia adyuvante en pacientes cuidadosamente seleccionados, en particular aquellos con dolor neuropático refractario o que buscan reducción del consumo de opioides. El uso de formulaciones estandarizadas, ratios definidos y estrategias de titulación lenta mejora la tolerabilidad y favorece la adherencia, permitiendo un alivio sintomático y una mejoría funcional con riesgos previsibles y manejables. Su uso no debe generalizarse y persisten incertidumbres a largo plazo, especialmente en seguridad prolongada y variabilidad entre formulaciones.

## **6.2 RECOMENDACIONES**

- Seleccionar cuidadosamente a los pacientes candidatos, considerando dolor neuropático refractario, metas realistas y ausencia de contraindicaciones relevantes, priorizando aquellos que puedan beneficiarse de estrategias adyuvantes y reducción progresiva de opioides cuando corresponda.
- Informar de manera clara y accesible a los pacientes sobre beneficios esperados, posibles riesgos y límites de la terapia, para mejorar la adherencia y favorecer un uso seguro, explicando que el alivio suele ser modesto y dependiente de la formulación utilizada.
- Priorizar formulaciones estandarizadas no inhaladas (ej. THC:CBD 1:1 oromucosal o transdérmico) sobre cápsulas orales en periodos cortos, debido a su farmacocinética más estable y mejor tolerabilidad documentada.

- Iniciar con dosis bajas y titulación lenta, definiendo metas clínicas claras y reevaluar en 4–8 semanas de tratamiento y escalar, mantener o suspender según eficacia y tolerabilidad, considerando que los eventos adversos son dosis-dependientes y más frecuentes con THC alto.
- Monitorear activamente efectos adversos frecuentes (mareo, somnolencia, náusea, interferencia funcional) e interacciones con depresores del SNC.
- Evitar co-prescripción innecesaria de sedantes y alcohol, y utilizar con precaución en pacientes con antecedentes psiquiátricos no controlados.
- Considerar la reducción progresiva de opioides cuando corresponda, con seguimiento estructurado, ya que la evidencia observacional sugiere un posible efecto ahorrador de opioides en usuarios de cannabis medicinal de uso prolongado.
- Fortalecer la implementación de la Ley N.º 10113 y el RTCR 515:2024 en Costa Rica mediante protocolos clínicos, capacitación y vigilancia farmacológica, promoviendo el uso exclusivo de productos regulados y estandarizados.
- Desarrollar sistemas robustos de farmacovigilancia y registros clínicos que documenten vía, dosis, eficacia, adherencia y efectos adversos, para mejorar la seguridad y permitir ajustes basados en datos reales.
- Promover educación continua y campañas de sensibilización para reducir el estigma y fomentar un uso terapéutico responsable del THC, especialmente en profesionales encargados del seguimiento y titulación.
- Impulsar estudios clínicos nacionales y multicéntricos con seguimientos  $\geq 6$ –12 meses, comparadores activos y evaluación económica para generar evidencia local, incluyendo estudios que evalúen formulaciones sintéticas y combinadas en poblaciones específicas.

## BIBLIOGRAFÍA

Acuña-Aguilar, C., Fernández-Cordero, A., & Benavides-Lara, A. (2022). Prevalencia de dolor crónico en personas adultas en Costa Rica, enero-2020 a marzo-2021. *Revista Terapéutica*, 16(1), 50-66. <https://doi.org/10.33967/rt.v15i2.140>

Akgün, K., Essner, U., Seydel, C., & Ziemssen, T. (2019). Daily practice managing resistant multiple sclerosis spasticity with Delta-9-tetrahydrocannabinol: cannabidiol oromucosal spray: A systematic review of observational studies. *Journal of Central Nervous System Disease*, 11. <https://doi.org/10.1177/1179573519831997>

Almog, S., Aharon-Peretz, J., Vulfsons, S., Ogintz, M., Abalia, H., Lupo, T., Hayon, Y., & Eisenberg, E. (2020). The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *European Journal of Pain*, 24(8), 1505–1516. <https://doi.org/10.1002/ejp.1605>

Alonso Cortez-Resendiz, A., Leiter, T. J., Riela, S. M., Graziane, N. M., Raup-Konsavage, W. M., & Vrana, K. E. (2025). The pharmacology of cannabinoids in chronic pain. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 8(1), 31–46. <https://doi.org/10.1159/000543813>

American Lung Association. (2014). Marijuana and lung health. <https://www.lung.org/quit-smoking/smoking-facts/health-effects/marijuana-and-lung-health>

Arkell, T. R., Downey, L. A., Hayley, A. C., & Roth, S. (2023). Assessment of medical cannabis and health-related quality of life. *JAMA Network Open*, 6(5), e2312522. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.12522>

Ato, M., López, J. J., & Benavente, A. (2013). Un sistema de clasificación de los diseños de investigación en psicología. *Anales de Psicología*, 29(3), 1038–1059. <https://doi.org/10.6018/analesps.29.3.178511>

Batalla, A., Bhattacharyya, S., Yücel, M., Fusar-Poli, P., Crippa, J. A., Nogué, S., Torrens, M., Pujol, J., Farré, M., & Martin-Santos, R. (2013). Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: A systematic review of adolescent and adult findings. *PLOS ONE*, 8(2), e55821. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055821>

Bilbao, A., & Spanagel, R. (2022). Medical cannabinoids: A pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Medicine*, 20(1), 259. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02459-1>

Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, 10(4), 287–333. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>

Catalisano, G., Campione, G. M., Spurio, G., Galvano, A. N., Palmeri di Villalba, C., Ippolito, M., & Cortegiani, A. (2024). Neuropathic pain, antidepressant drugs, and inflammation: A narrative review. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*, 4(67). <https://doi.org/10.1186/s44158-024-00204-z>

Chou, R., Ahmed, A. Y., Dana, T., Morasco, B. J., Bougatsos, C., Fu, R., Williams, L., & Iivlev, I. (2024). Living systematic review on cannabis and other plant-based treatments for chronic pain: 2024 update (Comparative Effectiveness Review No. 250). Agency for Healthcare Research and Quality. <https://doi.org/10.23970/AHRQEPCCER250>

Fine, P. G., & Rosenfeld, M. J. (2013). The Endocannabinoid System, Cannabinoids, and Pain. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 4(4). <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10129>

Gómez-García, D. M., & García-Perdomo, H. A. (2022). Cannabis medicinal: Puntos críticos para su uso clínico. *Biomédica*, 42(3), 450-459. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6468>

Government of Canada. (2023). Regulations under the Cannabis Act. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/laws-regulations/regulations-support-cannabis-act.html>

Gunn, J. K. L., Rosales, C. B., Center, K. E., Nuñez, A., Gibson, S. J., Christ, C., & Ehiri, J. E. (2016). Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 6(4), e009986. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009986>

Hansen, J. S., Gustavsen, S., Roshanisefat, H., Kant, M., Biering-Sørensen, F., Andersen, C., Olsson, A., Chow, H. H., Asgari, N., Hansen, J. R., Nielsen, H. H., Hansen, R. M., Petersen, T., Oturai, A. B., Sellebjerg, F., Sædder, E. A., Kasch, H., Rasmussen, P. V., Finnerup, N. B., & Svendsen, K. B. (2023). Cannabis-based medicine for neuropathic pain and spasticity—A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Pharmaceuticals*, 16(8), 1079. <https://doi.org/10.3390/ph16081079>

Hierro Fuster, E. (2024, octubre). Abordaje terapéutico del paciente con dolor crónico. *NPunto*, 7(79). <https://www.npunto.es/revista/79/abordaje-terapeutico-del-paciente-con-dolor-cronico>

Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2022). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 6.3)*. Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook>

Hoch, E., Volkow, N. D., Friemel, C. M., Scheller, T., & Bhattacharyya, S. (2025). Cannabis, cannabinoids and health: A review of evidence on risks and medical benefits. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 275(4), 281–292. <https://doi.org/10.1007/s00406-024-01880-2>

Hoegh, M. (2022). Pain Science in Practice (Part 3): Peripheral Sensitization. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 52(6), 303–306. <https://doi.org/10.2519/jospt.2022.11202>

Huang, W.-J., Chen, W.-W., & Zhang, X. (2016). *Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control* (Review). *Molecular Medicine Reports*, 14(4), 2899–2903. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5585>

Jeddi, H. M., Busse, J. W., Sadeghirad, B., Levine, M., Zoratti, M. J., Wang, L., Noori, A., Couban, R. J., & Tarride, J.-E. (2024). Cannabis for medical use versus opioids for chronic non-cancer pain: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *BMJ Open*, 14(1), e068182. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-068182>

Ji, R. R., Nackley, A., Huh, Y., Terrando, N., & Maixner, W. (2018). Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology*, 129(2), 343–366. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130>

Lauckner, J. E., Jensen, J. B., Chen, H. Y., Lu, H. C., Hille, B., & Mackie, K. (2008). GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(7), 2699–2704. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711278105>

Lecanda, R. Q., & Castaño, C. M. (2002). Introducción a la metodología de investigación cualitativa. *Revista de Psicodidáctica*, (14), 5–40. <https://ojs.ehu.es/index.php/psicodidactica/article/view/142>

Leen, N. A., Kowal, M. A., Batalla, A., & Bossong, M. G. (2024). The effects of standardized cannabis products in healthy volunteers and patients: a systematic literature review. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1411631. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1411631>

Legare, C. A., Raup-Konsavage, W. M., & Vrana, K. E. (2022). Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology*, 107(3-4), 131-149. <https://doi.org/10.1159/000521683>

Ligresti, A., De Petrocellis, L., & Di Marzo, V. (2016). From endocannabinoid profiling to the discovery of new endocannabinoid targets. *Physiological Reviews*, 96(4), 1593–1659. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2016>

Lucas, C. J., Galettis, P., & Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(11), 2477–2482. <https://doi.org/10.1111/bcp.13710>

MacCallum, C. A., & Russo, E. B. (2018). Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine*, 49, 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.004>

McDonagh, M. S., Wagner, J., Ahmed, A. Y., Fu, R., Morasco, B., Kansagara, D., & Chou, R. (2021). Living systematic review on cannabis and other plant-based treatments for chronic pain (AHRQ Comparative Effectiveness Review No. 250; AHRQ Publication No. 21(22)-EHC036).

Agency for Healthcare Research and Quality (US).

<https://doi.org/10.23970/AHRQEPCER250>

Millán-Guerrero, R. O., & Isais-Millán, S. (2023). Cannabis and the exocannabinoid and endocannabinoid systems. Their use and controversies. *Gaceta Médica de México*, 155(5), 3729. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000334>

Ministerio de Salud de Costa Rica. (2025). Reglamento Técnico RTCR 515:2024 para productos medicinales a base de cannabis.

<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/prensa/62-noticias-2025/2162-costa-rica-inicia-registro-de-productos-medicinales-a-base-de-cannabis-con-the>

Montoya, Z. et al. (2020). Cannabis contaminants limit pharmacological use of medical cannabis. *Frontiers in Pharmacology*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.571832>

Mücke, M., Phillips, T., Radbruch, L., Petzke, F., & Häuser, W. (2018). Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD012182. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2>

Nachnani, R., Knehans, A., Neighbors, J. D., Kocis, P. T., Lee, T., Tegeler, K., Trite, T., Raup-Konsavage, W. M., & Vrana, K. E. (2024). Systematic review of drug–drug interactions of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol, and Cannabis. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1282831. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1282831>

Narvaez Tamayo, M. A., Aguayo, C., Atencio, E., Garcia, J. B., Cabrera, C., Castañeda, C., Castroman, P., Elizeche, G., Gomez, P., Guaycochea, S., Guerrero, M., Guillen, R., Pereira, C. L., López, G., Macias, J., Martinez, B., Mejia, F., Orrillo, E., Oliveira, J. O., ... Toro, M. (2024).

Pain as a disease in the new International Classification of Diseases (ICD-11): Latin American expert consensus. *Pain Management*, 14(3), 139-151. <https://doi.org/10.2217/pmt-2023-0096>

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2017). *The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research*. The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24625>

Nguyen, T., Li, Y., Greene, D., Stancliff, S., & Quackenbush, N. (2023). Changes in prescribed opioid dosages among patients receiving medical cannabis for chronic pain, New York State, 2017–2019. *JAMA Network Open*, 6(1), e2254573. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.54573>

Nicholson, B. (2003). Responsible prescribing of opioids for the management of chronic pain. *Drugs*, 63(1), 17–32. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363010-00002>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Poyatos, L., Pérez-Acevedo, A. P., Papaseit, E., et al. (2020). Oral administration of cannabis and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) preparations: a systematic review. *Medicina*, 56(6), 309. <https://doi.org/10.3390/medicina56060309>

Rice, A. S. C., Smith, B. H., & Blyth, F. M. (2016). Pain and the global burden of disease. *Pain*, 157(4), 791–796. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000454>

Safi, S., Patil, S., Sharma, M., & Dey, S. (2024). Cannabinoids in the treatment of chronic pain: A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Pain Research*, 17, 205–217. <https://doi.org/10.2147/JPR.S414417>

Schurman, L. D., Lu, D., Kendall, D. A., Howlett, A. C., & Lichtman, A. H. (2019). Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. En M. A. Nader & Y. L. Hurd (Eds.), *Substance Use Disorders* (Vol. 258, pp. 323-353). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/164\\_2019\\_298](https://doi.org/10.1007/164_2019_298)

Seevathee, K., Kessomboon, P., Manimmanakorn, N., Luangphimai, S., Thaneerat, T., Wanaratna, K., Plengphanich, S., Thaenkham, T., & Sena, W. (2024). Efficacy and safety of transdermal medical cannabis (THC:CBD:CBN formula) to treat painful diabetic peripheral neuropathy of lower extremities. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 8(1), 1–14. <https://doi.org/10.1159/000542511>

Simões Tomás, S. M. S., & Trincão, P. R. R. (2024). Effectiveness of cannabinoids treatment in pain management and other fibromyalgia-associated symptoms: A case series. *Journal of Alternative & Complementary Integrative Medicine*, 10, 493. <https://doi.org/10.24966/ACIM-7562/100493>

Sorensen, C. J., DeSanto, K., Borgelt, L., Phillips, K. T., & Monte, A. A. (2017). Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment---a Systematic Review. *Journal of Medical Toxicology*, 13(1), 71–87. <https://doi.org/10.1007/s13181-016-0595-z>

Soria-Lara, D. M., Gaitán-Vélez, B. V., Jiménez-Islas, H., & Miranda-López, R. (2019). El sistema de endocannabinoides como regulador de la lipogénesis y su posible modulación por la mangiferina. *Revista Biomédica*, 30(2), 83–102. <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v30i2.638>

Strand, N., D'Souza, R. S., Karri, J., Kalia, H., Weisbein, J., Kassa, B. J., Hussain, N., Chitneni, A., Budwany, R. R., Hagedorn, J., Pope, J. E., Deer, T. R., & Sayed, D. (2023). Medical cannabis: A review from the American Society of Pain and Neuroscience (ASPN). *Journal of Pain Research*, 16, 4217–4228. <https://doi.org/10.2147/JPR.S425862>

Tait, M.-A., Costa, D. S. J., Campbell, R., Warne, L. N., Norman, R., Schug, S., & Rutherford, C. (2025). Improvements in health-related quality of life are maintained long-term in patients prescribed medicinal cannabis in Australia: The QUEST Initiative 12-month follow-up observational study. *PLOS ONE*, 20(4), e0320756. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0320756>

Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., ... Wang, S. J. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 156(6), 1003–1007. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000160>

Ueberall, M. A., Vila Silván, C., Essner, U., & Mueller-Schwefe, G. H. H. (2022). Effectiveness, safety, and tolerability of nabiximols oromucosal spray versus typical oral long-acting opioid analgesics in patients with severe neuropathic back pain: Analysis of 6-month real-world data from the German Pain e-Registry. *Pain Medicine*, 23(4), 745–760. <https://doi.org/10.1093/pm/pnab263>

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2023). *World Drug Report 2023*. [https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23\\_Exsum\\_fin\\_SP.pdf](https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_Exsum_fin_SP.pdf)

Urbón Puigbarraca, M. A. (2019). Acute hepatic failure due to accidental overdose of paracetamol. *Causes. Ars Pharmaceutica*, 60(3), 177–184. <https://doi.org/10.30827/ars.v60i3.8775>

Vázquez, M., Guevara, N., Maldonado, C., Cáceres Guido, P., & Schaiquevich, P. (2020). Potential pharmacokinetic drug--drug interactions between cannabinoids and drugs used for chronic pain. *BioMed Research International*, 2020, 3902740. <https://doi.org/10.1155/2020/3902740>

Ventola, C. L. (2020). Ethical and Legal Issues in Medical Cannabis: Balancing Risks and Benefits. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 33(1), 147–156. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2020.01.190216>

Volkow, N. D., Hampson, A. J., & Baler, R. D. (2017). Don't Worry, Be Happy: Endocannabinoids and Cannabis at the Intersection of Stress and Reward. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 57, 285–308. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010716-104615>

Vučković, S., Srebro, D., Vujović, K. S., Vučetić, Č., & Prostran, M. (2018). Cannabinoids and pain: New insights from old molecules. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1259. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01259>

Wagner, Y., Samel, I., Probst, K., Schollenberger, L., Ruckes, C., & Nadstawek, J. (on behalf of the ESCAPE Study Group). (2025). How to ESCAPE from pain? An observational study on improving pain and quality of life with the Cannamedical® hybrid cannabis extract. *Advances in Therapy*, 42, 4367–4389. <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03262-z>

Wang, L., Hong, P. J., May, C., Rehman, Y., Oparin, Y., Hong, C. J., Hong, B. Y., AminiLari, M., Gallo, L., Kaushal, A., Craigie, S., Couban, R. J., Kum, E., Shanthanna, H., Price, I., Upadhye, S., Ware, M. A., Campbell, F., Buchbinder, R., ... Busse, J. W. (2021). Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: A systematic review

and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*, 374, n1034.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.n1034>

Wiech, K., & Tracey, I. (2009). The influence of negative emotions on pain: Behavioral effects and neural mechanisms. *NeuroImage*, 47(3), 987–994.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.059>

World Health Organization. (2018). *Cancer pain relief: With a guide to opioid availability* (3rd ed.). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43944>

Zeraatkar, D., Cooper, M. A., Agarwal, A., Vernooij, R. W. M., Leung, G., Loniewski, K., Dookie, J. E., Ahmed, M. M., Hong, B. Y., Hong, C., Hong, P., Couban, R., Agoritsas, T., & Busse, J. W. (2022). Long-term and serious harms of medical cannabis and cannabinoids for chronic pain: A systematic review of non-randomised studies. *BMJ Open*, 12(8), e054282.  
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054282>

Zhang, S., Ning, Y., Yang, Y., Li, X., Chen, L., & Wu, H. (2025). Decoding pain chronification: Mechanisms of the acute-to-chronic transition [Traducción propia]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 18, 1596367. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2025.1596367>

Zoppi, S., Madrigal, J. L., Caso, J. R., García-Gutiérrez, M. S., Manzanares, J., Leza, J. C., & García-Bueno, B. (2014). Regulatory role of the cannabinoid CB<sub>2</sub> receptor in stress-induced neuroinflammation in mice. *British Journal of Pharmacology*, 171(11), 2814–2826.  
<https://doi.org/10.1111/bph.12607>

Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 833. <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>

Zubcevic, K., Petersen, M., Bach, F. W., Heinesen, A., Enggaard, T. P., Almdal, T. P., Holbech, J. V., Vase, L., Jensen, T. S., Hansen, C. S., Finnerup, N. B., & Sindrup, S. H. (2023). Oral capsules of tetra-hydro-cannabinol (THC), cannabidiol (CBD) and their combination in peripheral neuropathic pain treatment. *European Journal of Pain*, 27(4), 492–506.  
<https://doi.org/10.1002/ejp.2072>

## GLOSARIO Y ABREVIATURAS

### ABREVIATURAS

**2-AG:** 2-araquidonilglicerol.

**AEA:** Anandamida.

**AINEs:** Antiinflamatorios no esteroideos.

**CBD:** Cannabidiol.

**CB1 / CB2:** Receptores cannabinoides 1 y 2.

**CIE-11:** Clasificación Internacional de Enfermedades, 11.<sup>a</sup> edición.

**ECA:** Ensayo clínico aleatorizado.

**EA / EAG:** Evento adverso / evento adverso grave.

**FAAH:** Hidrolasa de amidas de ácidos grasos.

**GRADE:** Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation.

**GPR55:** Receptor acoplado a proteína G 55.

**IASP:** International Association for the Study of Pain.

**IRSN:** Inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina.

**MAGL:** Monoacilglicerol lipasa.

**MeSH:** Medical Subject Headings (términos de búsqueda biomédica).

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**PICO:** Paciente/Problema, Intervención, Comparador, Outcome (desenlace).

**PRISMA:** Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

**RS:** Revisión sistemática. (Usado en resultados).

**RTCR 515:2024:** Reglamento Técnico de Costa Rica 515:2024 (cannabis medicinal).

**SEC:** Sistema endocannabinoide.

**TENS:** Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea.

**THC:**  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol.

**TRPV1:** Receptor de potencial transitorio vanilloide 1.

**Ley 10113:** Ley que legaliza el uso medicinal del cannabis en Costa Rica.

## GLOSARIO

**Dolor crónico:** Dolor que persiste por >3 meses, pierde función de alarma y afecta funcionalidad, estado de ánimo y calidad de vida.

**CIE-11 (dolor crónico):** Clasifica el dolor crónico en primario y secundario (cáncer, posquirúrgico/postrauumático, neuropático, cefaleas secundarias, visceral, musculoesquelético).

**Sistema endocannabinoide (SEC):** Red de señalización lipídica con receptores CB1/CB2, ligandos endógenos y enzimas reguladoras, implicada en dolor, inflamación, sueño y ánimo.

**CB1:** Receptor predominante en SNC; modula liberación de neurotransmisores y la sensibilización central, favoreciendo analgesia y control emocional del dolor.

**CB2:** Receptor en células inmunes/tejidos periféricos; su activación ejerce efectos antiinflamatorios y neuroprotectores.

**Anandamida (AEA) y 2-AG:** Endocannabinoides sintetizados “a demanda” que actúan sobre CB1/CB2 para modular excitabilidad neuronal e inflamación.

**FAAH/MAGL:** Enzimas que degradan AEA y 2-AG; su inhibición prolonga la señal endocannabinoide.

**THC:** Principal fitocannabinoide psicoactivo con potencial analgésico; su uso clínico requiere valorar balance riesgo–beneficio.

**CBD:** Fitocannabinoide no psicoactivo con efectos antiinflamatorios/neuromoduladores; puede mejorar tolerabilidad al combinarse con THC.

**TRPV1 / GPR55:** Blancos moleculares adicionales del THC relacionados con nocicepción y excitabilidad neuronal.

**Nabiximols / Dronabinol / Nabilona:** Preparaciones cannabinoides reguladas para usos específicos (p. ej., espasticidad, náuseas por quimioterapia); en tu trabajo figuran como fármacos aprobados.

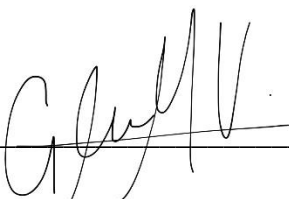
**RTCR 515:2024 / Ley 10113:** Marco regulatorio costarricense vigente para prescripción/dispensación de productos con THC.

## ANEXOS

### ANEXO N1

#### DECLARACIÓN JURADA

Yo **Gloriana Monge Vargas**, mayor de edad, portador de la cédula de identidad número 305130796 egresado de la carrera de **Medicina y Cirugía** de la Universidad Hispanoamericana, hago constar por medio de éste acto y debidamente apercebido y entendido de las penas y consecuencias con las que se castiga en el Código Penal el delito de perjurio, ante quienes se constituyen en el Tribunal Examinador de mi trabajo de tesis para optar por el título de **Licenciatura**, juro solemnemente que mi trabajo de investigación titulado: **BALANCE: RIESGO-BENEFICIO DEL TETRAHIDROCANNABINOL (THC) EN EL MANEJO DEL DOLOR CRÓNICO EN ADULTOS, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA 2025**, es una obra original que ha respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derecho de Autor y Derecho Conexos número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; incluyendo el numeral 70 de dicha ley que advierte; artículo 70. Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original. Asimismo, quedo advertido que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público. en fe de lo anterior, firmo en la ciudad de San José, a los, siete días del mes de octubre del año dos mil veinticinco.



---

Firma del estudiante

Cédula 305130796

**ANEXO N2****CARTA DEL TUTOR**

San José, 7 de octubre de 2025

Señores

Departamento de Registro

Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:


La estudiante **Gloriana Monge Vargas**, cédula de identidad número **3-0513-0796** me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: **“BALANCE: RIESGO-BENEFICIO DEL TETRAHIDROCANNABINOL (THC) EN EL MANEJO DEL DOLOR CRÓNICO EN ADULTOS, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA 2025”** el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía. He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría; y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación, antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos, conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

A)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
B)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	20%
C)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	30%
D)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	18%
E)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	20%
	TOTAL		98%

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura.

Atentamente,



Dra. Verónica Castro Hidalgo  
1-1774-0263 / Cód. 18015

## ANEXO N3

## CARTA DEL LECTOR

San José, 24 de noviembre de 2025

Universidad Hispanoamericana  
Sede Aranjuez  
Carrera de Medicina y Cirugía

Estimado señor

La estudiante Gloriana Monge Vargas, cédula de identidad 305130796, me ha presentado para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado "BALANCE: RIESGO-BENEFICIO DEL TETRAHIDROCANNABINOL (THC) EN EL MANEJO DEL DOLOR CRÓNICO EN ADULTOS, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA 2025", el cual ha elaborado para obtener su grado de LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGÍA.

He revisado y he hecho las observaciones relativas al contenido analizado, particularmente lo relativo a la coherencia entre el marco teórico y análisis de datos, la consistencia de los datos recopilados y la coherencia entre éstos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones correspondientes a las observaciones indicadas.

Por consiguiente, este trabajo cuenta con mi aval para ser presentado en la defensa pública.

Atentamente,

ANDRES  
SALVADOR  
ROMERO  
POLINI  
(FIRMA)

Firmado digitalmente por ANDRES  
SALVADOR ROMERO POLINI (FIRMA)  
DN: SERIALNUMBER=CFF-01-1101-  
0283, SN=ROMERO POLINI, G=  
ANDRES SALVADOR, C=CR, O=  
PERSONA FISICA, OU=CIUDADANO,  
CN=ANDRES SALVADOR ROMERO  
POLINI (FIRMA)  
Razón: Mi firma en este documento  
representa mi aceptación de los  
términos definidos  
Ubicación:  
Fecha: 2025.11.24 13:59:38-06'00'  
Foxit PDF Reader Versión: 2025.2.0

Dr. Andrés Salvador Romero Polini

Cédula 111010263

Código médico 7769

**ANEXO N4**

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA**  
**CENTRO DE INFORMACION TECNOLOGICO (CENIT)**  
**CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA**  
**REPRODUCCION PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA**  
**DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACION**

San José, 24/11/2025

Señores:

Universidad Hispanoamericana

Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

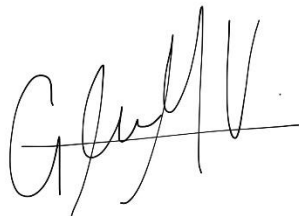
El suscrito (a) Gloriana Monge Vargas, con número de identificación 305130796 autor (a) del trabajo de graduación titulado Balance riesgo-beneficio del tetrahidrocannabinol (THC) en el manejo del dolor crónico en adultos, una revisión sistemática 2025, presentado y aprobado en el año 2025 como requisito para optar por el título de Licenciatura; sí autorizo al Centro de Información Tecnológico (CENIT) para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,

*Gloriana Monge Vargas*

305130796



## **ANEXO N5**

### **(Versión en línea dentro del Repositorio) LICENCIA Y AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA PUBLICAR Y PERMITIR LA CONSULTA Y USO**

#### **Parte 1. Términos de la licencia general para publicación de obras en el repositorio institucional**

Como titular del derecho de autor, confiero al Centro de Información Tecnológico (CENIT) una licencia no exclusiva, limitada y gratuita sobre la obra que se integrará en el Repositorio Institucional, que se ajusta a las siguientes características:

- a) Estará vigente a partir de la fecha de inclusión en el repositorio, el autor podrá dar por terminada la licencia solicitándolo a la Universidad por escrito.
- b) Autoriza al Centro de Información Tecnológico (CENIT) a publicar la obra en digital, los usuarios puedan consultar el contenido de su Trabajo Final de Graduación en la página Web de la Biblioteca Digital de la Universidad Hispanoamericana
- c) Los autores aceptan que la autorización se hace a título gratuito, por lo tanto, renuncian a recibir beneficio alguno por la publicación, distribución, comunicación pública y cualquier otro uso que se haga en los términos de la presente licencia y de la licencia de uso con que se publica.
- d) Los autores manifiestan que se trata de una obra original sobre la que tienen los derechos que autorizan y que son ellos quienes asumen total responsabilidad por el contenido de su obra ante el Centro de Información Tecnológico (CENIT) y ante terceros. En todo caso el Centro de Información Tecnológico (CENIT) se compromete a indicar siempre la autoría incluyendo el nombre del autor y la fecha de publicación.
- e) Autorizo al Centro de Información Tecnológica (CENIT) para incluir la obra en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.
- f) Acepto que el Centro de Información Tecnológico (CENIT) pueda convertir el documento a cualquier medio o formato para propósitos de preservación digital.
- g) Autorizo que la obra sea puesta a disposición de la comunidad universitaria en los términos autorizados en los literales anteriores bajo los límites definidos por la universidad en las “Condiciones de uso de estricto cumplimiento” de los recursos publicados en Repositorio Institucional.

SI EL DOCUMENTO SE BASA EN UN TRABAJO QUE HA SIDO PATROCINADO O APOYADO POR UNA AGENCIA O UNA ORGANIZACIÓN, CON EXCEPCIÓN DEL CENTRO DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICO (CENIT), EL AUTOR GARANTIZA QUE SE HA CUMPLIDO CON LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES REQUERIDOS POR EL RESPECTIVO CONTRATO O ACUERDO.