

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE DOLOR NEUROPÁTICO DE TIPO CENTRAL EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE¹

SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE: PHARMACOLOGIC THERAPY IN CENTRAL NEUROPATHIC PAIN FOR MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

² Andrés Mauricio Álvarez Pinzón.

³ Janice Maldonado.

Resumen

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad neurodesmielinizante de origen inmunológico que afecta a personas entre los 16 a 40 años de edad quienes presentan como síntoma asociado frecuente el dolor neuropático de tipo central en un porcentaje del 36% al 82% de los pacientes. Dichos síndromes de dolor neuropático se evidencian por disfunción del sistema nervioso central y lesión de las asas neurales y su recubrimiento mielinico causando discapacidad y deterioro de la calidad de vida de los pacientes.

Objetivo: Evaluar la efectividad analgésica con menos efectos secundarios de los tratamientos farmacológicos de dolor neuropático en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Metodología: Se realizó una estrategia de búsqueda identificando ensayos clínicos aleatorizados sobre tratamientos farmacológicos de dolor neuropático en Esclerosis Múltiple, en las bases de datos Pubmed (1965 – 2010), Cochrane (2000 – 2010), Lylacs (2000 – 2010), Proquest (2000 – 2010), Medline (1965 – 2010) con fecha de búsqueda mas reciente Diciembre 2010. Criterios de selección estudios clínicos controlados aleatorizados con evaluación subjetiva del dolor con evaluación de Jadad

Abstract

Multiple sclerosis is an immunological disease that affects people between 16 and 40 years of age who present central neuropathic pain more common as a rate percentage 36% to 82% of MS patients. The neuropathic pain syndromes dysfunction are evidenced by central nervous system dysfunction and injury to the neural loops and myelin coating causing disability and impaired quality of life of patients.

Objective: To evaluate the analgesic effectiveness with fewer side effects of pharmacological treatments of Central Neuropathic pain in MS patients.

Methodology: We performed a search strategy to identify randomized clinical trials on pharmacological treatments of neuropathic pain in Multiple Sclerosis in the PubMed database (1965 - 2010), Cochrane (2000 - 2010), Lylacs (2000 - 2010), Proquest (2000 - 2010), Medline (1965 - 2010) with more recent search date December 2010. Selection criteria Randomized controlled trials with subjective assessment of pain Jadad assessment greater than 3. As a result of the search and selection process is collected and analyzed 7 studies, 6

Recibido el 15/03/2012

Aprobado 15/06/2012

1. Artículo de revisión.

2. MD, Médico Cirujano, Universidad El Bosque. Especialista en Bioética, Universidad El Bosque. mauricioalvarez07@yahoo.com

3. MD. Médico Neurólogo, División de Neurología Universidad de Miami, Director, Jackson Memorial Centro Ambulatorio Clínica de Neurología, Investigador Centro de Esclerosis Múltiple

mayor a 3. Como resultado de la búsqueda y selección se recopilaron y analizaron 7 estudios, 6 de ellos que compararon cannabinoides contra placebo y uno comparó el anticonvulsivante lamotrigina contra placebo.

Resultados: En los estudios de ensayos clínicos aleatorizados de cannabinoides contra placebo se encontró una disminución significativa del dolor en 3 puntos con el tratamiento con dronabinol (cannabinoides) presentando efectos adversos leves siendo los más comunes vértigo, somnolencia, xerostomía y alteración del equilibrio que no comprometían la calidad de vida del paciente. El tratamiento del dolor neuropático en Esclerosis Múltiple con lamotrigina no fue significativo con un valor de $p=0,67$ y con diversos efectos secundarios. Sin embargo la insuficiente calidad de los estudios encontrados en la literatura y la falta de estudios específicos del tratamiento justifican una investigación adicional con la intervención de terapias farmacológicas como anticonvulsivantes, cannabinoides, opioides y antidepresivos tricíclicos, de tamaños de muestra adecuados con el uso la escala de evaluación del dolor neuropático en Esclerosis Múltiple.

Conclusiones: La disminución significativa del dolor neuropático de tipo central en pacientes que padecen esclerosis múltiple se presentó con la molécula dronabinol, los efectos secundarios fueron leves, siendo los más comunes: vértigo, somnolencia, boca seca y alteraciones en el equilibrio. La evidencia de los estudios de tratamiento de dolor neuropático en esclerosis múltiple con cannabinoides no son conclusivos y es necesario realizar ensayos clínicos con la molécula de dronabinol vs otras farmacoterapias y placebo para así proveer mayor información de la dosis terapéutica eficaz y segura para el tratamiento. Se requieren de más estudios clínicos basados en la evidencia respecto al tratamiento del dolor neuropático de tipo central en esclerosis múltiple dado que es una patología cada día de mayor incidencia poblacional y es necesario realizar estudios donde se presenten resultados específicos que comparen y muestren los medicamentos con mayor efectividad y menos efectos secundarios que eviten el abandono del tratamiento por parte de los pacientes y que garanticen una mejor calidad de vida.

Palabras clave: anticonvulsivantes; dolor; lamotrigina; esclerosis múltiple; cannabinoides; dolor neuropático, antidepresivos.

of them comparing cannabinoids with placebo and one compared the anticonvulsant lamotrigine versus placebo. Results: In randomized studies against placebo cannabinoid found a significant decrease in pain at 3 points with dronabinol treatment (cannabinoids). This therapy were presented mild adverse effects, most common dizziness, drowsiness, dry mouth and impairment of balance that does not compromised the quality of life of patients. The treatment of neuropathic pain in Multiple Sclerosis with lamotrigine was not significant with a $p\text{-value} = 0.67$ and various side effects. However, the poor quality of the studies found in literature and the lack of specific studies of treatment needs more investigation with the participation of drug therapies such as anticonvulsants, cannabinoids, opioids and tricyclic antidepressants, adequate sample sizes using the specific neuropathic pain scale in Multiple Sclerosis.

Conclusions: The significant reduction of neuropathic pain in patients with central type with multiple sclerosis presented with dronabinol the molecule, the side effects were mild, the most common: dizziness, drowsiness, dry mouth and changes in the balance. Evidence from studies of the treatment of neuropathic pain in multiple sclerosis cannabinoids are not conclusive and need to conduct clinical trials with the molecule of dronabinol and other drug vs. placebo in order to provide more information on the safe and effective therapeutic dose for treatment. Further studies are needed evidence-based clinical trials regarding the treatment of central neuropathic pain such as multiple sclerosis is a disease every day with the highest incidence and population studies are needed where specific results are presented comparing drugs and show greater effectiveness and fewer side effects that prevent the abandonment of treatment by patients and ensure a better quality of life.

Keywords: anticonvulsant, pain, lamotrigine, multiple sclerosis, cannabinoids, neuropathic pain, antidepressants.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria de tipo autoinmune que afecta el Sistema Nervioso Central (SNC) (1, 2,3) con presencia de degeneración axonal y aparición de lesiones focales en la sustancia blanca (2,3). La Esclerosis Múltiple afecta aproximadamente 350,000 individuos en los Estados Unidos de América y más de 1 millón de individuos en todo el mundo. En Colombia la población más afectada es Risaralda, continuado con Antioquia y la capital Bogotá. Para diagnosticar la enfermedad se deben diferenciar los signos y síntomas encontrándose más a menudo en la población entre los 16 y 40 años (4, 5, 6,7). El riesgo de padecer la enfermedad se encuentra por medio de una disposición genética referenciada en el desarrollo y representación del medio ambiental en el cual se desarrolla el individuo es por ello que la epidemiología no depende del índice genético si no del medio donde se desarrolla. El riesgo de padecer Esclerosis Múltiple es de 1 por 1000 (0.1%) en la población en general, este riesgo aumenta en un 20 a 40 por 1000 (2%–4%) cuando el primer rango de descendencia padece de la enfermedad (6, 8, 9,10).

Dentro de los síntomas más frecuentes de la enfermedad se encuentra el dolor de tipo neuropático principalmente neuralgia del trigémino, espasmos tónico clínicos y espasticidad. El dolor neuropático es aquel que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta a nivel central el sistema somato sensorial(2,11,12,13) , se ha observado que este afecta el 53 al 86% de los pacientes diagnosticados con EM y es uno de los mayores factores que comprometen la calidad de vida, por tal motivo se hace necesario encontrar medicamentos que actúen de manera eficaz y segura mejorando la calidad de vida de los pacientes(2,4,13,14).

Se han encontrado diferentes revisiones que demuestran la efectividad de medicamentos como los anticonvulsivantes, antidepresivos y cannabinoides en el tratamiento de este tipo de dolor y ensayos clínicos aleatorizados controlados que comparan la efectividad de los cannabinoides. Pero no se encontraron ensayos clínicos que muestren una comparación entre los diferentes medicamentos y que permitan concluir cuál es el medicamento más efectivo para el control del dolor neuropático en los pacientes con esta patología específica y que produzca menos efectos secundarios.

DOLOR NEUROPÁTICO DE TIPO CENTRAL

Se define como «dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción del Sistema Nervioso

Central (SNC)» por la Organización Internacional de la Asociación para el Estudio del Dolor (IASP) (1, 15, 16, 17,18). Recientemente, otra definición se ha introducido, sugiriendo que el dolor central es «el dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta a nivel central el sistema somato sensorial»

A raíz de esta nueva propuesta, los requisitos previos para el diagnóstico definitivo del dolor neuropático son: el dolor tiene una distribución neuroanatómica con historia de una lesión o enfermedad pertinente que afecta el sistema somatosensorial, y tiene representación en el SNC con diagnóstico de enfermedad o lesión que explique la presencia de dolor neuropático (1, 19,20).

La identificación del dolor neuropático es importante e implica varias pruebas para excluir un dolor periférico de tipo nociceptivo. Al evaluar el dolor neuropático los métodos utilizados deben tener diversas herramientas de selección que se han desarrollado para diferenciar entre neuropático y no neuropático (16, 19, 21,22).

La presentación clásica del dolor es:

- › Dolor extenso de causa inexplicable
- › Evidencia de déficit sensorial
- › Dolor tipo ardor
- › Dolor tipo opresivo
- › Dolor que se presenta con un ligero rose en la piel
- › Ataques de dolor independientes de estímulo.

La escala de dolor neuropático (NPS) ha sido desarrollada para evaluar diferentes cualidades asociadas con el dolor y es sensible a la medición de resultados de intervenciones terapéuticas(12,23,24,25), lo que ha permitido la disminución de sesgos por ser un síntoma dependiente de paciente, siendo esta es la única herramienta que actualmente ha sido validada en una condición de evaluación del dolor encontrándose la NPS como un instrumento válido y fiable en el evaluación del centro de dolor asociado con la EM(26,27,28).

DOLOR NEUROPÁTICO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La EM es una enfermedad degenerativa del SNC y la participación de la desmielinización de las fibras neuronales es producto de gran parte de las afecciones a nivel central. La Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente (EMRR) es el subtipo más común de la EM, con una prevalencia del 85% (1, 11,29).

El dolor es un síntoma frecuente y molesto asociado con esclerosis múltiple, (15,16,29) en Los Estados Unidos, la incidencia de dolor relacionado con la EM varía de 53% a 86%(14,30,31). La presencia de dolor, su intensidad, descripción y localización se ha examinado en los diferentes artículos encontrados en esta revisión con grupos de comparación. Aunque las mujeres constituyen la mayoría de la población de la EM esto ha ido cambiando al pasar del tiempo y la experiencia de dolor es generalizada y su manejo ha sido analizado por medio de la escala representativa de dolor la cual no está determinada por el sexo y es generalizada para todo tipo de paciente (32, 33,34).

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Diseño de estudios

Revisión Sistemática de ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo principalmente.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- › Estudios publicados entre Enero 2000 y Diciembre de 2010.
- › Artículos que pertenezcan a publicaciones indexadas.
- › Ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo
- › Artículos sobre el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con esclerosis múltiple.
- › Artículos en inglés y español.
- › Artículos donde se evalúe la intensidad del dolor antes y después del tratamiento.
- › Artículos evaluados con la Escala de Jadad con resultado mayor o igual a tres.

Criterios de exclusión

- › Estudios preliminares, en fase piloto o con tamaños de muestra con poder <80%.
- › Artículos que no tengan información principal del medicamento (ej. Dosis)
- › Artículos que no evalúen el dolor con base a una escala de medición.

Población de estudio

Se incluyeron artículos que hayan realizado sus estudios en población de pacientes de cualquier sexo,

que hayan evaluado la intensidad del dolor antes y después del tratamiento con *amitriptilina*, *gabapentin*, *lamotrigina*, *duloxetina*, *pregabalina*, *carbamazepina* o *cannabinoides* y que fueran del tipo de ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo.

Hallazgos

Se encontró que medicamentos pertenecientes a las familias de anticonvulsivantes, antidepresivos y cannabinoides no determinan ausencia del dolor neuropático sino que lo disminuyen en términos de escalas de medición del mismo (18, 35, 36, 37,38). Se debe tener en cuenta también, que todos éstos fármacos actúan sobre diferentes receptores que pueden desencadenar una resistencia al medicamento, por lo que solo deben ser administrados como parte del tratamiento agudo del síntoma y en combinación con otros medicamentos que se puedan administrar de manera permanente para controlar la presencia del dolor (12, 21, 39,40).

Los medicamentos estudiados en el dolor neuropático asociado a la esclerosis múltiple son: la duloxetina, la cual es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina con dosis recomendada de 60mg/día que ha mostrado una mayor efectividad en el manejo de síntomas emocionales asociados a la enfermedad(16,40,41,42); la pregabalina es un anti-epiléptico de tercera generación análogo del GABA que permite la disminución de la liberación de glutamato, noradrenalina y sustancia P, la dosis de 300 a 600mg/día permiten disminución del dolor neuropático y de la ansiedad(42,43,44); la lamotrigina es un anticonvulsivante que bloquea los receptores N-Methyl-D-Aspartate (NMDA), usada a dosis de 200 a 300mg/día disminuye notablemente este tipo de dolor; el gabapentin es un derivado del GABA cuya dosis de mantenimiento de 1800 a 3600 mg/día permite mejoría de la sintomatología del paciente con EM(1,12,16); la amitriptilina es un antidepresivo tricíclico que actúa inhibiendo la recaptación de serotonina y norepinefrina, cuya dosis de máxima y de mantenimiento de 75 a 150mg/día muestran un nivel terapéutico sin embargo lo superan los efectos secundarios indeseables; y finalmente dentro de los cannabinoides el más estudiado ha sido el dronabinol el cual ha mostrado mayor efectividad con menos efectos adversos(44,45,46,47).

La escala empleada para evaluar la disminución del dolor neuropático en la esclerosis múltiple fue la escala análoga del dolor (0 a 10: donde 10 es un dolor no tolerable, incapacitante que limita la vida diaria y 0 es la ausencia de dolor) (18,46). Se observó en los dife-

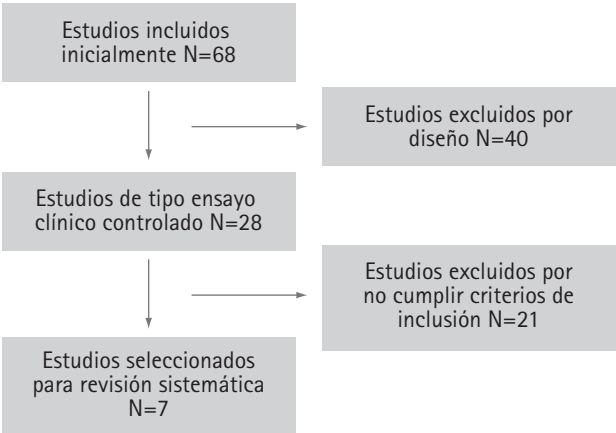
rentes estudios una disminución significativa del dolor con dronabinol (de 3 puntos en pacientes que referían un dolor inicial de 3 a 10 puntos) (47, 48,49).

En los estudios se observó buena tolerancia a los cannabinoides cuyos efectos secundarios fueron vértigo, somnolencia leve, boca seca y alteración del equilibrio que no limitaban las actividades diarias de los pacientes.

En los estudios en los que se comparó la lamotrigina vs placebo se observó una leve disminución en la Escala Visual Análoga (EVA) de dolor de un punto, la cual es no significativa, concluyendo que su uso no es efectivo para el tratamiento del dolor neuropático en esclerosis múltiple(16,29,40,41).

RESULTADOS

Se tomaron 68 artículos de revistas indexadas, de los cuales se excluyeron 40 por ser de diseños diferentes a ensayo clínico controlado (revisiones sistemáticas, artículos descriptivos, comentarios). De los artículos escogidos se excluyeron 21 estudios adicionales ya que no mostraban tratamiento para el manejo del dolor neuropático en esclerosis múltiple, sino que se referían al tratamiento del dolor neuropático en general. Como resultado final se encontraron siete artículos que cumplieron todos los criterios de selección establecidos para ésta revisión. A continuación se presenta un esquema del proceso de búsqueda y selección de artículos (Tabla 1).



Para evaluar la calidad de cada uno de los artículos seleccionados, se realizó una evaluación individual utilizando la escala de Jadad, que se basa en cinco puntos consistentes en si es o no aleatorizado y de serlo si ésta es o no apropiada, si se realizó cegamiento y si fue apropiado o no, y si se describen las pérdidas a lo largo del estudio. El resultado de ésta evaluación individual fue concor-

dante entre los dos evaluadores, dando un puntaje mayor de tres en cada uno de los estudios. A continuación se presenta la tabla con los resultados (Tabla 2)

Artículo	Puntaje Jadad
Oromucosal Δ9 – tetrahidrocannabinol/ cannabidiol for neuropathic pain: Pain associated with Multiple Sclerosis: An uncontrolled, open label, 2 – year extension trial David J. Rog, BMBS, Turo J. Nurmikko, PhD, Carolyn Clinical Therapeutics/ Vol 29, N° 9, 2007	3
Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomized double blind placebo controlled crossover trial Kristina B Svendsen BMJ 2004; 329:253–	5
Randomized, controlled trial of cannabis – based medicine in central pain in multiple sclerosis David Rog, Turo Nurmikko Neurology 2005;65:812-819	4
Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain Matthias Karst, Kahlid Salim, Sumner Burstein JAMA, October 1, 2003 – vol. 290, No 13	4
Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS J Killestein, MD; E.L.J. Hoogervorst, MD; M. Reif, PhD; Neurology 2002; 58: 1404 – 1407	4
Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up J P Zajicek, H P Sanders J Neurol Neurosurgery Psychiatry 2005;76:1664 – 1669	5
Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Lamotrigine in Combination with Other Medications for Neuropathic Pain Marianne Silver, David Blum, Joanne Grainger, Anne E. Hammer, Steve Quessy, Journal of Pain and Symptom Management Vol. 34 No. 4 October 2007	4

Tabla 2. Evaluación de la calidad de los estudios por la Escala de Jadad

Artículo	Diseño	Tamaño de muestra	Medicamentos y dosis usadas	Escala de medición
Oromucosal $\Delta 9$ – tetrahidrocannabinol/ cannabidiol for neuropathic pain: Pain associated with Multiple Sclerosis: An uncontrolled, open label, 2 – year extension trial David J. Rog, BMBS, Turo J. Nurmikko, PhD, Carolyn Clinical Therapeutics/ Vol 29, N° 9, 2007	Abierto (open- label) no controlado de duración indefinida	66 pacientes en estudio cruzado 64 pacientes en estudio controlado 63 pacientes en estudio abierto de duración indefinida	$\Delta 9$-THC/cannabidiol (27 mg/ ml; 25 mg/ ml)	Primera parte: Escala de dolor neuropático Segunda parte: Escala numérica de 11 puntos (NRS)
Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomized double blind placebo controlled crossover trial Kristina B Svendsen BMJ 2004; 329:253	Estudio cruzado, aleatorizado doble ciego controlado con placebo	24 pacientes	Dronabinol 2,5 mg/ día con incremento en la dosis hasta 10 mg/ día Placebo	Escala numérica De 11 puntos (NRS)
Randomized, controlled trial of cannabis – based medicine in central pain in multiple sclerosis David Rog, Turo Nurmikko Neurology 2005;65:812-819	Ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo	Un total de 66 pacientes 34 pacientes recibieron cannabinoide 32 pacientes recibieron placebo	$\Delta 9$-THC 2,7 mg hasta 130 gr Cannabidiol 2,5 mg hasta 120 mg	Escala numérica de 11 puntos (NRS)
Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain Matthias Karst, Kahlid Salim, Sumner Burstein JAMA, October 1, 2003 – vol. 290, No 13	Estudio clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo	21 pacientes (8 mujeres y 13 hombres) entre 29 – 65 años	Acido dimetilheptil- tetrahidrocannabinol CT3 4 cápsulas 10 mg/ día por 2 – 7 días y luego 2 capsulas al día por 3 días Placebo	Escala visual análoga (EVA)
Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS J Killestein, MD; E.L.J. Hoogervorst, MD; M. Reif, PhD; Neurology 2002; 58: 1404 – 1407	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo	16 pacientes con EM progresiva: 10 con EM secundaria y 6 con EM progresiva primaria	THC y extracto de planta cannabis sativa 2,5 mg las 2 primeras semanas 25 mg c/12 h y aumentaba 5 mg c/12 h por 2 semanas	Escala visual análoga (EVA)

Artículo	Diseño	Tamaño de muestra	Medicamentos y dosis usadas	Escala de medición
Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up J P Zajicek, H P Sanders J Neurol Neurosurgery Psychiatry 2005;76:1664 – 1669	Ensayo aleatorizado controlado con placebo, en dos fases: primera de 15 semanas y seguimiento de 12 meses	630 pacientes con EM 97% con enfermedad progresiva 49% pacientes ambulatorios	THC 2,5 mg: 1,25 mg CBD y 5% de otros cannabinoides con dosis máxima 25 mg / día	Escala de Ashworth
Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Lamotrigine in Combination with Other Medications for Neuropathic Pain Marianne Silver, David Blum, Joanne Grainger, Anne E. Hammer, Steve Quessy, Journal of Pain and Symptom Management Vol. 34 No. 4 October 2007	Ensayo aleatorizado controlado con placebo	220 pacientes 111 se les administró Lamotrigina 109 se les administró placebo	Lamotrigina 200, 300, o 400 mg/ día Placebo	Escala numérica de 11 puntos (NRS) Escala de dolor neuropático

Tabla 3. Características estudios seleccionados

En cinco estudios en los que se compararon cannabinoides contra placebo se encontraron diferencias significativas en cuanto a la disminución del dolor en la última semana de evaluación del tratamiento para cada uno de los estudios ($p \leq 0,02$) (44, 46, 47,50). Mien-

tras que en dos estudios no se encontraron diferencias significativas ($p \geq 0,5008$) (47,50). A continuación se presenta una tabla que muestra los resultados de cada uno de los ensayos clínicos (Tabla 4).

Artículo	Grupos de estudio	Línea de base	Última semana de tratamiento	Diferencia	Valor de P
Oromucosal $\Delta 9$ – tetrahidro-cannabinol/ cannabidiol for neuropathic pain: Pain associated with Multiple Sclerosis: An uncontrolled, open label, 2 – year extension trial David J. Rog, BMBS, Turo J. Nurmikko, PhD, Carolyn Clinical Therapeutics/ Vol 29, N° 9, 2007	THC:CBD Placebo	6,6 +/- 1,6 6,4 +/- 1,7	3,8 +/- 2,1 5 +/- 2,1	-2,6 1,4	0,5008

Artículo	Grupos de estudio	Línea de base	Última semana de tratamiento	Diferencia	Valor de P
Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomized double blind placebo controlled crossover trial Kristina B Svendsen BMJ 2004; 329:253-	Dronabinol Placebo		4,0 (2,3 – 6) 5,0 (4 – 6,4)	-0,6	0,02
Randomized, controlled trial of cannabis – based medicine in central pain in multiple sclerosis David Rog, Turo Nurmikko Neurology 2005;65:812-819	THC:CBD Placebo	6,58 6 – 7,15 6,37 5,7 – 6,9	3,85 3,13 – 4,58 4,96 4,19 – 5,72	-1,25 -2,11 a -0,39	0,005
Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain Matthias Karst, Kahlid Salim, Sumner Burstein JAMA, October 1, 2003 – vol. 290, No 13	CT3/Placebo Semana 2 – 1 Semana 5 – 4 Placebo/CT3 Semana 2 – 1 Semana 5 – 4		3 h 8 h 13,76 23,38 12,98 14,82 13,11 11,39 22,14 14,48	3 h 8 h 14,16 29,15 21,43 10,43	3 h 8 h 0,02 0,21 0,02 0,21
Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS J Killestein, MD; E.L.J. Hoogervorst, MD; M. Reif, PhD; Neurology 2002; 58: 1404 – 1407	THC Extracto Sativa Placebo		9,2 7,1		0,01 0,02
Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up J P Zajicek, H P Sanders J Neurol Neurosurgery Psychiatry 2005;76:1664 – 1669	THC Extracto Placebo			1,82 (8,12) 0,10 (7,25) -0,23 (7,87)	0,04 0,01 ajustada
Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Lamotrigine in Combination with Other Medications for Neuropathic Pain Marianne Silver, David Blum, Joanne Grainger, Anne E. Hammer, Steve Quessy, Journal of Pain and Symptom Management Vol. 34 No. 4 October 2007	Lamotrigina Placebo	1,36 1,36	2,08 1,90		0,67

Tabla 4. Análisis estadístico de ensayos clínicos

Dentro de los principales efectos adversos que se encontraron con la administración de cannabinoides, de manera general en todos los estudios se encontró: vértigo, somnolencia, boca seca y alteraciones en el equilibrio, aunque es importante aclarar que son leves

y no incapacitantes y no deterioraron la calidad de vida del paciente. A continuación se presenta una tabla en la que se muestra de manera detallada la presencia de efectos adversos en cada uno de los estudios (Tabla 5):

Artículo	Efectos adversos (EA)		
	EA	THC %	
Oromucosal $\Delta 9$ – tetrahidrocannabinol/ cannabidiol for neuropathic pain: Pain associated with Multiple Sclerosis: An uncontrolled, open label, 2 – year extension trial David J. Rog, BMBS, Turo J. Nurmikko, PhD, Carolyn Clinical Therapeutics/ Vol 29, N° 9, 2007	Nauseas	17,5	
	Diarrea	9,5	
	Vómito	7,9	
	Estreñimiento	6,3	
	Úlceras en boca	6,3	
	Intoxicación	11,1	
	Edema periférico	9,5	
	Fatiga	6,3	
	Debilidad	6,3	
	Vértigo	27	
	Alteraciones de equilibrio	9,5	
	Aumento síntomas EM	7,9	
	Faringitis	6,3	
	EA	THC %	PL %
Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomized double blind placebo controlled crossover trial Kristina B Svendsen BMJ 2004; 329:253-	Mareos	79	33
	Fatiga	4	0
	Alteraciones en equilibrio	25	4
	Cefalea	4	0
	Migraña	4	8
	Alteraciones sueño	4	8
	Aumento síntomas EM	25	4
	Mialgias	13	17
	Naúseas	17	8
	Palpitaciones	13	0
	Euforia	4	0
	Hiperactividad	4	0
	Anorexia	4	0
	Disminución peso	0	4
	Fiebre	4	0
	Escalofríos	4	4
	Infección vía aérea superior		

Artículo	Efectos adversos (EA)		
	EA	THC:CBD %	PL %
Randomized, controlled trial of cannabis – based medicine in central pain in multiple sclerosis David Rog, Turo Nurmikko Neurology 2005;65:812-819	Vértigo	53	15,6
	Somnolencia	8,9	0
	Alt. de atención	5,9	0
	Cefalea	3	9,37
	Disociación	8,8	0
	Euforia	5,8	0
	Boca seca	11,7	0
	Naúseas	8,8	6,25
	Diarrea	5,8	0
	Glosodinia	2,9	9,37
	Úlceras de boca	2,9	0
	Vómito	2,9	0
	Dispepsia	0	3,12
	Dolor oral	0	9,37
	Caídas	8,8	6,25
	Debilidad	8,8	0
	Fatiga	5,8	6,25
	Sed	2,9	0
	Faringitis	5,8	3,12
	Ronquera	2,9	0
	Irritación de garganta	2,9	0
	Disnea	0	3,12
	EA	CT3/Placebo	Placebo/CT3
Analgesic effect of the syntethic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain Matthias Karst, Kahlid Salim, Sumner Burs-tein JAMA, October 1, 2003 - vol. 290, No 13	Vértigo	6 de 9 pa- cientes CT3	6 de 10 pacien- tes CT3
	Cansancio		
	Boca seca	0 de 9 pa- cientes en placebo	5 de 10 pacien- tes en placebo
	Sudoración		
	Aumento de dolor		
	Leve	Moderado	Severo
	Placebo		
Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS J Killestein, MD; E.L.J. Hoogervorst, MD; M. Reif, PhD; Neurology 2002; 58: 1404 – 1407	Somnolencia	3	1
	Aumento de espasticidad	1	2
	Disquinesia	3	3
	Cefalea	3	
	Otros	4	

Artículo	Efectos adversos (EA)			
	THC			
	Boca seca	5	2	
	Cefalea	4		
	Otros	9		
	Extracto Planta			
	Disquinesia	6	3	
	Aumento espasticidad	2	1	
	Somnolencia	5	1	
	Cefalea	4	1	
	Ataxia	3		
	Boca seca	3		
	Labilidad emocional	2		
	Otros	7		
	EA	THC	EX	
Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up J P Zajicek, H P Sanders J Neurol Neurosurgery Psychiatry 2005;76:1664 – 1669	Recaída/posible recaída	8	8	1
	Infección vías urinarias	3	3	0
	Neumonía	1	5	8
	Ataque	0	1	
	Adición bomba baclofeno	0	1	
	Otros	8	3	
	EA	LMT %	PL %	
Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Lamotrigine in Combination with Other Medications for Neuropathic Pain Marianne Silver, David Blum, Joanne Granger, Anne E. Hammer, Steve Quessy, Journal of Pain and Symptom Management Vol. 34 No. 4 October 2007	Ninguno	71	56	
	Rash	10	6	
	Prurito	5	3	
	Mareos	2	<1	
	Parestesia	2	<1	
	Adormecimiento facial	2	0	
	Neuropatía diabética	2	0	
	Fatiga	2	0	
	Naúseas	2	0	
	Vómito	2	0	
	Disnea	2	0	
	Más comunes:	9	10	
	Mareos	18	13	
	Rash	6	2	
	Somnolencia			

Tabla 5. Efectos adversos presentados en cada estudio. EA: efecto adverso; LMT: Lamotrigina; PL: placebo, THC: tetrahidrocannabinol; EX: extracto; CBD: Cannabidiol

La población de estudio incluida en cada uno de los artículos tiene características similares en cuanto a la relación entre pacientes de sexo femenino y masculino, todos los pacientes se encuentran en un rango de

edad similar y con esclerosis múltiple diagnosticada. A continuación se muestra una tabla con las características de cada grupo de población (Tabla 6).

Artículo	Total pacientes	Características de pacientes					
		Edad	Sexo	Escala de dolor	Tiempo enfermedad	Curso de enfermedad	Medicamento y dosis
Oromucosal Δ9 – tetrahydrocannabinol/ cannabidiol for neuropathic pain: Pain associated with Multiple Sclerosis: An uncontrolled, open label, 2 – year extension trial David J. Rog, BMBS, Turo J. Nurmikko, PhD, Carolyn Clinical Therapeutics/ Vol 29, N° 9, 2007	66 pacientes en estudio cruzado	1ª parte: THC/CBD	1ª parte THC/CBD	1ª parte: Escala de dolor neuro-pático	THC/CBD 10,4		Δ9-THC/cannabidiol (27 mg/ ml; 25 mg/ ml)
	64 pacientes en estudio controlado	37 – 64	F 25		Plac.		
		Placebo	M 6		12,6		
	63 pacientes en estudio abierto de duración indefinida	27 – 71	Placebo	2ª parte: NRS	2ª Parte		
		2ª parte: 27 – 61	F 24		11,7		
			M 8				
Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomized double blind placebo controlled crossover trial Kristina B Svendsen BMJ 2004; 329:253-	24 pacientes	23 – 55 años	Masculino 10	NRS	3 – 25	Secundaria progresiva 9	Dronabinol 2,5 mg/ día con incremento en la dosis hasta 10 mg/ día Placebo
			Femenino 14	3– 8	Años	Primaria progresiva 6	
				(5,5)	(7)	Recaída – remisión	

Artículo	Total pacientes	Características de pacientes					
		Edad	Sexo	Escala de dolor	Tiempo enfermedad	Curso de enfermedad	Medicamento y dosis
Randomized, controlled trial of cannabis – based medicine in central pain in multiple sclerosis David Rog, Turo Nurmikko Neurology 2005;65:812-819	Un total de 66 pacientes 34 pacientes recibieron cannabinoide 32 pacientes recibieron placebo	49,2 (26,9 – 71,4)	M: 14 F: 52	NRS	11,6 (1,6 – 36)		Δ9-THC 2,7 mg hasta 130 gr Cannabidiol 2,5 mg hasta 120 mg
Analgesic effect of the syntethic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain Matthias Karst, Kahlid Salim, Sumner Burstein JAMA, October 1, 2003 – vol. 290, No 13	21 pacientes	29 – 65 años	8 mujeres 13 hombres CT3/Plac. 6H – 4M Plac/CT3 7H – 4M	EVA			Acido dime-tilheptil- tetrahydrocannabinol CT3 4 cápsulas 10 mg/ día por 2 – 7 días y luego 2 cápsulas al día por 3 días Placebo
Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS J Killestein, MD; E.L.J. Hoogervorst, MD; M. Reif, PhD; Neurology 2002; 58: 1404 – 1407	16 pacientes	46 años	Masculino y femenino	EVA	15 años	Progresiva 16 Secundaria progresiva 10 Primaria progresiva 10	THC y extracto de planta cannabis sativa 2,5 mg las 2 primeras semanas 25 mg c/12 h y aumentaba 5 mg c/12 h por 2 sem.

Artículo	Total pacientes	Características de pacientes					
		Edad	Sexo	Escala de dolor	Tiempo enfermedad	Curso de enfermedad	Medicamento y dosis
Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up J P Zajicek, H P Sanders J Neurol Neurosurgery Psychiatry 2005;76:1664 – 1669	630 pacientes con EM	18 – 64 Años	Masculino y femenino	Escala de Ashworth	EM estable durante los últimos 6 meses con espasticidad muscular	97% con enfermedad progresiva 49% pacientes ambulatorios	THC 2,5 mg: 1,25 mg CBD y 5% de otros cannabinoides con dosis máxima 25 mg / día

Tabl 6. Características de población usada para estudio

DISCUSIÓN

Se encontraron siete estudios clínicos aleatorizados que cumplieron los criterios de selección, donde compararon *cannabinoides* y *lamotrigina* frente a placebo, pero no se encontraron ensayos que compararan estos medicamentos entre sí, y que permitieran evaluar su efectividad y grado de efectos secundarios.

En los estudios en los que se compararon diferentes *cannabinoides* contra placebo se pudo concluir que el *dronabinol* oral en una dosis máxima de 10 mg/día es el medicamento que mejor reduce el dolor neuropático y que presenta menos efectos secundarios, teniendo en cuenta que no se encontraron estudios con anticonvulsivantes que cumplieran los criterios de selección, se encontró el *Dronabinol* una reducción primaria del dolor, incluyendo la intensidad, irradiación y progresión en comparación al placebo fue de un 21% teniendo en cuenta que esta disminución fue progresiva proporcional a la dosis, siendo esta una disminución significativa en comparación al placebo.

La escala para evaluar la disminución del dolor neuropático en la esclerosis múltiple fue la escala análoga del dolor de 0 a 10 donde 10 es un dolor no tolerable, incapacitante que limita la vida diaria y 0 es la ausencia de dolor. Se observó en los diferentes estudios una disminución significativa del dolor en comparación al placebo, siendo en mayor porcentaje el *dronabinol*, con una disminución de 3 puntos en

la escala del dolor en pacientes que referían tener un dolor 3 – 10 con respecto al placebo que no presentó una disminución significativa (44).

En comparación, los estudios encontrados en lo que se comparó la *lamotrigina* para el tratamiento del dolor neuropático contra placebo se observó una leve disminución en la escala del dolor no significativa, de tan solo 1 punto en la Escala Visual Análoga (EVA) de dolor concluyendo que su uso no es efectivo para el tratamiento del dolor neuropático en la Esclerosis Múltiple (45).

La cantidad de efectos adversos y tolerabilidad depende de la tolerancia independiente al medicamento de cada uno de los pacientes y la cantidad de días de administración ya que en los estudios se observó una buena tolerancia y poca aparición de efectos adversos durante la administración de *cannabinoides*, siendo éstos los medicamentos con menos efectos secundarios, con síntomas comunes y que no limitan la vida diaria como el vértigo, somnolencia leve, boca seca y alteración del equilibrio. (46) Los anteriores aparecen con intensidad leve por lo que no conlleva a un deterioro en la calidad de vida de los pacientes que los padecen.

CONCLUSIONES

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad del sistema nervioso central incapacitante que afecta la calidad de vida de los pacientes, comúnmente desarrollada en

personas entre los 16 y 40 años de edad presentando como uno de los síntomas más frecuentes e incapacitantes el dolor neuropático, por lo cual se han utilizado diferentes medicamentos inespecíficos para el tratamiento de este síntoma, evaluándose a través de distintas herramientas, la efectividad analgésica por medio de tratamientos farmacológicos. Esta revisión sistemática concluyó que los cannabinoides se asocian con una disminución clínica significativa de dolor neuropático en esclerosis múltiple. Algunos pacientes no obtuvieron una mejoría significativa pero la gran mayoría evolucionó satisfactoriamente en cuanto al dolor.

El dronabinol es el medicamento que más disminuye el dolor frente a placebo y presenta en los pacientes eficacia y menos efectos secundarios a dosis de 10 mg/día, en comparación con la lamotrigina del grupo de anticonvulsivantes que no tuvo una disminución significativa del síntoma.

En pacientes que fueron tratados con cannabinoides se encontraron como efectos adversos el vértigo, la somnolencia ocasional, boca seca y alteración del equilibrio, los cuales no comprometieron la calidad de vida de los pacientes.

Los efectos secundarios que comprometieron la vida diaria se encontraron en los pacientes a los que fue administrado el anticonvulsivante *lamotrigina*, pacientes que refirieron vértigo, somnolencia, dificultad para la marcha y disminución de la sensibilidad, síntomas que al unir con la poca efectividad de la disminución del dolor de este medicamento permite concluir que su uso no demuestra mayor beneficio para la analgesia y si produce efectos secundarios incapacitantes.

En pacientes que fueron tratados con *cannabinoides* se encontraron efectos secundarios que no comprometían la vida diaria como el vértigo, la somnolencia ocasional, boca seca y alteración del equilibrio, los cuales disminuyeron con la administración del medicamento por más de 4 semanas refiriendo los pacientes una disminución general de los síntomas y que en el momento de su aparición fueron leves por lo que no alteraron la calidad de vida de los pacientes.

RECOMENDACIONES

Por la falta de estudios específicos y comparativos en el manejo del dolor neuropático en la esclerosis múltiple no se puede realizar un análisis específico para la consejería en la práctica clínica para el manejo del dolor neuropático, y solo se puede relacionar la comparación de la efectividad frente al placebo y los

efectos secundarios, pero no se puede concluir cual medicamento es el más efectivo.

Es necesario realizar más ensayos clínicos específicos en el tratamiento del dolor neuropático en esclerosis múltiple, que comparen específicamente las diferentes opciones terapéuticas, ya que las investigaciones encontradas con opciones farmacológicas como *cannabinoides*, *lamotrigina*, *gabapentin*, *duloxetina*, *amitriptilina*, *pregabalina* requieren tamaños de muestra adecuados, con resultados estadísticamente significativos, clínicamente pertinentes, confiables, con los menores sesgos posibles.

AGRADECIMIENTOS

Al Departamento de Neurocirugía, Universidad de California, Los Angeles. USA.

REFERENCIAS

1. Karst M, Salim K, Burstein S. (2003). Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain. JAMA, October 1, 2003; Vol. 290, No 13.
2. Comi et al. en la Academia Americana de Neurología 60a Reunión Anual. Chicago, IL. Abril 12-19, 2008.
3. Amy Perrin Ross, APN, MSN, CNRN, MSCN, Strategies for optimal disease management, adherence, and outcomes in multiple sclerosis patient. Neurology. 2008; 71 (Suppl 3):S1-S2.
4. Bruce A. Cohen, MD, Identification, causation, alleviation, and prevention of complications (ICAP) An approach to symptom and disability management in multiple sclerosis. Neurology 2008; 71 (Suppl 3):S14-S20.
5. Fong JS. Rae-Grant A. Huang D., Neurodegeneration and neuroprotective agents in multiple sclerosis. Recent Patents on CNS Drug Discovery. November, 2008; Vol 3(3):153-65.
6. SS Ousman, BH Tomooka and JM van Noort et al., Protective and therapeutic role for alphaB-crystallin in autoimmune demyelization, Nature 448. 2007: 474-479. A Kutzelnigg, CF Lucchinetti and C Stadelmann et al., Cortical demyelization and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. Brain 128. 2005: 2705-12.
7. J Kuhle, C Pohl and M Mehling et al., Lack of association between antimyelin antibodies and

- progression to multiple sclerosis, *N Engl J Med* 356. 2007: 371–78.
8. Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S. S. Korsakova, Multiple Sclerosis. 2007; Supplement, No. 4: 50–56
9. A. V. Peresedova, E. V. Baidina, O. V. Trifonova, O. S. Korepina, V. V. Gnezditskii, M. V. Krotenkova, R. N. Konovalov, L. A. Chernikova, N. S. Alekseeva, I. M. Kirichenko, O. Yu. Rebroya and I. A. Zavalishin. Pathophysiological Aspects of the Formation of Neurological Deficit in Multiple Sclerosis. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2009; Vol. 39, No. 1.
10. Compston A. Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. October 25, 2008; 372(9648): 1502-17.
11. Confavreux C, Vukusic S, Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006; 129(3): 606-16.
12. Fernandez O. Esclerosis Múltiple. Instituto de Neurociencias clínicas. Ed Mac Graw Hill. 2005; 2ª ed.
13. C Confavreux and S Vukusic, Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 129. 2006: 595–605.
14. Bronnum-Hansen, N Koch-Henriksen and E Stenager, Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 127. 2004: 844–850.
15. Kurtzke JF, Una nueva evaluación de la distribución de la esclerosis múltiple. Parte I. *Acta Neurol Scand* 51. 1975: 110-36.
16. J.L. Sánchez, C. Aguirre, M. Arcos-Burgos, I. Jiménez-Ramírez, M.E. Jiménez, F.E. Leon-Sarmiento, J. Pareja-Ángel, G. Pradilla-Ardila, B. Uribe, C.S. Uribe, A. Villa-López, M. Volcy-Gómez, L.G. Palacio, Prevalencia de la esclerosis múltiple en Colombia. *REV NEUROL* 2000;31:1101-1103 PMID: 12497476 16/12/2000.
17. J. Toro, O.L. Sarmiento, A. Diaz del Castillo, C.L. Satizabal, J. D. Ramírez, A. C. Montenegro, M. C. Góngora, J. A. Quiñones, A. Díaz, A. Tobón, Prevalence of multiple sclerosis in Bogotá, Colombia. *Neuroepidemiology*, 2007; Vol. 28, No. 1: 33-38.
18. Ebers GC, Yee IM, AD y P Sadovnick Duquette, la esclerosis múltiple conyugal: basados en la población y la prevalencia riesgos de recurrencia en la descendencia. *Canadiense de Estudio de Colaboración, Ann Neurol* 48. 2000: 927-31
19. BD Trapp, J Peterson, RM Ransohoff, RA Rudick, S Mork and L Bo, Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 338. 1998: 278–85.
20. Coman I, Aigrot M. S, D Seilhean et al., Nodal, paranodal and juxtaparanodal axonal proteins during demyelization and remyelization in multiple sclerosis. *Brain* 129. 2006: 3186–95.
21. Compston DAS, McAlpine la esclerosis múltiple. Elsevier, Londres. 2005; 4ª ed: 1-946. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle: IASP Press. 1994.
22. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008; 70: 1630–35.
23. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology*. 1997; 48: 332–38.
24. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Validation and reliability of the Neuropathic Pain Scale (NPS) in multiple sclerosis. *Clin J Pain*. 2007; 23: 473–81.
25. Finnerup NB. A review of central neuropathic pain states. *Current Opinion in Anesthesiology*. October, 2008; 21(5): 586-9.
26. A. Österberg, J. Boivie and K.-Å. Thomas. Central pain in multiple sclerosis – prevalence and clinical characteristics. *European Journal of Pain*. October 2005; Vol. 9; Issue 5: 531-42.
27. MG Grasso. Pain in multiple sclerosis: a clinical and instrumental approach, *Multiple Sclerosis*. 2008; Vol. 14, No. 4: 506-13.
28. Pain in women with relapsing-remitting multiple sclerosis and in healthy women: a comparative study. Newland P. *Journal of Neuroscience Nursing*. October 2008; 40(5):262-8.
29. J. Pérez-Cajaraville, I. Gil-Aldea (2006). Nuevas perspectivas en el tratamiento del dolor neuropático: duloxetina. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2006; 6: 421-27

30. Hayes Karla. Adjuvant medications used in pain management. Pain management round. 2004; Vol 1; Issue2.
31. Rejas Gutiérrez J, Díaz Cerezo S, Palacios Hernández G (2006) Pregabalina: una innovación terapéutica en el tratamiento del dolor neuropático periférico. *Investig. Clin. Farm.* 2006; Vol. 3 (2): 71-78.
32. Finnerup Nanna, Jensen Troels. Clinical use of Pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2007;3(6).
33. T. López-Correa, M. C. Vargas, B. Doménech, F. J. Sánchez-Montero, J. I. Santos, C. Muriel. (2006). Lamotrigina en el dolor neuropático: revisión bibliográfica. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2006; 6: 410-20.
34. Torre-Mollinedo F, Azkue J.J, Callejo-Orcasitas A, Gomez-Vega C, La-Torre S, Arizaga-Maguregui A, Ortiz-Pereda A, Mozas-Calabaza M, Isla-Baranda A. (2007). Analgésicos coadyuvantes en el tratamiento del dolor. *Gac Med Bilbao.* 2007; 104: 156-64.
35. Herrera-Silva, J. (2002). Gabapentina en el tratamiento de otros tipos de dolor neuropático. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2002; 9: Supl. I: 37-42.
36. Rodríguez U., Carrillo E., Soto E. (2005). Cannabinoides: neurobiología y usos médicos. *Elementos.* 2005; No 60; Vol 12: 3 -9.
37. Hosking R. D, Zajicek J. P. (2008). Therapeutic potential of cannabis in pain medicine. *British Journal of Anesthesia.* 2008; 101 (1): 59–68.
38. Durán M, Capellá D. (2005). Cannabis y cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático. *Dolor.* 2005; 20.
39. Wong D, Baker C. Pain in children: Comparison of assessment scales. *Pediatric Nursing.* 1988; 14(1): 9–17.
40. Solaro C, Brichetto G, Amato M.P, Cocco E, Colombo B, D'Aleo G, Gasperini C, Ghezzi A, Martinelli V, Milanese C, Patti F, Trojano M. (2004). The prevalence of pain in multiple sclerosis A multicenter cross-sectional study. *Neurology.* 2004; 63: 919–21.
41. Pertwee R. Cannabinoids and Multiple Sclerosis. *Mol Neurobiol.* 2007; 36: 45–59
42. Svendsen K, Jensen T, Bach F. (2004). Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomized double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ.* 2004; 329; 253.
43. Breuer B, Pappagallo M, Knotkova H, Guleyupoglu N, Wallenstein S, Portenoy R. (2007). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Period, Crossover, Pilot Trial of Lamotrigine in Patients with Central Pain Due to Multiple Sclerosis. *Clinical Therapeutics.* 2007; 29:9.
44. Killestein J. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology.* 2002; 58 (9).
45. Rog D, Nurmikko J. Oromucosal $\Delta 9$ – tetrahydrocannabinol/ cannabidiol for neuropathic pain, associated with Multiple Sclerosis: An uncontrolled, open label, 2 – year extension trial.
46. Rog D, Nurmikko T. Randomized, controlled trial of cannabis – based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology.* 2005; 65: 812-19.
47. Zajicek J, Sanders H. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry.* 2005; 76: 1664 – 69.
48. Silver M, Blum D, Grainger J, Hammer A, Quessy S. Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Lamotrigine in Combination with Other Medications for Neuropathic Pain. *Journal of Pain and Symptom Management.* October, 2007; Vol. 34; No. 4.
49. Fabien Marchand, Mauro Perretti & Stephen B. McMahon. Role of the Immune system in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience.* July, 2005; 6, 521-32
50. Rossi, S., Mataluni, G., Codecà, C., Fiore, S., Buttari, F., Musella, A., Castelli, M., Bernardi, G. and Centonze, D. (2009), Effects of levetiracetam on chronic pain in multiple sclerosis: results of a pilot, randomized, placebo-controlled study. *European Journal of Neurology,* 16: 360–66.

CONFLICTO DE INTERÉS: los autores no registran conflictos de interés en este artículo.

MAESTRÍA EPIDEMIOLOGÍA

Título Obtenido: Magister en Epidemiología
Duración: Cuatro semestres
Modalidad: Presencial

Requisitos

- Profesionales competentes para liderar la investigación, la gestión del conocimiento, el estudio metódico y ordenado del proceso de Salud – Enfermedad.
- Identificación de alternativas de prevención e intervenciones eficaces, costo efectivas y pertinentes, con calidad, ética, responsabilidad social y sentido humano, como respuesta a las necesidades de la población en general, de las comunidades y de las organizaciones que hacen parte de ella.

Dirigido a

Profesionales del Área de la Salud interesados en completar su formación académica con estándares de alta calidad y profundización en el conocimiento de la Epidemiología.

Metodología

La Maestría en Epidemiología está organizada de manera modular, por lo tanto cada módulo debe ser evaluado y certificado. El plan de estudios del Programa se ha diseñado con base en 6 áreas, de las cuales 3 son de profundización en el componente disciplinario.



www.uelbosque.edu.co

Oficina de Epidemiología. Carrera 7B Bis # 132 -II
Edificio Fundadores 5to Piso. PBX: (57-1) 6489000 Ext. 1285 - 1317

Reg snies 101309. Institución de Educación Superior sujeta a inspección y vigilancia por el Ministerio de Educación Nacional.

 UNIVERSIDAD
EL BOSQUE

Por una cultura de la vida, su calidad y su sentido