

La analgesia con cannabis en el dolor neuropático crónico está asociada a una alteración en la conectividad cerebral

Libat Weizman, MSc,* Lior Dayan, MD,* Silviu Brill, MD, Hadas Nahman-Averbuch, PhD, Talma Hendler, MD, PhD, Giris Jacob, MD, PhD,‡ y Haggai Sharon, MD‡

Correspondencia
Dr. Sharon
haggai.sharon@gmail.com

Neurology® 2018;91:e1285-e1294. doi:10.1212/WNL.0000000000006293

Resumen

Objetivo

Caracterizar los cambios funcionales del cerebro involucrados en la modulación del dolor neuropático crónico con δ -9-tetrahidrocannabinol (THC).

Métodos

Quince pacientes con dolor radicular neuropático crónico participaron de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que utilizó un diseño contrabalanceado entre sujetos. Las evaluaciones de dolor y las imágenes cerebrales funcionales en estado de reposo fueron realizadas en el momento basal y luego de la administración de THC sublingual. Examinamos la conectividad funcional de la corteza del cíngulo anterior (CCA) y la dinámica de la red relacionada con el dolor utilizando medidas de la teoría de grafos.

Resultados

El THC redujo significativamente el dolor en comparación al placebo. La analgesia inducida por THC estuvo correlacionada con una reducción en la conectividad funcional entre la corteza del cíngulo anterior (CCA) y la corteza sensitivomotora. Más aún, el grado de reducción fue predictivo de la respuesta al THC. Los análisis de teoría de grafos de medidas locales demostraron una reducción en la conectividad de la red en áreas involucradas con el procesamiento del dolor, y específicamente en la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL), que estuvieron correlacionadas con la reducción del dolor individual.

Conclusión

Estos resultados sugieren que la CCA y la CPFDL, 2 áreas principales de modulación cognitivo-emocional, y sus conexiones con áreas somatosensitivas, están involucradas funcionalmente en el efecto analgésico del THC en el dolor crónico. Este efecto puede, por lo tanto, estar mediado por la inducción de la desconexión funcional entre regiones de regulación afectiva de orden superior y la corteza sensitivomotora. Más aún, la conectividad funcional basal entre estas áreas cerebrales sirve como predictor del alcance del alivio del dolor inducido por THC.

*Estos autores contribuyeron de forma equitativa con este trabajo como primeros autores.

‡ Estos autores contribuyeron de forma equitativa con este trabajo como últimos autores.

Del Sagol Brain Institute (L.W., T.H., H.S.), Institute of Pain Medicine, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine (L.D., S.B., H.S.), y Department of Internal Medicine F (G.J.), Tel-Aviv Sourasky Medical Center; Sagol School of Neuroscience (L.W., T.H.) and Sackler School of Medicine (L.D., T.H., G.J., H.S.), Tel Aviv University, Israel; Department of Anesthesia (H.N.-A.), Cincinnati Children's Hospital Medical Center, OH; and Pain Management & Neuromodulation Centre (H.S.), Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK.

Ir a Neurology.org/N para declaraciones de intereses completas. La información sobre fondos y aquellas declaraciones relevantes para los autores, si existiesen, se encuentran al final del artículo.

Glosario

BOLD = dependiente del nivel de oxigenación sanguínea; **CCA** = corteza del cíngulo anterior; **CCM** = corteza del cíngulo medio; **CCMa** = corteza del cíngulo medio anterior; **CDV** = campo de visión; **CPFDL** = corteza prefrontal dorsolateral; **EVA** = escala visual análoga; **FC** = frecuencia cardíaca; **MNI** = *Montreal Neurological Institute*; **PAE** = probabilidad de activación estimada; **PA** = presión arterial; **ROI** = región de interés; **SII** = corteza somatosensitiva secundaria; **STAI-S** = *State-Trait Anxiety Inventory-State* (Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo); **TE** = tiempo de eco; **TFD** = tasa de falso descubrimiento; **THC** = δ -9-tetrahidrocannabinol; **TR** = tiempo de repetición.

El posible rol terapéutico del cannabis y su principal sustancia psicoactiva, el δ -9-tetrahidrocannabinol (THC), es objeto de intenso interés en la medicina occidental. Actualmente, el uso médico más prevalente del cannabis es en el tratamiento del dolor crónico.¹ Evidencia creciente muestra que el cannabis puede ser seguro y efectivo en el dolor neuropático refractario.^{2,3} Sin embargo, se desconoce el mecanismo cerebral involucrado en este efecto analgésico.

Un estudio de neuroimágenes funcionales reciente encontró que el THC reduce el dolor agudo inducido experimentalmente en participantes sanos, y que su efecto analgésico estuvo correlacionado con una actividad reducida en la corteza del cíngulo anterior (CCA).⁴ Este resultado es compatible con el hecho de que la CCA ha demostrado estar densamente poblada de receptores cannabinoide-1,⁵ que son activados agonísticamente por el THC. Es interesante que en un modelo animal de dolor neuropático crónico se encontró una reducción en la capacidad de unión de los receptores cannabinoide en la CCA.⁶ Estos hallazgos sugieren que la CCA puede tener una contribución sustancial con la analgesia cannabinoide en los estados de dolor clínico.

Como los fundamentos neurales de la analgesia inducida por cannabis en el dolor neuropático no se comprenden del todo, evaluamos el efecto de una dosis única de THC vs placebo en el dolor crónico, evaluando puntajes de dolor subjetivos y la conectividad cerebral en estado de reposo de la CCA utilizando IRMf. Con este objetivo, ideamos un estudio doble ciego, controlado con placebo, contrabalanceado intra-sujetos con dolor neuropático crónico radicular de miembros inferiores. Nuestra hipótesis fue que el THC tendría un efecto analgésico en el dolor de los pacientes y que este efecto se correlacionaría con cambios funcionales en la CCA.

Métodos

Pacientes

Diecisiete pacientes con dolor radicular lumbar crónico completaron el estudio (27-40 años de edad; edad media 33.3 ± 3.9 ; todos hombres). Las mujeres fueron excluidas debido a la evidencia de que las fluctuaciones hormonales asociadas a la menstruación pueden alterar la sensibilidad al dolor.⁷ El criterio de inclusión fue la existencia de dolor radicular neuropático en miembros inferiores estableci-

do durante 6 meses, con dolor crónico medio a alto (más de 40 en una escala visual análoga [EVA] de 100 puntos) sin otras comorbilidades conocidas. Los datos clínicos y demográficos de los pacientes, como también datos detallados de los criterios de inclusión y exclusión, están disponibles en la tabla e-1 (doi.org/10.5061/dryad.df6qd5n).

Aprobaciones estándar de protocolo, registros y consentimiento de pacientes

Diecisiete pacientes dieron su consentimiento informado por escrito aprobado por el comité de revisión institucional del *Tel-Aviv Sourasky Medical Center* (Clinical Trial Registration: clinicaltrials.gov/show/NCT02560545). Los pacientes fueron reclutados en el *Institute of Pain Medicine en el Tel-Aviv Sourasky Medical Center*. Dos participantes fueron excluidos porque en un segundo examen físico no alcanzaron los criterios de inclusión.

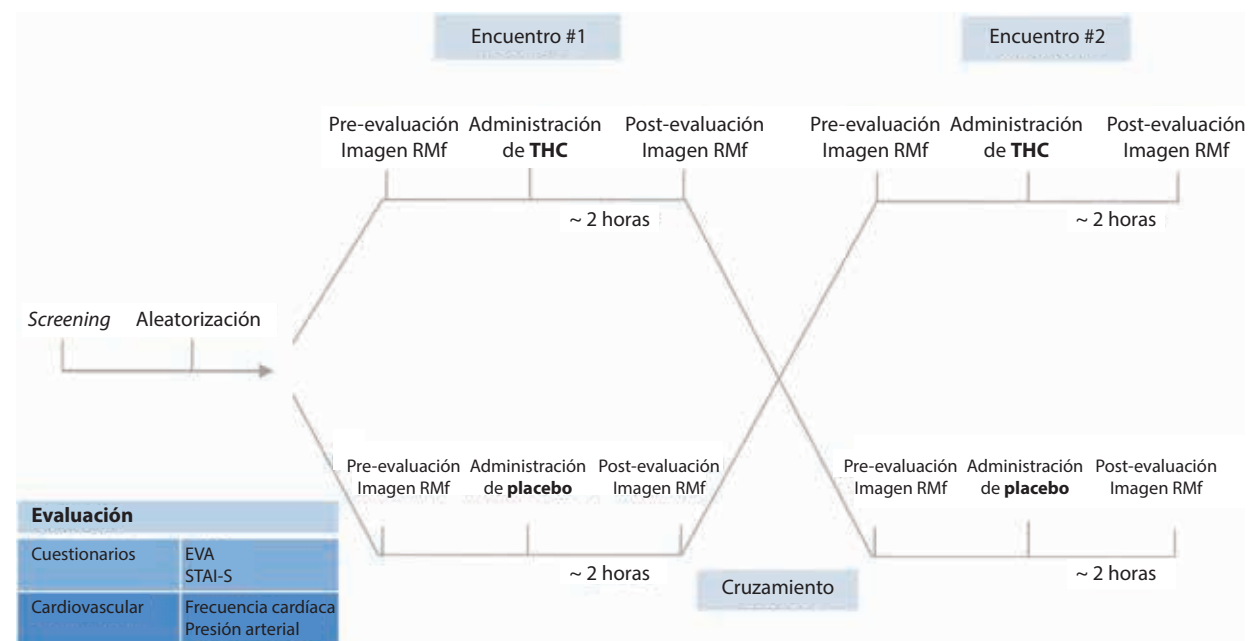
Los datos del diagrama CONSORT están disponibles en la figura e-1 (doi.org/10.5061/dryad.df6qd5n).

Procedimiento del estudio

Los pacientes participaron de una manera contrabalanceada en 2 encuentros de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. En cada encuentro, los pacientes recibían aceite de THC o aceite de placebo de forma sublingual (0,2 mg/kg, promedio de dosis de THC = $15,4 \pm 2,2$ mg; Panaxia Pharmaceutical Industries, Lod, Israel). La aleatorización fue realizada por un médico dedicado utilizando un sobre web sellado (sealedenvelope.com/). Nueve pacientes recibieron THC en el primer encuentro y placebo en el segundo encuentro, mientras que otros 6 pacientes recibieron el tratamiento en el orden inverso. El diseño experimental está representado en la figura 1.

En cada sesión, a los pacientes se les realizaba un examen clínico basal compuesto por un puntaje del dolor en una EVA de 0-100, un cuestionario de ansiedad (*State-Trait Anxiety Inventory-State* [STAI-S]) y mediciones de frecuencia cardíaca (FC) y presión arterial (PA) (Nexfin BMEYE, Amsterdam, the Netherlands). Subsecuentemente, se les realizó una imagen de IRMf compuesta por una imagen en estado de reposo sin actividad, luego de lo cual recibían el tratamiento (THC/placebo). La imagen en estado de reposo duraba 6 minutos y se instruyó a los pacientes para que permanezcan con los ojos cerrados, descansando y relajados, pero sin dormirse. Una hora después de la administración de la droga, se repitió el mismo procedimiento. La segunda imagen de IRMf fue realiza-

Figura 1 Diseño del experimento



Quince pacientes con dolor radicular lumbar crónico participaron en 2 encuentros de un ensayo contrabalanceado aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes realizaron una evaluación clínica y una imagen de RMf pre y post administración de δ -9-tetrahidrocannabinol (THC)/placebo. EVA = escala visual análoga; STAI-S = Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo.

da luego de 2 horas post administración de la droga, de acuerdo a la absorción sublingual del THC, que muestra concentraciones máximas en plasma luego de 2 a 3 horas.⁸ Los encuentros estaban separados por al menos una semana para permitir un período de eliminación del posible tratamiento con THC previo (intervalo promedio en semanas = $2,9 \pm 3,3$).

Adquisición de datos de IRMf

Los datos de IRMf fueron adquiridos con un equipo de IRM 3T (Magnetom Prisma, Siemens, Munich, Germany), con una bobina con un cabezal de 20 canales, localizado en el *Wohl Institute for Advanced Imaging* en el *Tel-Aviv Sourasky Medical Center*. Las imágenes funcionales fueron realizadas con secuencias T2* ecoplanares (44 cortes axiales intercalados, tiempo de repetición [TR] 3000 ms, tiempo de eco [TE] 35 ms, campo de visión [CDV] 220 mm, resolución de la matriz en el plano 96×96 , tamaño del voxel $2,3 \times 2,3 \times 3,0$ mm, grosor del corte 3 mm, ángulo de giro 90°). La imagen anatómica consistió de imágenes estructurales con gradiente de eco rápidas T1 (TR 1860 ms, TE 2,74 ms, CDV 256 mm, resolución de la matriz en el plano 256×256 , tamaño del voxel $1 \times 1 \times 1$ mm, grosor del corte 1 mm, ángulo de giro 8°).

Análisis de datos

Mediciones conductuales y psicológicas

El análisis estadístico de las evaluaciones conductuales y psicológicas fue realizado utilizando STATISTICA 10 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA). El análisis de varianza de mediciones repetidas intra-sujetos fue utilizado

para evaluar la interacción significativa y los efectos principales simples entre el tratamiento (THC, placebo) y el estado (pre, post) para EVA, STAI-S y mediciones cardiovasculares (FC y PA). Para cada participante, en cada condición de tratamiento, la reducción del dolor fue determinada como el delta entre el puntaje de EVA post intervención y el puntaje EVA preintervención. Estos valores de EVA fueron utilizados en análisis subsecuentes como indicación para la mejoría individual del dolor, o sea, cuanto más negativo los valores, mayor la mejoría en el dolor.

Análisis de datos de IRMf

Análisis preprocesamiento y de la conectividad funcional

Los análisis funcionales fueron realizados utilizando el *software* Statistical Parametric Mapping (SPM12) (fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/) y el *Functional Connectivity toolbox*⁹ (nitrc.org/projects/conn). El preprocesamiento incluyó lo siguiente; los primeros 18 segundos de los datos funcionales fueron descartados para permitir la magnetización en estado estable. Las imágenes funcionales fueron corregidas por tiempo de corte, realineadas a la línea media, corregidas para movimientos y normalizadas de acuerdo con el espacio estándar del *Montreal Neurological Institute* (MNI). El alisado espacial fue realizado utilizando un ancho completo de 6-mm a la mitad del Gaussian kernel máximo. Para reducir el ruido, los volúmenes funcionales fueron filtrados con una banda a 0,008-0,15 y se usó un método basado en componentes (CompCor) para señales con ruido como la sustancia blanca, el LCR y los artefactos de movimiento que fueron tomados como

confundidores. Además, las imágenes que fueron tomadas como distintas por movimiento fueron sacadas. Las distintas fueron detectadas utilizando el *ART toolbox* (nitrc.org/projects/artifact_detect/) y definidas como volúmenes con un movimiento mayor a 2 mm o cambios en la intensidad de señal mayores a 9 DE.

La conectividad funcional fue realizada utilizando un análisis en base a semillas buscando correlaciones temporales de las series en el tiempo de la señal del nivel de oxigenación sanguínea en estado de reposo (BOLD, *blood oxygenation level-dependent*) entre la CCA como la región de semilla y el resto del cerebro. La región de interés (ROI) fue definida utilizando las coordenadas pico de la CCA con un meta-análisis de la probabilidad de activación estimada (PAE) del dolor neuropático crónico.¹⁰ Las coordenadas fueron convertidas de espacio Talairach a espacio MNI utilizando el Lancaster Transform, y se generó una esfera de 3-mm de radio (coordenadas MNI 2, 30, 29).

Para cada participante, los mapas de correlación de primer nivel fueron producidos extrayendo el curso temporal BOLD residual de las semillas y computando los coeficientes de correlación de Pearson entre el curso temporal de todos los otros vóxeles. Los coeficientes de correlación fueron convertidos a puntajes *z* distribuidos normalmente utilizando la transformación de Fisher para permitir los análisis generales de modelos lineales de segundo nivel.

Para examinar los cambios en la conectividad asociados con la reducción del dolor, se ingresaron mapas de conectividad de primer nivel para cada participante, en cada estado (pre, post), en un análisis de regresión de todo el cerebro con la reducción del dolor como covariable. Los estados fueron contrastados (post > pre) para examinar el cambio en el estado de tratamiento (post) comparado con el estado basal (pre). En este análisis, grupos reportados sobrevivieron a un umbral alto de $p < 0,001$ no corregida y a un umbral de extensión de tasa de falso descubrimiento (TFD)-*p* corregida $< 0,05$ a nivel del grupo.

La localización anatómica de los mapas de conectividad fue realizada en referencia a mapas citoarquitectónicos probabilísticos utilizando el SPM Anatomy Toolbox.¹¹ Las activaciones fueron asignadas al área histológica más probable.

Análisis de la teoría de grafos

El análisis de teoría de grafos fue realizado para 9 regiones extraídas del meta-análisis PAE de dolor neuropático crónico:¹⁰ opérculo (corteza somatosensitiva secundaria [SII]), ínsula, tálamo, putamen, CCA, corteza del cíngulo media (CCM) y corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL). La amígdala fue agregada a estas regiones como un eje central de procesamiento emocional, y como ha sido también demostrado, tiene un rol importante en los estados de dolor persistente y crónico,¹² y en particular en nuestra cohorte de pacientes. Además, se ha demostrado su participación en la analgesia cannabinoide en humanos.⁴ Los

grupos en la amígdala izquierda y derecha fueron extraídos del meta-análisis basado en términos Neurosynth de dolor crónico. En total, se incluyeron 11 ROI. La presentación de todos los datos de ROI está disponible en la figura e-2 (doi.org/10.5061/dryad.df6qd5n).

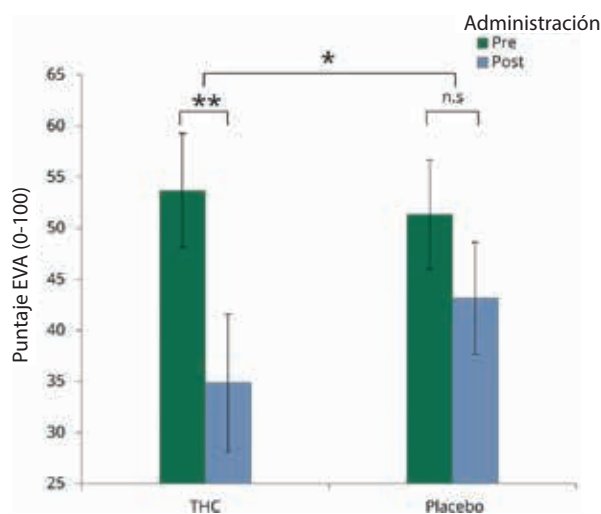
Para cada participante, el curso temporal BOLD fue extraído de cada ROI y los coeficientes de correlación entre su curso temporal y el curso temporal de todas las otras ROI fueron computados. La matriz de correlación ROI-a-ROI fue luego colocada en umbral para construir una matriz binaria en la cual las conexiones existentes fueron asignadas a un valor de 1, mientras que la ausencia de una conexión funcional entre los nodos de la red fue designada con un valor de 0.

Las matrices de correlación ROI-a-ROI sin peso fueron colocadas en umbral con un valor de costo (K). El costo es una medida de la proporción de conexiones para cada ROI en relación con todas las conexiones en la red. Un umbral de costo permite a grandes rasgos el mismo número de conexiones a través de los participantes variando el umbral de correlación para cada participante para conseguir el umbral de costo fijo.

Observando un rango de valores de costos de red entre $0 < K < 0,5$ sobre las redes de eficiencia global y local, comparado a las mismas medidas estimadas en un gráfico aleatorio y un enrejado regular, puede ser una indicación de las propiedades de la red mundial pequeña,¹³ donde la eficiencia global es mayor que la del gráfico enrejado y la eficiencia local es mayor que la del gráfico aleatorio.¹⁴ Los datos mostraron este comportamiento a un costo de 0,45 (figura e-3, doi.org/10.5061/dryad.df6qd5n); por lo tanto, se eligió como umbral.

Las siguientes medidas para la integración (eficiencia global) y la segregación (eficiencia local y coeficiente de agrupamiento) de la red fueron examinadas: la eficiencia global fue calculada como el promedio de la inversa de la longitud del camino más corto entre cada ROI y todas las otras ROI. La longitud del camino más corto es definida como el menor número de conexiones que tienen que ser atravesadas para ir de una ROI a otra. Por lo tanto, una red con una alta eficiencia global sería una en la cual los nodos están altamente integrados para que el camino entre ellos sea consistentemente corto. La eficiencia local fue calculada como el promedio de la eficiencia global entre las ROI vecinas a una determinada ROI. El coeficiente de agrupamiento es la proporción de las ROI conectadas vecinas a una determinada ROI. En conjunto, la eficiencia local y el coeficiente de agrupamiento miden hasta qué punto las ROI son parte de un grupo local. El análisis de varianza de las medidas repetidas intra-sujetos fue utilizado para computar los efectos de las interacciones de las medidas de la red entre el tratamiento (THC, placebo) y el estado (pre, post). El análisis de regresión fue utilizado para examinar la covariación del cambio en la red post tratamiento (post > pre) con la reducción del

Figura 2 Puntaje en la escala visual análoga (EVA) luego de la administración de δ -9-tetrahidrocannabinol (THC)/placebo



dolor post tratamiento (post-pre). Estos análisis fueron corregidos para TFD de $p < 0,05$.

Disponibilidad de datos

Los datos agrupados anónimos serán compartidos con cualquier investigador calificado que lo pida.

Resultados

Resultados conductuales

Como se postuló, en comparación al placebo, el THC redujo significativamente el dolor percibido subjetivamente, medido con el puntaje de la EVA previo a las imágenes de IRMf e inmediatamente después, luego de 2 horas de recibir la droga (efecto de interacción $F_{1,14} = 5,9$, $p < 0,05$, p de efecto simple $< 0,005$, THC post-pre = $18,8 \pm 5,6$, placebo post-pre = $8,7 \pm 5,5$; figura 2).

Las medidas de ansiedad y cardiovasculares no cambiaron significativamente post administración de THC en comparación al placebo.

Resultados de la conectividad funcional

Para poder probar la asociación entre el efecto analgésico del THC y los cambios funcionales en la CCA, los puntajes de dolor de los pacientes fueron utilizados como covariables en el análisis de regresión de conectividad funcional semilla-a-cerebro-completo. La ROI de la CCA fue utilizada como la semilla y el cambio en la conectividad funcional fue examinado mediante el contraste entre las imágenes en estado de reposo pre y post administración de THC (pre $<$ post). Encontramos una reducción en la conectividad funcional entre la CCA y la

corteza sensitivomotora covariable con la reducción en los puntajes de dolor subjetivo luego de la administración de THC (figura 3). Tres grupos dentro de la corteza somatosensorial (SII) y la corteza motora derecha (MI) (SII derecha [áreas OP4, OP1: coordinados MNI 64, -16, 20; 121 vóxeles, $T(13) = 8,92$, p agrupada-TFD = 0,0023]; SII izquierda [áreas OP4, OP1: coordinados MNI 66, -20, 22; 67 vóxeles, $T(13) = 7,77$, p agrupada-TFD = 0,0286]; y MI derecha [área 4a: coordinados MNI 30, -16, 64; 95 vóxeles, $T(13) = 7,22$, p agrupada-TFD = 0,0081]. Las coordenadas de MNI de la máxima local para cada región son reportadas).

La relación entre la reducción en la conectividad funcional y la reducción en los puntajes de dolor fue representada por el coeficiente β de 0,01. Crucialmente, no hubo una relación entre el cambio en los puntajes de dolor y el cambio en la conectividad funcional en la CCA semilla-a-cerebro-completo en la condición de placebo. Para examinar mejor los diferentes componentes de la asociación observada luego de la administración de THC, se realizó un análisis *post hoc* de la conectividad funcional cerebral en el estado pre tratamiento con THC para su correlación con los puntajes de dolor pre tratamiento con THC, como también con la mejoría en los puntajes de dolor post tratamiento con THC (post-pre). No hubo una correlación entre la conectividad funcional de la CCA pre tratamiento con THC y los puntajes de dolor (figura 4A). Por el contrario, la conectividad funcional de la CCA pre tratamiento con THC con la SII derecha, izquierda y MI, se correlacionó con la mejoría en los puntajes del dolor luego de la administración de THC (Pearson $r = 0,679$, $p < 0,01$, Pearson $r = 0,66$, $p < 0,01$, y Pearson $r = 0,8$, $p < 0,005$, respectivamente, figura 4B).

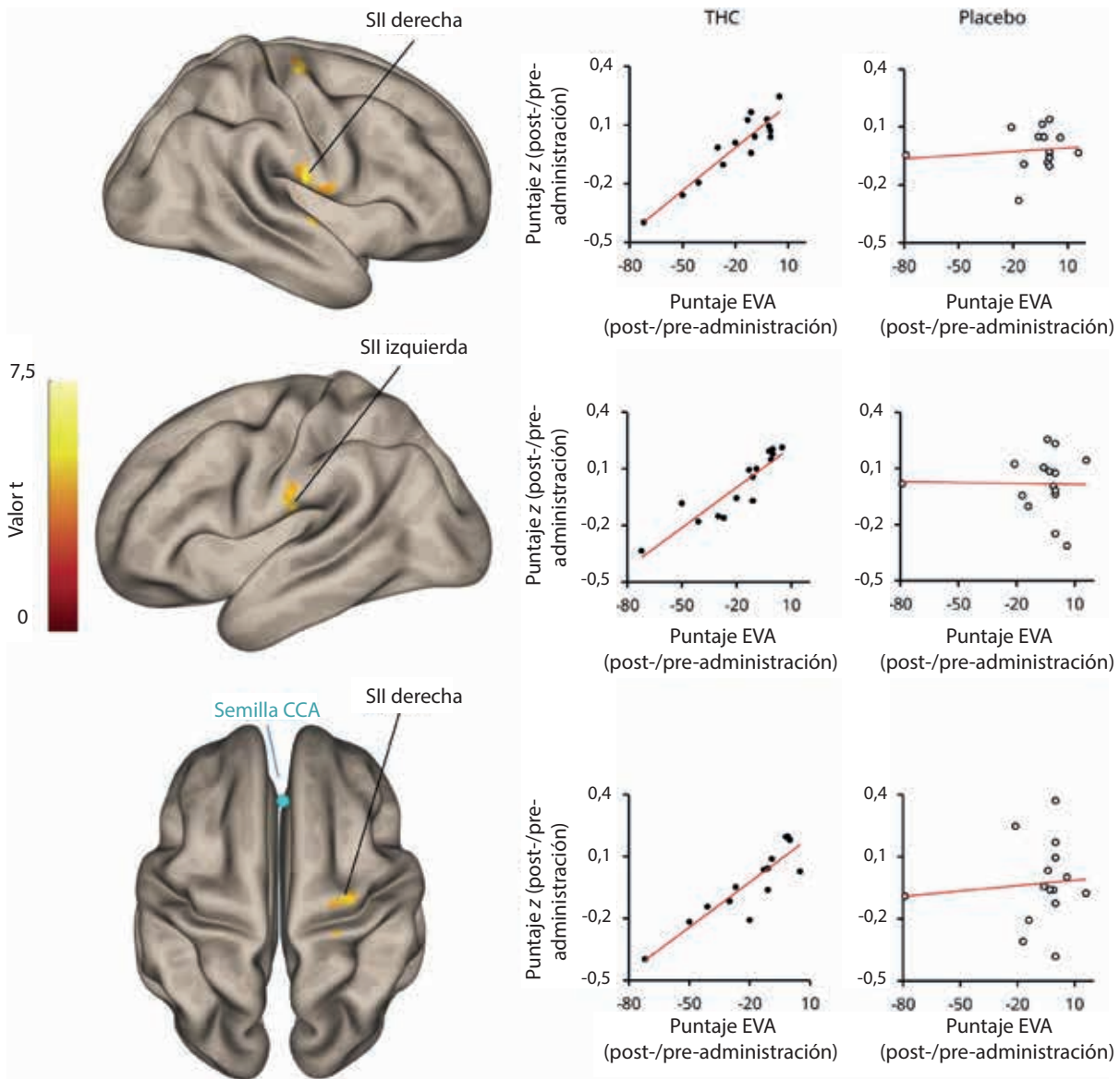
Resultados de la teoría de grafos

Los resultados que muestran cambios en la conectividad funcional en las áreas que son consideradas parte de la red de dolor crónico¹⁰ nos hicieron examinar más los cambios funcionales dentro de todos los componentes de la red de dolor utilizando las medidas de la teoría de grafos.

Se encontró un cambio significativo en la eficiencia global para la CCM al comparar los efectos del tratamiento con THC y placebo (figura 5; efecto de interacción $F_{1,14} = 3,05$, p -TFD = 0,0477).

La eficiencia local y el coeficiente de agrupamiento miden el alcance en el cual una ROI dada es parte de una red local. Ambas medidas muestran una reducción en toda la red (red de eficiencia local: $T_{13} = 2,33$, $p = 0,018$, red de coeficiente de agrupamiento: $T_{13} = 2,72$, $p = 0,0087$, figura 6), como también en el grupo de la CPFDL derecha, covariable con la reducción en los puntajes de dolor luego de la administración de THC (eficiencia local de la CPFDL: $T_{10} = 3,31$, p -TFD = 0,0435, coeficiente de agrupamiento de la CPFDL: $T_{10} = 3,34$, p -TFD = 0,0037, figura 6). La administración de placebo no mostró esta asociación.

Figura 3 La reducción de la conectividad funcional de la semilla-a-cerebro-completo entre la corteza del cíngulo anterior (CCA) y la corteza sensitivomotora es covariable de la reducción en el puntaje de la escala visual análoga (EVA) luego de la administración de δ -9-tetra-hidrocannabinol (THC)



Corteza sensitivomotora compuesta de la CCA, la corteza somatosensitiva secundaria (SII) y la corteza motora primaria (M1). Las regiones fueron definidas utilizando el *toolbox* SPM para mapas probabilísticos citoarquitectónicos.

Discusión

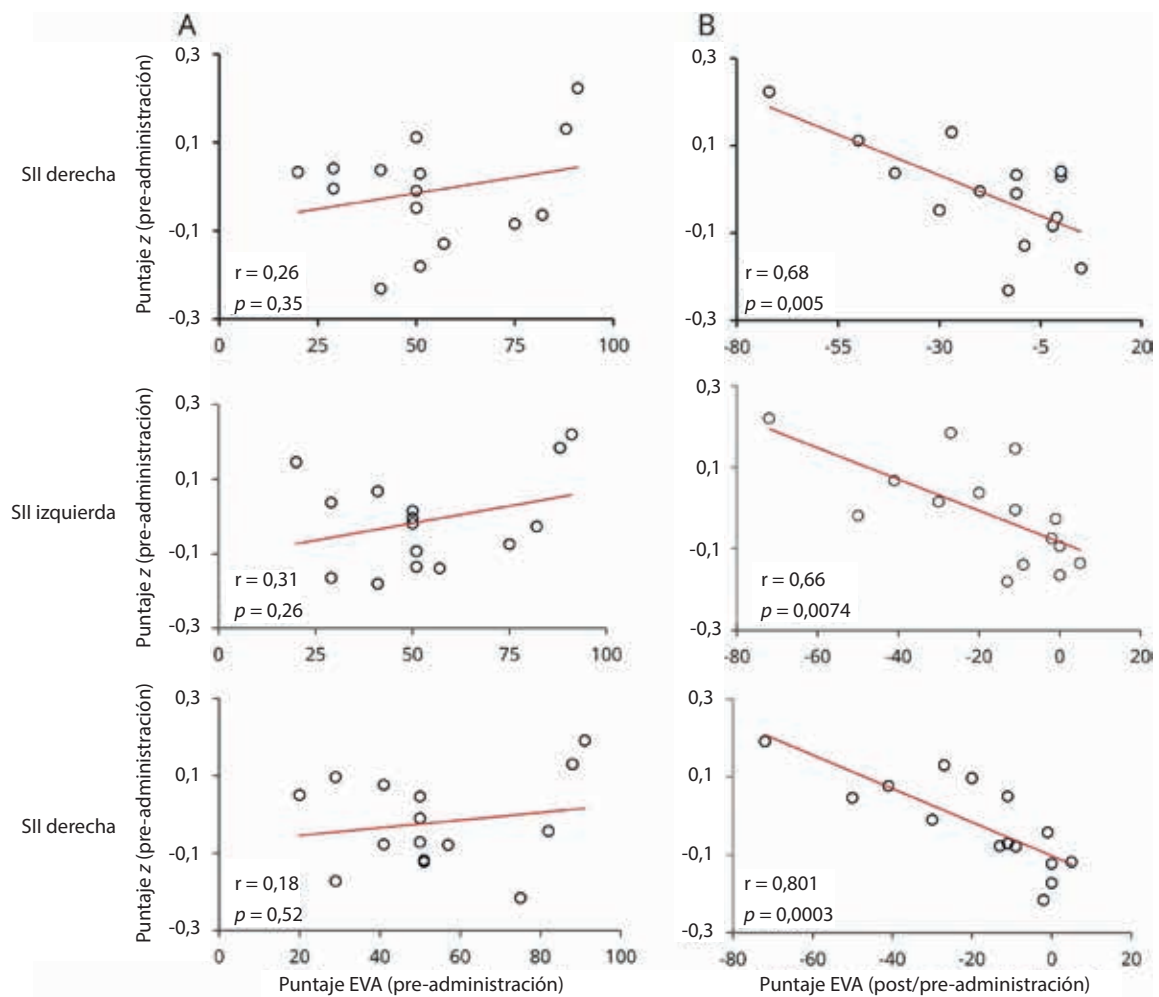
El propósito de este estudio fue explorar los correlatos neurales poco comprendidos de la analgesia inducida por cannabis en el dolor crónico. Con este objetivo, utilizamos la IRMf durante la administración de una dosis única de THC vs placebo en una cohorte de pacientes con dolor neuropático crónico bien documentado, y examinamos sus efectos clínicos y en el cerebro.

El THC resultó en una analgesia significativa en comparación con el placebo, en línea con estudios previos que indicaron las propiedades analgésicas del THC en el do-

lor crónico, y específicamente en el dolor neuropático.^{2,3,15} Este estudio agrega información crítica a la literatura clínica existente, ya que esto no ha sido demostrado de forma convincente en dolor radicular crónico, un estado de dolor neuropático extremadamente común, utilizando un diseño doble ciego aleatorizado. En línea con nuestra hipótesis, el alcance del alivio del dolor individual estuvo asociado con una reducción en la conectividad funcional de la CCA-corteza sensitivomotora.

El dolor es una experiencia compleja multimodal subjetiva, que involucra dominios sensitivos y emocionales. Una visión tradicional divide la información nociceptiva ascen-

Figura 4 Correlación entre la conectividad funcional de la corteza del cíngulo anterior (CCA) con la corteza somatosensitiva secundaria (SII) derecha, la SII izquierda y la corteza motora primaria (M1) y los puntajes en la escala visual análoga (EVA) pre y post tratamiento con δ -9-tetrahydrocannabinol (THC)



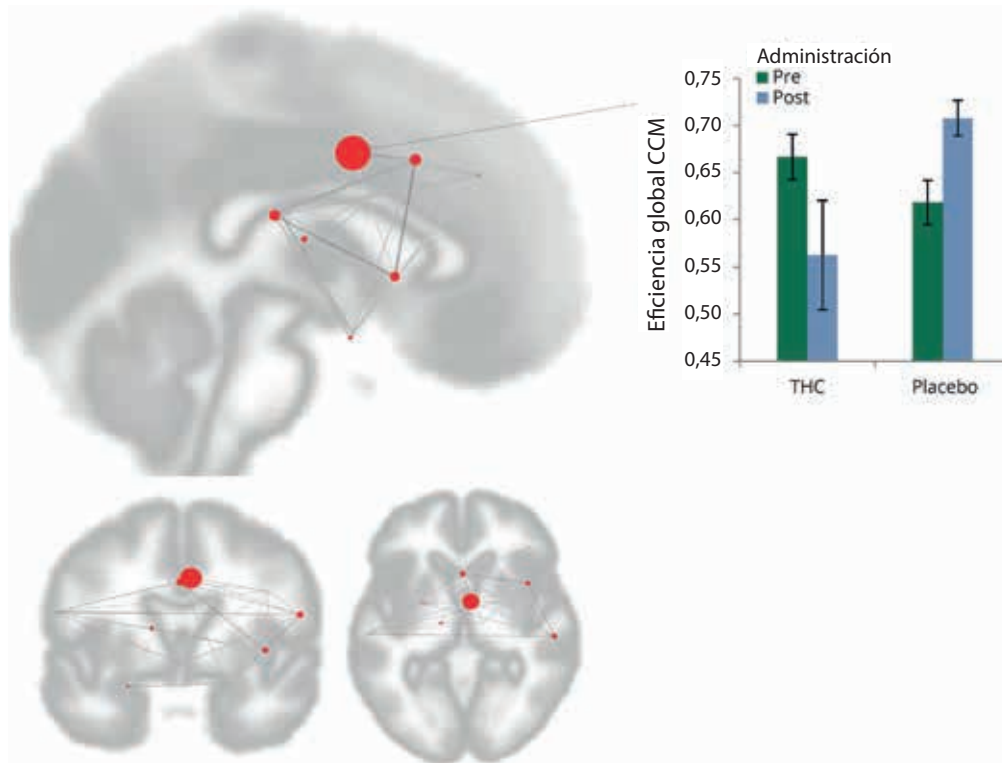
(A) Baja correlación entre los puntajes en la EVA y la conectividad funcional pre tratamiento con THC. (B) Correlación entre la conectividad funcional pre tratamiento con THC y reportes de mejoría del dolor post tratamiento con THC. r = coeficiente de correlación r de Pearson.

dente en vías paralelas, en las cuales la CCA es parte de la vía “medial”, involucrada en el procesamiento de los aspectos afectivos del dolor, mientras que la corteza somatosensitiva es considerada parte de la vía “lateral”, involucrada en los aspectos sensitivos del procesamiento del dolor.¹⁶ Sin embargo, está claro que estas dos vías están fuertemente interconectadas, y se piensa que eventualmente convergen en la CCA.¹⁷ La CCA y la SII están anatómicamente conectadas y ambas son objetivos corticales principales del sistema espinotalámico, una vía mayor de la información nociceptiva periférica.¹⁸ La CCA y la corteza motora primaria tienen también fuertes conexiones anatómicas.¹⁹

El hecho que nuestros resultados asocien el alivio del dolor con la reducción de la conectividad funcional entre la

CCA-corteza sensitivomotora, sugiere que el THC puede aliviar subjetivamente el dolor mediante la alteración de la sincronía y la integración entre estas dos vías de procesamiento del dolor. La reducción de la conectividad funcional entre las áreas sensitivomotoras y afectivas asociadas al dolor también fue reportada durante la analgesia con THC en el contexto del dolor agudo experimental en participantes sanos,⁴ apoyando nuestra sugerencia de una interferencia del THC de la integración cognitivo-afectiva.

En concordancia, diferentes tratamientos del dolor crónico tienen como objetivo modular la CCA. La cingulotomía es usada hace mucho para el dolor crónico refractario, donde la analgesia está caracterizada por una alteración en las respuestas emocionales al dolor.²⁰ La IRMf en tiempo real con



La eficiencia global de la CCM cambió significativamente luego de la administración de THC (efecto de interacción $F_{1,14} = 3,05$; p -TFD = 0,047). Cada círculo rojo representa un grupo dentro de la red y su tamaño representa el cambio en el efecto. El gráfico de barras demuestra el efecto de la interacción del THC y el placebo. Las barras de error representan a EEM.

neurofeedback hacia la CCA redujo el dolor espontáneo en pacientes,²¹ y la estimulación cerebral profunda de la CCA revela de forma similar el componente afectivo del dolor.²² Más aún, tanto la estimulación cerebral invasiva como la no invasiva de la corteza motora primaria, ha demostrado reducir el dolor crónico,²³ y este efecto ha sugerido ser consecuencia de la interferencia con la actividad de la CCA.²⁴ En conjunto, esta evidencia apoya la noción de que la lesión y modulación de la CCA afecta la percepción del dolor.

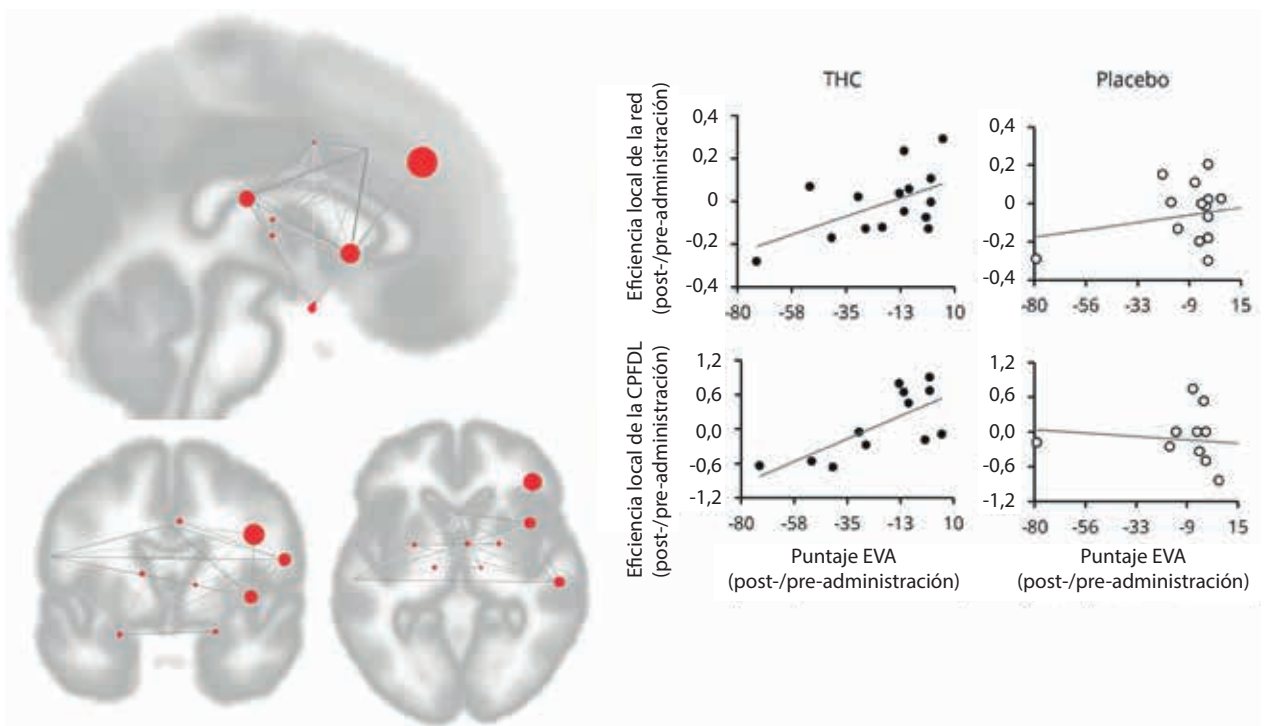
De forma interesante, nuestros resultados también demuestran que la conectividad funcional pretratamiento entre la CCA y la corteza sensitivomotora se correlaciona positivamente con la mejoría en los puntajes de dolor inducido por THC, o sea, cuanto mayor es la conectividad funcional al momento basal, mayor el beneficio ganado por la administración de THC. Se ha demostrado antes que la conectividad funcional de la CCA y la SII se correlaciona con los puntajes clínicos de dolor.²⁵ Nuestros resultados sugieren que esta conectividad funcional regional puede también servir para predecir al alcance del alivio del dolor inducido por THC.

Otras investigaciones sobre los efectos cerebrales del cannabis se enfocaron en una serie de regiones bien caracterizadas frecuentemente referidas como red de dolor crónico.²⁶ Utilizamos las medidas de la teoría de grafos para probar los cambios en la integración medidos por su eficiencia

global y en la segregación medidos por su eficiencia local y coeficiente de agrupamiento de la red. Este análisis primero reveló cambios en la eficiencia global en el grupo de la CCM post tratamiento con THC comparado con placebo, una reducción significativa de la integración entre el grupo y el resto de la red post tratamiento con THC. Mientras que este grupo es ligeramente posterior a la región semilla de la ROI en la CCA utilizada en el análisis previo, ambas son parte de la subdivisión CCM anterior (CCMa), de acuerdo con una división propuesta recientemente de la CCA en cortezas cinguladas anterior y media en base a estudios citoarquitectónicos.²⁷ Este hallazgo pone a la CCMa como el componente que ha cambiado funcionalmente en comparación con las otras regiones, y mostró menor conectividad con otras regiones relacionadas al dolor, como se ha mostrado en 2 análisis diferentes. Nuestros resultados hacen eco de hallazgos previos de actividad reducida de la misma subdivisión cingulada durante la analgesia con THC vista en dolor experimental inducido en participantes sanos,⁴ y enfatizan más aún el rol de la CCM en la desintegración del procesamiento del dolor multinivel que delinea la analgesia inducida por THC en el dolor crónico clínico.

Además, encontramos que la eficiencia local y el coeficiente de agrupamiento disminuyen en el grupo de la CPFDL derecha y en toda la red, covariable con la reducción del dolor. Estas medidas muestran que, en promedio, toda la red está menos conectada localmente, y en particular, la

Figura 6 La reducción de la eficiencia local en estructuras de la red de dolor crónico y la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) derecha es covariable con la reducción en el puntaje en la escala visual análoga (EVA) luego de la administración de δ -9-tetrahidrocannabinol (THC)



La reducción de la eficiencia local es covariable con la reducción en el puntaje en la EVA luego de la administración de THC (p -TFD red = 0,018; p -TFD CPFDL = 0,0435). Cada círculo rojo representa un grupo dentro de la red y su tamaño representa el efecto de regresión. Los gráficos (lado derecho) representan la regresión en la condición THC como comparación con el placebo.

CPFDL derecha está menos conectada a ella. La conectividad funcional en reposo de la red cortical consistente en áreas asociadas al dolor ha demostrado aumentar en el dolor neuropático crónico en comparación con los controles.²⁸ En concordancia, la modulación de la red expresada por la reducción en las medidas de conectividad local de esta red, observadas luego del THC en nuestra cohorte de pacientes, puede representar una tendencia hacia la normalización de la conectividad de la red.

La CPFDL ha demostrado estar involucrada en los aspectos cognitivo-afectivos del procesamiento del estímulo doloroso, y se ha propuesto que esta ejerce un control activo sobre la percepción del dolor mediante modulación negativa.²⁹ Se acumula evidencia que sugiere que la CPFDL puede también tener un rol en la recuperación del dolor crónico. Se ha demostrado que tiene una sustancia gris más fina en pacientes con lumbalgia crónica, que se revierte luego del tratamiento quirúrgico exitoso.³⁰ De forma similar, la CPFDL presenta una conectividad funcional alterada en varias regiones cerebrales, incluyendo las regiones sensitivo-motoras,³¹ que se normaliza luego del alivio del dolor. Además, los pacientes que transitan de la lumbalgia aguda a la crónica muestran menor conectividad funcional negativa entre la ínsula y la CPFDL.³² Más aún, la estimulación

de la CPFDL tiene un efecto analgésico sobre el dolor crónico, y se ha demostrado que esta estimulación induce cambios en la conectividad funcional entre el tálamo medial y las cortezas sensitivo-afectivas.³³ Nuestros resultados corroboran aún más la participación de esta región en la modulación del dolor y específicamente sugieren su participación en la analgesia inducida por THC en el dolor clínico crónico.

Es importante que la CCMA y la CPFDL, las 2 áreas principales que cambiaron sus índices de conectividad luego de la administración de THC, tienen conexiones anatómicas recíprocas sustanciales, fuerte conectividad funcional positiva en estado de reposo,³⁴ y ambos han sido sugeridos como componentes principales de la modulación supraespinal del dolor de manera negativa.^{26,29,35}

Limitaciones

Las mujeres fueron excluidas de este estudio debido a las fluctuaciones inducidas por la menstruación en la sensibilidad al dolor. Además, estudios más grandes deberían examinar si estos resultados se reproducen. Más aún, investigaciones futuras deberían incluir otras condiciones crónicas para comprender mejor si nuestros resultados representan un mecanismo neuronal que abarca los efectos del cannabis sobre el dolor crónico, o son exclu-

sivos de los estados de dolor neuropático. Finalmente, se debería enfatizar que la planta de cannabis contiene muchos cannabinoides además del THC, dentro de los cuales se ha prestado especial atención al cannabidiol. Dichos compuestos pueden jugar importantes roles en la variabilidad observada de las propiedades clínicas de la planta; por ejemplo, la observación de que en el dolor por cáncer, la combinación de THC:cannabidiol puede ser superior al THC solo.³⁶ Por lo tanto, pueden ser importantes estudios futuros que se dediquen a estudiar los diferentes efectos en el cerebro de los diferentes cannabinoides o composiciones cannabinoides.

En este estudio, la analgesia por cannabis estuvo asociada con una reducción en la conectividad funcional de la CCA-corteza sensitivomotora y una conectividad reducida entre la CPFDL y la red de dolor crónico. Además, la conectividad funcional pretratamiento predijo el alcance del alivio del dolor. Estos resultados sugieren que la analgesia por THC en el dolor crónico está mediada por áreas cerebrales subyacentes al procesamiento afectivo del dolor, como también por la modulación supraspinal del dolor, potencialmente dirigida a un desbalance en las dinámicas del procesamiento del dolor que ocurren en estados de dolor crónico.

Contribuciones de los autores

Libat Weizman: concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis e interpretación. Lior Dayan: concepto y diseño del estudio, *screening* clínico y evaluación. Silviu Brill: evaluación clínica. Hadas Nahman-Averbuch: concepto y diseño del estudio. Talma Hendler: concepto y diseño del estudio, revisión del manuscrito. Giris Jacob: evaluación clínica, supervisión del estudio. Haggai Sharon: concepto y diseño del estudio, evaluación clínica, revisión del manuscrito.

Reconocimiento

Los autores agradecen a Lougassi por su apoyo, al Dr. Joumana Espanioly por su asistencia con la evaluación clínica de pacientes, y al candidato PhD Itamar Jalon por su asistencia con el análisis de datos.

Fondos para el estudio

Este proyecto fue apoyado por Yahel Foundation, Recanati, New York, y por el Ministry of Science, Technology and Space (Grant no. 3-11170).

Declaración de intereses

Los autores no reportan conflictos de interés relevantes al manuscrito. Ir a neurology.org/N para declaraciones completas.

Historia de la publicación

Recibido por *Neurology* el 3 de abril de 2018. Aceptado en su formato final el 29 de junio de 2018.

Referencias

1. Bonn-Miller MO, Boden MT, Bucossi MM, Babson KA. Self-reported cannabis use characteristics, patterns and helpfulness

among medical cannabis users. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2014;40:23–30.

2. Hill KP. Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems: a clinical review. *J Am Med Assoc* 2015;313: 2474–2483.

3. Ashton JC, Milligan ED. Cannabinoids for the treatment of neuropathic pain: clinical evidence. *Curr Opin Investig Drugs* 2008;9:65–75.

4. Lee MC, Ploner M, Wiech K, et al. Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception. *Pain* 2013;154:124–134.

5. Eggan SM, Lewis DA. Immunocytochemical distribution of the cannabinoid CB1 receptor in the primate neocortex: a regional and laminar analysis. *Cereb Cortex* 2006;17:175–191.

6. Hoot MR, Sim-Selley LJ, Poklis JL, et al. Chronic constriction injury reduces cannabinoid receptor 1 activity in the rostral anterior cingulate cortex of mice. *Brain Res* 2010;1339:18–25.

7. Vincent K, Tracey I. Sex hormones and pain: the evidence from functional imaging. *Curr Pain Headache Rep* 2010;14:396–403.

8. Guy GW, Robson PJ. A phase I, double blind, three-way crossover study to assess the pharmacokinetic profile of cannabis based medicine extract (CBME) administered sublingually in variant cannabinoid ratios in normal healthy male volunteers (GWPK0215). *J Cannabis Ther* 2004;3:121–152.

9. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect* 2012;2:125–141.

10. Friebe U, Eickhoff SB, Lotze M. Coordinate-based meta-analysis of experimentally induced and chronic persistent neuropathic pain. *Neuroimage* 2011;58: 1070–1080.

11. Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, et al. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 2005; 25:1325–1335.

12. Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS. The amygdala and persistent pain. *Neurosci* 2004;10:221–234.

13. Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of “small-world” networks. *Nature* 1998; 393:440–442.

14. Achard S, Bullmore E, Papathanassiou B, Crivello D, Etard F. Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol* 2007;3:e17.

15. Beaulieu P, Ware M. Reassessment of the role of cannabinoids in the management of pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:473–477.

16. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997;277:968–971.

17. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000;288:1769–1772.

18. Dum RP, Levinthal DJ, Strick PL. The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *J Neurosci* 2009;29:14223–14235.

19. Morecraft RJ, Stilwell-Morecraft KS, Cipolloni PB, Ge J, McNeal DW, Pandya DN. Cytoarchitecture and cortical connections of the anterior cingulate and adjacent somatomotor fields in the rhesus monkey. *Brain Res Bull* 2012;87:457–497.

20. Yen CP, Kung SS, Su YF, Lin WC, Howng SL, Kwan AL. Stereotactic bilateral anterior cingulotomy for intractable pain. *J Clin Neurosci* 2005;12:886–890.

21. deCharms RC, Maeda F, Glover GH, et al. Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102: 18626–18631.

22. Boccard SGJ, Fitzgerald JJ, Pereira EAC, et al. Targeting the affective component of chronic pain. *Neurosurgery* 2014;74:628–637.

23. Lima MC, Fregni F. Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 2008;70:2329–2337.

24. DosSantos MF, Ferreira N, Toback RL, Carvalho AC, DaSilva AF. Potential mechanisms supporting the value of motor cortex stimulation to Treat chronic pain Syndromes. *Front Neurosci* 2016;10:18.

25. Wang Y, Cao D, Remeniuk B, Krimmel S, Seminowicz DA, Zhang M. Altered brain structure and function associated with sensory and affective components of classic trigeminal neuralgia. *Pain* 2017;158:1561–1570.

26. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:502–511.
27. Vogt BA. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:533–544.
28. Cauda F, Sacco K, Duca S, et al. Altered resting state in diabetic neuropathic pain. *PLoS One* 2009;4:e4542.
29. Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 2003;126:1079–1091.
30. Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, et al. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci* 2011;31: 7540–7550.
31. Čeko M, Shir Y, Ouellet JA, Ware MA, Stone LS, Seminowicz DA. Partial recovery of abnormal insula and dorsolateral prefrontal connectivity to cognitive networks in chronic low back pain after treatment. *Hum Brain Mapp* 2015;36:2075–2092.
32. Baliki MN, Petre B, Torbey S, et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci* 2012;15:1117–1119.
33. Sankarasubramanian V, Cunningham DA, Potter-Baker KA, et al. Transcranial direct current stimulation targeting primary motor versus dorsolateral prefrontal cortices: proof-of-concept study investigating functional connectivity of thalamocortical networks specific to sensory-affective information processing. *Brain Connect* 2017;7:182–196.
34. Yu C, Zhou Y, Liu Y, et al. Functional segregation of the human cingulate cortex is confirmed by functional connectivity based neuroanatomical parcellation. *Neuroimage* 2011;54:2571–2581.
35. Wiech K, Ploner M, Tracey I. Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends Cogn Sci* 2008;12:306–313.
36. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:167–179.