



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia



POTENCIAL TERAPÉUTICO DE COMPUESTOS

CANNABINOIDES EN EL ABORDAJE DEL DOLOR ONCOLÓGICO

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

Autor: Isabel Parres Cosma

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Francisco Navarrete Rueda

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1. TRATAMIENTO Y MANEJO DEL DOLOR ONCOLÓGICO.....	5
2.2. LIMITACIONES DEL TRATAMIENTO ANALGÉSICO	7
2.3. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE EN EL DOLOR (SEC).....	7
2.4. POTENCIAL TERAPÉUTICO DE CANNABINOIDES EN DOLOR ONCOLÓGICO	10
3. OBJETIVOS.....	12
4. METODOLOGÍA	13
5. RESULTADOS.....	16
6. DISCUSIÓN	32
7. CONCLUSIONES	35
8. BIBLIOGRAFÍA	36

1. RESUMEN

Antecedentes: El dolor asociado al cáncer es uno de los síntomas más frecuentes y puede afectar significativamente la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento farmacológico, basado en la escala de analgesia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), no siempre es efectivo debido a resistencia al tratamiento o a severas reacciones adversas que pueden requerir la suspensión del mismo. Recientemente, las investigaciones han empezado a explorar el potencial analgésico de los derivados cannabinoides. Por esta razón, es esencial continuar con los estudios para identificar nuevas opciones terapéuticas que sean tanto seguras como efectivas para los pacientes con dolor oncológico.

Objetivo: El objetivo principal de esta revisión es evaluar si el cannabis medicinal o determinados compuestos pueden ser efectivos, a la vez que seguros, para aliviar el dolor en pacientes con cáncer. Asimismo, se pretende explorar su posible efecto ahorrador para la reducción del tratamiento analgésico estándar.

Metodología y resultados: Se realizó una búsqueda en bases de datos (Pubmed, Cochrane, Scopus y Embase) incluyendo artículos originales de diferentes preparados cannabinoides. La evidencia apunta a la eficacia del cannabis, especialmente del THC y de la combinación THC:CBD, en el abordaje analgésico para el alivio del dolor oncológico, tanto causado por la enfermedad adyacente como por el tratamiento antineoplásico.

Conclusión: Se puede llegar a la conclusión de que es necesario realizar ensayos clínicos con un mayor tamaño muestral, así como la importancia de tener en cuenta la variabilidad interindividual tanto del tipo de dolor y su percepción como de la propia respuesta al tratamiento, en el momento de la administración de derivados cannabinoides.

Palabras clave: cannabinoides, dolor oncológico, analgésico, efecto ahorrador.

2. INTRODUCCIÓN

El dolor, definido como “una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial”, es común en pacientes con cáncer y su intensidad varía según el tipo y la extensión del tumor (8). Puede surgir por tratamientos como radioterapia o quimioterapia, denominado dolor iatrogénico, lo que puede afectar la continuidad del tratamiento. La invasión tumoral o compresión de estructuras adyacentes también contribuye al dolor. La prevalencia del dolor asociado al cáncer ha disminuido gracias a la actualización del conocimiento médico, atención centrada en el paciente y colaboración multidisciplinaria, siendo crucial el papel del farmacéutico en la gestión del dolor, especialmente con otros profesionales con escaso conocimiento en farmacología (9). Los avances en terapias antineoplásicas también han contribuido a reducir el dolor y mejorar la calidad de vida del paciente. A pesar de estos avances, la prevalencia del dolor sigue siendo alta con un valor del 45%, de los cuales el 35% sufren dolor moderado-intenso especialmente en pacientes con cáncer avanzado, metastásico o sin terapia curativa factible (10), lo que resalta la necesidad de una atención continua y programas educativos para el manejo del dolor.

El dolor oncológico se clasifica en varias categorías para comprender mejor sus características y abordar su tratamiento de manera efectiva. Esta clasificación permite la personalización de las intervenciones terapéuticas y promueve un enfoque holístico en la atención de los pacientes con cáncer (11). Se distinguen principalmente dos tipos de dolor: nociceptivo y neuropático. El dolor nociceptivo resulta de la estimulación de nociceptores debido a la invasión tumoral de tejidos no nerviosos, dividiéndose en dolor somático (de tejidos profundos) y dolor visceral (de órganos internos). El dolor neuropático se produce por la afectación directa del sistema nervioso debido a la compresión o infiltración tumoral. También se menciona el dolor idiopático, cuyos mecanismos fisiopatológicos no son conocidos.

Además, el dolor puede ser irruptivo, caracterizado por episodios agudos e intensos, o basal, como dolores crónicos constantes. Se clasifica también

según la duración, siendo agudo si dura menos de seis meses y crónico si persiste por más de seis meses. Finalmente, se considera la intensidad del dolor, que puede ser leve, moderado, intenso o muy intenso, según la escala visual analógica (EVA). (9) (12)

2.1. TRATAMIENTO Y MANEJO DEL DOLOR ONCOLÓGICO

Previo al tratamiento, se precisa realizar una valoración multidimensional del dolor que sufre el paciente que abarque desde mecanismos fisiopatológicos hasta factores emocionales y psicológicos implicados.

El tratamiento farmacológico para el manejo del dolor oncológico sigue clásicamente el esquema de la escala analgésica en función de la intensidad, aprobada por la OMS reflejada en la Figura 1. (13) (14) (15)

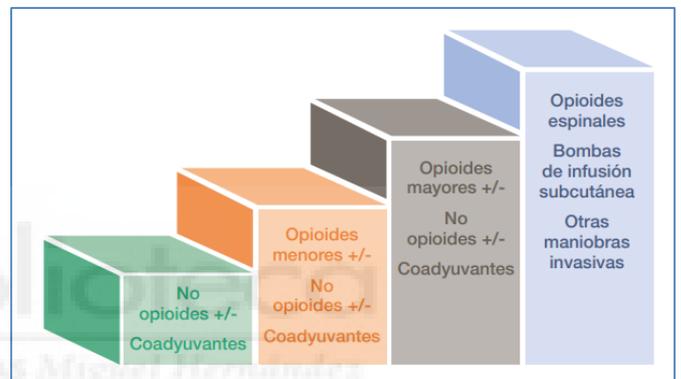


Figura 1. Imagen representativa de la escalera analgésica de la OMS.

Podemos observar que consta de cuatro escalones o niveles que corresponden al dolor leve, moderado, intenso y muy intenso, respectivamente de izquierda a derecha. El tratamiento debe de empezar en el escalón más bajo posible y solo se debe de subir cuando no se consiga el control del dolor con ninguna opción del nivel inicial. A continuación, en las Tablas 1, 2 y 3, veremos el arsenal farmacológico que se suele emplear para el control del dolor en oncología (16) (17) (18):

Tabla 1. Tabla resumen de los analgésicos menores empleados en dolor oncológico.

Analgésicos menores	Acciones terapéuticas	Pauta	Vía de administración	RAM frecuentes
AINES				
Ácido acetyl salicílico	Analgésico	500-1000 mg c/4-6h	Oral	Dispepsia Pirosis

Ibuprofeno	Antipirético	400-600 mg c/4-6h	Oral Rectal	Úlcera y hemorragias GI
Naproxeno	Antiinflamatorio	250-500 mg c/8-12h	Oral Rectal	Trastornos de agregación plaquetaria
Diclofenaco		50 mg c/6-8h	Oral Rectal	Problemas renales
OTROS				
Metamizol	Antipirético Analgésico Relajante muscular	500-2000 mg c/6-8h	Oral Rectal Parenteral	Agranulocitosis Reacciones anafilácticas
Paracetamol	Analgésico Antipirético	650-1000 mg c/4-6h	Oral Rectal	Toxicidad hepática y renal

Tabla 2. Tabla resumen de los analgésicos mayores empleados en dolor oncológico.

Analgésicos mayores	Acciones terapéuticas	Pauta	Vía de administración	RAM frecuentes
OPIOIDES MENORES				
Codeína	Analgésico	30-60 mg c/4-6h	Oral Rectal	Mareo Náuseas Estreñimiento
Tramadol		50-400 mg c/6-8h	Oral Rectal Subcutánea IM e IV	Náuseas y vómitos Sedación Mareo Sudoración
OPIOIDES MAYORES				
Morfina	Analgésico	V.O: 5-10 mg c/4h SC: 5mg c/4-6h	Oral (rapid y retard) Subcutánea	Estreñimiento Adicción Náuseas y vómitos
Fentanilo	Analgésico	25mg/h durante 72h	Transdérmico	Sedación
Buprenorfina	Analgésico	TD: 35mg/h durante 72h SL: 0,2mg/12h	Transdérmico Sublingual	Deterioro cognitivo Mioclonías
Oxicodona	Analgésico	10-80 mg c/12h	Oral	Prurito Sudoración
Metadona	Analgésico	3-5 mg c/8h	Oral	Depresión respiratoria

Tabla 3. Tabla resumen de los coadyuvantes empleados en dolor oncológico.

Coadyuvantes	Indicación
Antidepresivos: Amitriptilina Venlafaxina Mirtazapina	Dolor neuropático
Anticonvulsivantes: Gabapentina Clonazepam Fenitoína Carbamazepina Ácido valproico	Dolor neuropático
Corticoides sistémicos	Metástasis óseas, tumores de cuello o cara, compresión medular o nerviosa, hipertensión intracraneal y hepatomegalia

2.2. LIMITACIONES DEL TRATAMIENTO ANALGÉSICO

El dolor en pacientes oncológicos no debe aceptarse como inevitable, ya que tiene un gran impacto negativo en su calidad de vida y puede intensificar la ansiedad y la depresión. Aunque existen varios tratamientos disponibles, aún persisten barreras que dificultan su control. Muchos pacientes no comunican su dolor por la creencia errónea de que no es tan importante como el crecimiento de la masa tumoral. Además, el temor a la adicción y la tolerancia a los analgésicos, especialmente los opioides, también limita su uso adecuado. Sin embargo, el riesgo real de adicción es bajo siempre y cuando se sigan las indicaciones médicas (12). La falta de comprensión sobre la importancia de tomar analgésicos de manera regular para prevenir el dolor y el miedo a los efectos secundarios de la medicación son otras barreras significativas.

2.3. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE EN EL DOLOR (SEC)

El SEC fue descubierto a raíz de las investigaciones respecto a los efectos que provocan los cannabinoides de la planta del cannabis, principalmente del tetrahidrocannabinol (THC) así como del cannabidiol (CBD). Fue así como concluyeron que se trata de un sistema de neurotransmisión que regula

diversas funciones a nivel central y periférico y que se encuentra presente a lo largo del sistema nociceptivo y en las células del sistema inmune, que interactúa con diversos sistemas a través de los receptores cannabinoides de los cuales podemos destacar los receptores CB-1 y CB-2, aunque con el tiempo también se descubrieron otros receptores ligados a glicoproteínas (GPCR) y vanilloides (TRPV) (19).

El THC es el componente psicoactivo del cannabis, el cual actúa como agonista tanto de rCB-1 como de rCB-2, produciendo analgesia, disminución de la locomoción, hipotermia y catalepsia; no obstante, el CBD también actúa modulando estos receptores sin presentar un efecto reforzante/adictivo, pero sí antiinflamatorio, antioxidante, antiemético y analgésico (20).

Al intentar entender el funcionamiento de este sistema, se descubrieron los cannabinoides endógenos o endocannabinoides, capaces de activar el SEC de manera retrógrada (la neurona postsináptica libera estos endocannabinoides para que actúen en los receptores de la neurona presináptica) y actúan como neuromoduladores: son capaces de inhibir la liberación de neurotransmisores como GABA (inhibidor) o glutamato (excitador). Además, son compuestos sintetizados a demanda de los fosfolípidos de membrana y con rápida metabolización. Estos compuestos endógenos son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga derivados principalmente del ácido araquidónico, siendo los principales la anandamida (AEA) y el 2-araquidilglicerol (2-AG), cuyo metabolismo está regulado por las enzimas amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y monoacilglicerol lipasa (MAGL), respectivamente (19) (4).

La función principal del SEC es regular la homeostasis del organismo, es decir, actúa como autorregulador para conseguir que el medio interno del organismo no se vea afectado por las condiciones del medio externo y haya un equilibrio (4) (21). Tiene un fuerte papel en varios procesos neuronales entre los que se encuentran los de memoria y aprendizaje, la alimentación y el metabolismo, la adicción, las emociones, la neuroprotección y la nocicepción, entre otros.

La activación de los rCB-1 produce los típicos efectos psicotrópicos tras el consumo de cannabis; mientras que al activar los rCB-2 no ocurre. Los primeros están ampliamente distribuidos y se expresan de forma abundante en el SNC, además de en otros tejidos u órganos; mientras que los segundos predominan a nivel periférico, sobre todo en las células inmunitarias (leucocitos, amígdalas, bazo), pero también están presentes en el SNC en menor medida (4). En la Figura 2 se indica visualmente las localizaciones de cada receptor.

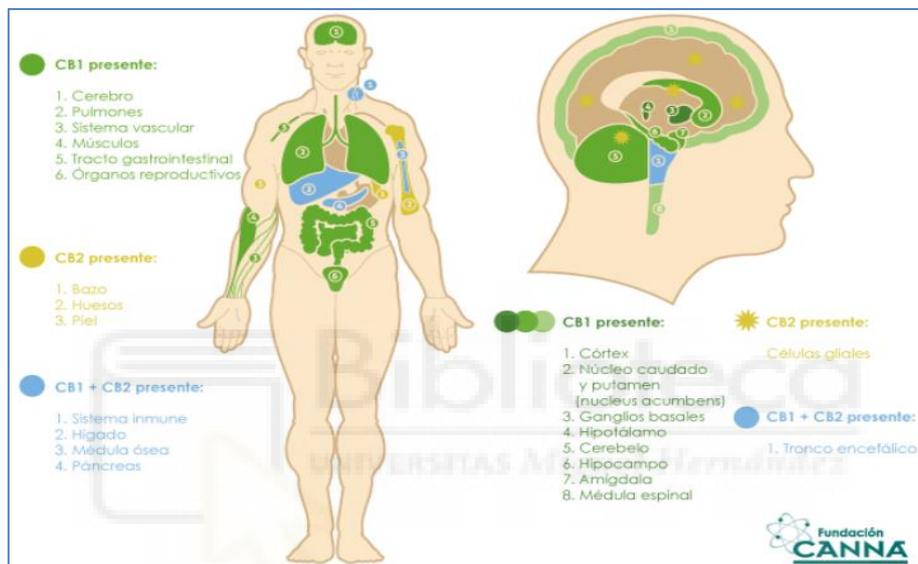


Figura 2. Imagen representativa de la distribución de los receptores cannabinoides CB-1 y CB-2. Imagen extraída de Fundación Canna. (4)

El *Cannabis sp.* se relaciona con las autorregulaciones fisiológicas del dolor desde hace siglos, el cual se empleaba como analgésico a pesar de desconocer el mecanismo de acción. Hoy en día la evidencia apunta que el SEC, incluyendo los receptores, sus ligandos y enzimas metabólicas, se encuentra a lo largo de las vías nociceptivas (22). Los nociceptores presentan rCB-1 permitiendo a los cannabinoides poder modular la respuesta nociceptiva periférica; además, junto con el receptor CB-2, producen un efecto paralelo en la modulación nociceptora desde el sistema nervioso e inmune. También existen evidencias de que los cannabinoides interfieren en el sistema endógeno opioide, ejerciendo una sinergia junto con fármacos opioides, permitiendo así la reducción de la dosis de estos últimos (23). Por lo tanto, desde el punto de

vista farmacológico, para poder activar esta transmisión es posible realizarlo con varias estrategias ya sea activando los receptores endocannabinoides o modulando tanto enzimas de degradación como de síntesis de estos compuestos desde diversos puntos como la periferia, las astas dorsales de la médula espinal o desde las regiones cerebrales implicadas en el dolor (22).

2.4. POTENCIAL TERAPÉUTICO DE CANNABINOIDES EN DOLOR ONCOLÓGICO

Actualmente se encuentran cuatro fármacos disponibles en clínica que contienen cannabinoides y fitocannabinoides: Marinol® que contiene dronabinol (2,5; 5 y 10 mg), análogo sintético del THC, con aprobación principalmente para reducir vómitos y/o náuseas por quimioterapia como alternativa al abordaje convencional; Cesamet® cuyo principio activo es nabilona, un derivado sintético de dronabinol, con la misma aplicación terapéutica que el anterior; Sativex® es un extracto que contiene una combinación 1:1 de dronabinol (27 mg) y cannabidiol (25 mg), el cual veremos a continuación con el nombre de nabiximols, aprobado para el tratamiento sintomático del dolor neuropático en esclerosis múltiple; y Epidyolex® cuyo principio activo es el cannabidiol (100 mg) indicado como tratamiento complementario de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el síndrome de Dravet (SD) (21).

Existen evidencias de que los compuestos cannabinoides pueden lograr aliviar el dolor inflamatorio persistente a pesar de otros tratamientos analgésicos, a través de la activación del rCB-2 (24), lo que presenta menores efectos psicotrópicos y de tolerancia en comparación con aquellos que poseen acción agonista de rCB-1 (25). En modelos de osteoartritis en ratas, la activación de los rCB-2 disminuye el dolor debido a que estos están presentes en las neuronas y en los nervios del tejido sinovial (26). Asimismo, la activación de rCB-1 a nivel periférico puede reducir la producción del factor de crecimiento nervioso (NGF) en modelos de daño miofascial temporomandibular, sugiriendo una posible administración periférica para evitar efectos adversos a nivel central (27).

Estudios que han empleado modelos de dolor muscular determinan que tanto la administración local como sistémica de preparados cannabinoides con acción agonista para los receptores cannabinoides reducen la nocicepción, siendo más efectiva la administración local en el dolor del músculo gastrocnemio (28). Además, el CBD ha demostrado efectos inhibitorios al interactuar con receptores vanilloides (especialmente TRPV1 y TRPA1), al interrumpir la liberación de TNF-alfa en células sinoviales en modelos de artritis en ratones, lo que sugiere una potencial antiinflamatorio y antinociceptivo, incluso por vía transdérmica (29).

En el ámbito de la práctica clínica, las áreas que interesan a la hora de realizar los estudios con estos compuestos son el dolor oncológico, así como en el neuropático. Estudios en modelos de dolor neuropático relevan la importancia del papel del rCB-2 que ha demostrado reducir la alodinia y la hiperalgesia, mientras que, en el dolor por cáncer óseo, tanto el rCB-1 y rCB-2 disminuyen la hiperalgesia mecánica (22). También hay evidencias que muestran efectos analgésicos eficaces de manera de combinaciones de los compuestos cannabinoides THC:CBD con efectos secundarios dosis-dependientes, resaltando la importancia de determinar dosis tanto efectivas como seguras y tolerables (30).

La evidencia apunta a una sinergia en el efecto antinociceptivo cuando se combinan con sustancias opioides y cannabinoides, ambos inhibidores de la conducción de la señal de dolor, lo que puede llegar a ser interesante a la hora de reducir los efectos adversos que limitan, en varios casos, el tratamiento analgésico. Algunos estudios hablan sobre la rápida aparición de tolerancia cruzada entre ambas sustancias cuando se emplean a largo plazo, sin embargo, otros estudios sugieren que la densidad de receptores no siempre está relacionada y puede depender del tipo de dolor. También se que los agonistas cannabinoides pueden activar la liberación de péptidos opioides, así como los endocannabinoides se involucran en el sistema opioide ejerciendo un efecto agonista, produciendo todo esto el efecto analgésico sinérgico comentado anteriormente. También se habla de otra estrategia de sinergia entre los cannabinoides y los opioides, basándose en heterómeros de ambos

receptores que, mientras activan un receptor, bloquean la actividad del otro, lo que podría ser un gran potencial como tratamiento antinociceptivo, sin embargo, actualmente no hay formulaciones de heterómeros de receptores cannabinoides y opioides (31).

3. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

- El propósito fundamental de esta revisión sistemática es recopilar y analizar información proveniente de estudios originales con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de los derivados cannabinoides en el tratamiento del dolor asociado al cáncer. Este análisis busca proporcionar una comparación detallada que permita establecer la validez de estos fármacos como una opción terapéutica viable.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Entre los objetivos específicos de esta investigación se encuentra el determinar cuáles son los preparados específicos de derivados cannabinoides que han mostrado una mayor eficacia clínica. Además, se busca establecer un rango de dosificación que proporcione una analgesia significativa minimizando el riesgo de efectos adversos.
- Otro aspecto específico de este estudio es demostrar el potencial de los preparados cannabinoides para reducir la necesidad de otros analgésicos convencionales, actuando en sinergia con el tratamiento analgésico basal. Esto implicaría un enfoque integrador que podría optimizar el manejo del dolor en pacientes oncológicos, ofreciendo

así una estrategia más holística y pudiendo ofrecer a estos pacientes una mejor calidad de vida.

4. METODOLOGÍA

Este estudio se fundamenta en la revisión narrativa de publicaciones pertenecientes al ámbito de la salud, obtenidas tanto de diferentes bases de datos (PubMed, Cochrane, Embase, Scopus) como de otras fuentes aportadas por guías clínicas y libros. Se han empleado los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) para describir los términos que se van a emplear para la búsqueda: “cannabinoids”, “analgesia”, “cancer pain” y “treatment outcome”, estos combinándolos con operadores booleanos AND y OR.

En **PubMed** se ha empleado la siguiente ecuación de búsqueda:

“((cannabinoids) AND (cancer pain)) AND (treatment outcome)”, y se emplearon los filtros “Humans” y “Free full text” para poder acotar la información y también acceder a los textos completos de las publicaciones.

En **Embase** se ha empleado la siguiente ecuación de búsqueda:

“('cannabinoid'/exp OR 'cannabinoid') AND 'cancer pain':ti,ab,kw AND 'analgesia':ti,ab,kw”. En este caso se emplea el término “analgesia” ya que al buscar con el término “treatment outcome” obtenía un resultado de búsqueda de nulo. A esta primera búsqueda, para poder concretar más, se decide limitar la información con filtros, siendo la ecuación final:

“(('cannabinoid'/exp OR 'cannabinoid') AND 'cancer pain':ti,ab,kw AND 'analgesia':ti,ab,kw) AND ('cannabidiol'/dd OR 'cannabis'/dd OR 'dronabinol'/dd OR 'nabiximols'/dd) AND 'cancer pain'/dm AND ([female]/lim OR [male]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim)”.

En el caso de **Cochrane**, a diferencia de las demás bases de datos, no se ha necesitado emplear filtros ya que tan solo ha resultado cuatro ensayos con la

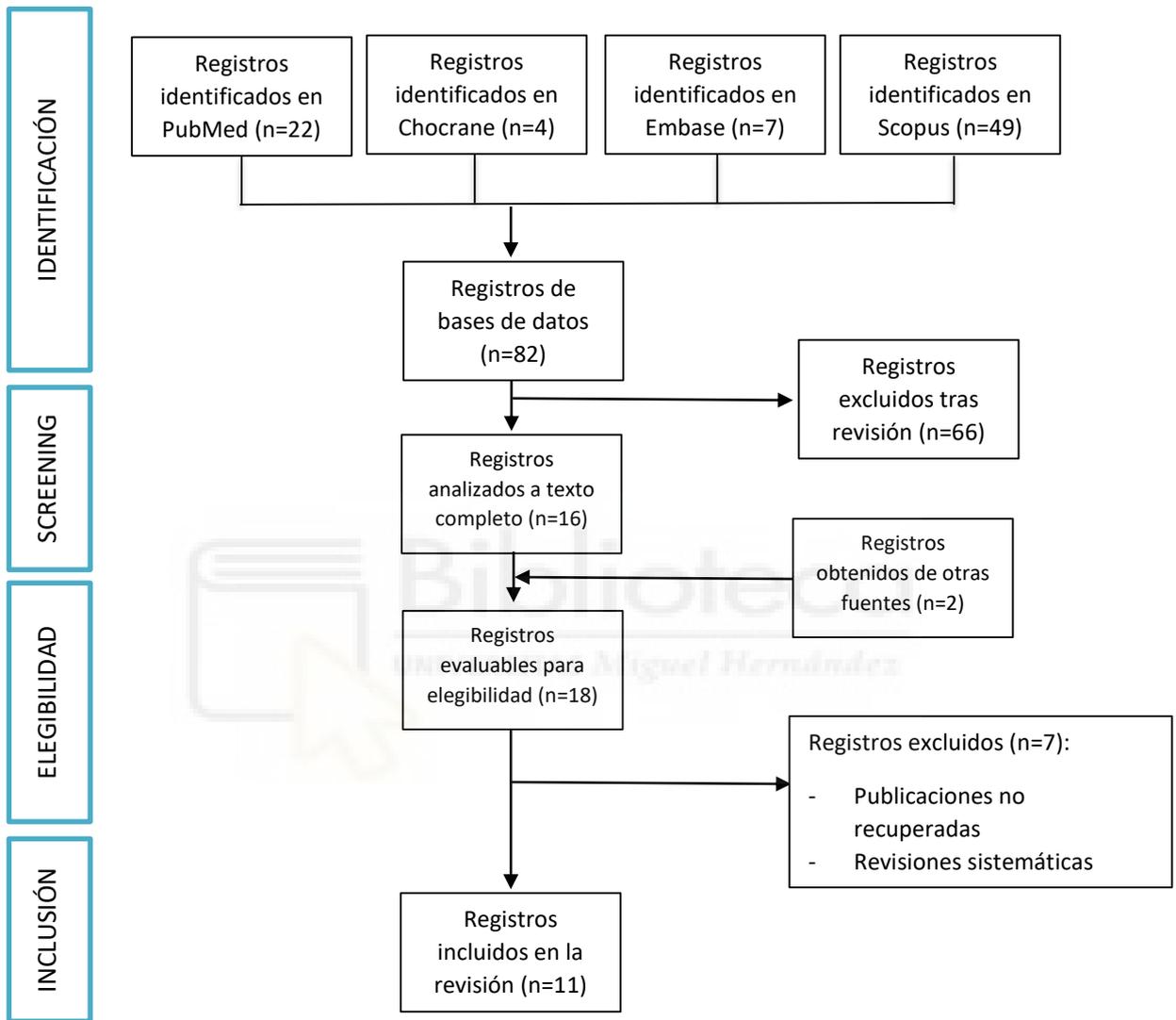
siguiente ecuación: ("cancer pain"):ti,ab,kw AND ("cannabinoid"):ti,ab,kw AND ("treatment outcome"):ti,ab,kw"

Por último, en **Scopus** se ha realizado la búsqueda a través de la siguiente ecuación: "(TITLE-ABS-KEY (cannabinoids) AND TITLE-ABS-KEY (cancer AND pain) AND TITLE-ABS-KEY (treatment AND outcome)) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Humans") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Male") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Female") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Cancer Pain")) AND (LIMIT-TO (OA , "all"))"

Los filtros que se han utilizado tienen como finalidad poder restringir los resultados de las búsquedas. Se ha empleado en todos el filtro de "Humans" para obtener estudios preclínicos y clínicos en humanos; "Free full text"/"Open Access" para poder acceder al estudio completo para analizarlo adecuadamente; también se ha filtrado para que incluyan tanto a mujeres como hombres, así como un rango de edad desde los dieciocho años. Así mismo, en algunos, se ha tenido que limitar a "cancer pain" debido a que aparecían otros tipos de dolor no relacionados con el cáncer; además ha sido necesario en una ocasión filtrar por compuestos cannabinoides para poder restringir la búsqueda y así limitar los resultados con los criterios específicos: "nabiximols", "cannabidiol" y "dronabinol".

A continuación, en la Figura 3, se muestra a modo de resumen el diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda realizada para este trabajo.

Figura 3. Diagrama de flujo de búsqueda bibliográfica.



5. RESULTADOS

Entre los preparados cannabinoides que se comercializan, se encuentra el nabiximols (Sativex®), un extracto de cáñamo de *C. sativa* compuesto por diversos derivados cannabinoides, aunque fundamentalmente se compone de THC y CBD y cuya forma farmacéutica se presenta como solución para pulverización bucal (32). Este fármaco ha sido el punto de mira de una serie de ensayos clínicos que tienen el objetivo de demostrar la eficacia del tratamiento coadyuvante de nabiximols en pacientes oncológicos que tienen dolor moderado-severo no controlado con tratamiento opioide. Un ensayo fue realizado por Johnson y colaboradores (7), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, comparó la eficacia y seguridad de los extractos THC:CBD y THC. Los pacientes examinados (n=177) eran de diferentes países europeos, así como diferentes tipos de dolor asociado a cáncer, siendo el más común de fisiopatología mixta. Se agruparon en grupos tratados con extracto de THC:CBD, con extracto únicamente de THC y el grupo placebo, los cuales se examinaron durante 14 días con una fase de titulación de dosis durante los primeros 7 días. Los resultados (Figura 4) mostraron que el grupo de THC:CBD tuvo un mayor número de respondedores (pacientes con una reducción del dolor de al menos el 30% para que sea clínicamente significativo) comparado con el placebo y el grupo de solo THC.

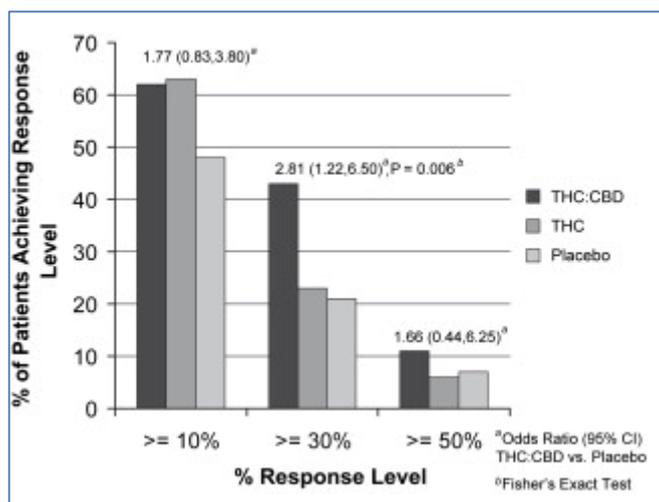


Figura 4. Puntuaciones de la escala de calificación numérica del dolor 0-10: análisis del respondedor (análisis ITT). a Odds ratio (IC del 95%) THC:CBD versus placebo; b Prueba exacta de Fisher. Imagen extraída de Johnson et al (2010) (7)

Respecto si fue o no necesario un aumento de la dosis de tratamiento basal de opioides, en el grupo placebo hubo un aumento estadísticamente significativo en comparación con el grupo de tratamiento de THC:CBD ($p=0,004$). Asimismo, también fueron estadísticamente significativos una reducción en la puntuación de la función cognitiva y el aumento de náuseas y vómitos en el grupo de THC:CBD y THC, respecto al placebo.

Portenoy y colaboradores (33) realizaron un estudio que comparte objetivo con el anterior, pero con ciertas diferencias en su método. En este caso, el grupo de tratamiento se dividió en tres rangos de dosis de nabiximols: baja ($n=71$, 1-4 pulverización/día), media ($n=67$, 6-10 pulverización/día) y alta ($n=59$, 11-16 pulverización/día). Tuvo una duración total de nueve semanas, donde la titulación se realiza a partir de la segunda semana durante siete días hasta dosis máxima objetivo en cada rango y posteriormente, cinco semanas de tratamiento; además también incluyeron pacientes americanos. Se pudo observar que en el criterio principal de valoración de los respondedores no hubo diferencias entre el tratamiento activo y el placebo, pero sí se hallaron efectos a favor del tratamiento al emplear el criterio de valoración secundario de respondedores continuos. Se evaluaron otros criterios de valoración secundario como el análisis del cambio en el dolor medio desde el inicio, así como el análisis de peor dolor y la interrupción del sueño.

En todos estos criterios, fue el grupo de tratamiento de dosis baja el que mostró resultados estadísticamente significativos favorables del tratamiento con nabiximols (Tabla 4). No se observaron variaciones significativas en el uso de tratamiento opioide regular o en el número de dosis tomadas en los grupos de tratamiento activo; pero sí destacar que se reportó un mejor perfil de respuesta en el grupo de dosis bajas (54%) respecto al grupo placebo (43%).

	DIFERENCIA DE TRATAMIENTO/ODDS RATIO (valor p)		
	DOSIS BAJA	DOSIS MEDIA	DOSIS ALTA
Análisis acumulativo del respondedor	-12,5 (0,008)	-8.75 (0,038)	-1,97 (0.675)
Dolor promedio diario (NRS)	-0.75 (0.006)	-0.36 (0.187)	-0.09 (0.750)
Peor dolor medio diario (NRS)	-0.73 (0.011)	-0.24 (0.397)	-0.06 (0.829)
Interrupción del sueño (NRS)	-0.88 (0.003)	-0.33 (0.260)	-0.08 (0.784)

Tabla 4. Resultados de la evaluación de los criterios de valoración secundarios. Adaptado de Portenoy et al (2012). (33)

Más adelante, Lichtman y colaboradores (34) realizaron otro ensayo sobre el uso clínico de nabiximols en pacientes que sufren dolor oncológico sin control con tratamiento opioide, usando de referencia los dos anteriores. Este equipo realizó un estudio donde los pacientes se aleatorizaron en dos grupos: el grupo de tratamiento con nabiximols (n=199) y el grupo de placebo (n=198). Se hizo una fase de autotitulación durante los primeros 14 días hasta alcanzar la dosis máxima (10 pulverizaciones/día), efectos adversos inaceptables o una analgesia aceptable. Tanto el criterio de valoración principal como los secundarios fueron los mismos que el anterior estudio. Se observó en la variable principal que en la población ITT (*Intention To Treat*) había resultados positivos en la reducción del dolor a favor del nabiximols (10,7% vs 4,5%), acercándose a la significación estadística ($p=0.085$); mientras que al valorar la población PP (*Per Protocol*) sí hubo un cambio significativamente estadístico ($p=0.037$) en la reducción del dolor en comparación con placebo (15,5% vs 6,3%). Por otro lado, en las variables secundarias no se observó cambios significativos en las primeras semanas entre ambos grupos, salvo en la reducción en la puntuación de la interrupción del sueño a favor del nabiximols ($p=0.027$); en cambio, sí se observaron a las semanas 3 y 5 del estudio. No hubo un impacto significativo del uso de opioides empleados en el grupo de nabiximols. En este estudio también realizaron un análisis subregional, la población estadounidense y el resto del mundo (ROW, *Rest Of World*).

Observaron que en la población PP de estadounidenses hubo mejora significativa a favor del nabiximols tanto en la variable principal (12,3% vs 2,5%, $p=0,019$) como en otras variables secundarias como la puntuación de interrupción del sueño ($p=0,013$), la impresión global de cambio del médico ($p=0,001$) y la impresión global de cambio del sujeto ($p=0,005$). Los resultados observados en la población ROW también fueron positivos para el tratamiento, pero sin significación estadística. Los eventos adversos mayoritarios han sido progresión de la neoplasia, vómitos, náuseas y disminución del apetito, con una incidencia del 5% o menos.

Johnson y colaboradores (3) hicieron un estudio a largo plazo sobre la seguridad y la tolerancia del nabiximols en spray (Sativex®) con sujetos que habían participado en el estudio (7) que se ha nombrado anteriormente. Se hizo una aleatorización de los participantes en tres grupos: spray con THC:CBD o nabiximols ($n=13$), spray con THC ($n=11$) y grupo placebo ($n=19$). La dosis la optimizaron los pacientes en una autotitulación durante 7-10 días y las variables que se analizaron eran la gravedad del dolor, el dolor promedio, el peor dolor y la cantidad de dolor que interfiere en la vida diaria, con una puntuación del 1 al 10 y los pacientes emplearon medicación concomitante, tanto opioide como no opioide. Los resultados (Figura 5) fueron positivos a favor del nabiximols en cuanto a la reducción de tres de las cuatro variables analizadas: dolor promedio, peor dolor y gravedad de dolor. Se observó también una reducción del estado emocional, cognitivo y social, aunque no supuso un efecto perjudicial. También se redujeron el insomnio y el dolor, así como la fatiga, en comparación con los valores iniciales; no obstante, empeoraron las náuseas y los vómitos. Respecto a los acontecimientos adversos no se documentaron novedades a los ya registrados en estudios anteriores.

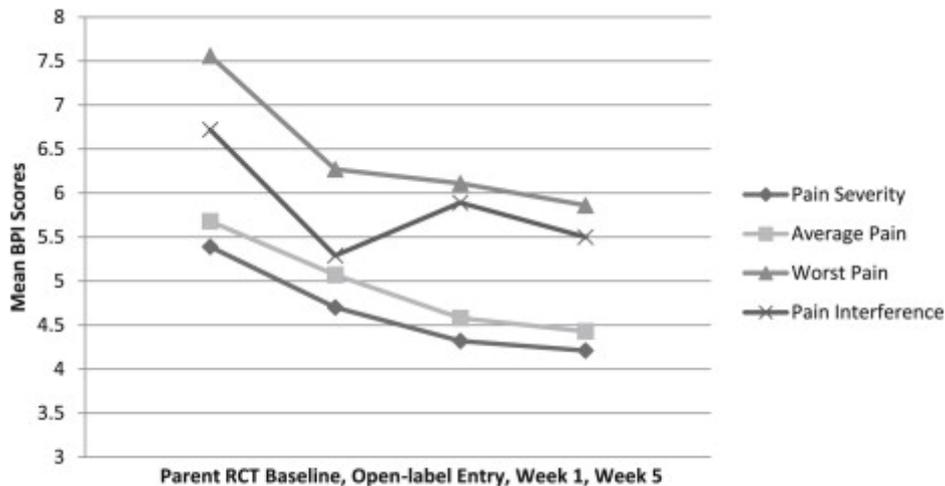


Figura 5. Puntuaciones medias del Inventario Breve de Dolor en formato corto (BPI-SF) para los dominios de intensidad del dolor, dolor promedio, peor dolor e interferencia del dolor. Imagen extraída de Johnson et al (2013) (3)

Este fármaco también ha sido de interés para modelos de pacientes con dolor neuropático inducido por quimioterapia, que suele responder desfavorablemente a los tratamientos convencionales. En el ensayo que se realizó en Canadá por Lynch y colaboradores (1) se aleatorizaron a los participantes (n=18) en dos grupos los cuales se les administraría tanto nabiximols como placebo, empezando cada uno por alguno de los dos, sin coincidir. Hubo una fase de autotitulación hasta dosis óptima, sin sobrepasar las 12 pulverización/día, hasta conseguir una dosis estable que se mantuvo cuatro semanas. El criterio de valoración primaria sería el cambio de dolor promedio desde el inicio hasta el final del estudio en escala numérica (del 1 al 10). Se observó en el análisis primario de todos los participantes (Figura 6 A) una ligera disminución del dolor en el grupo de tratamiento respecto al grupo placebo; sin embargo, en el análisis de los cinco participantes que fueron respondedores al tratamiento (Figura 6 B) se puede observar una reducción mayor de este, acercándose a la significación estadística.

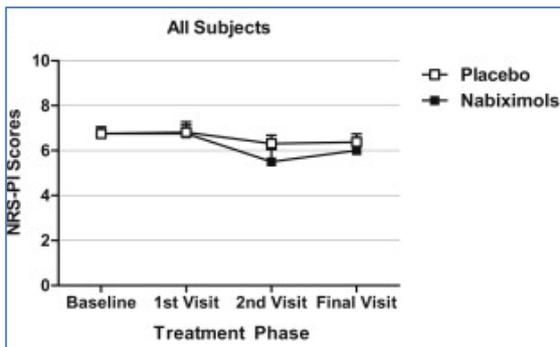


Figura 6 A. Imagen extraída de Lynch et al (2014) (1)

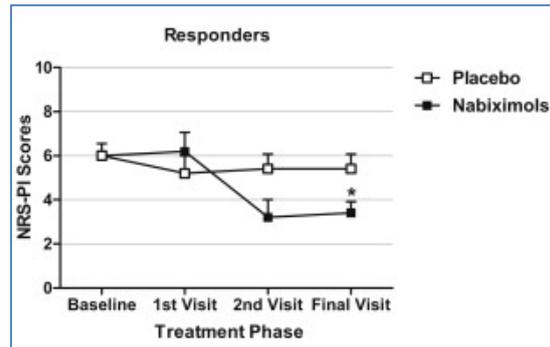


Figura 6 B. Imagen extraída de Lynch et al (2014) (1)

Hubo una fase de extensión con diez de los participantes donde se reportó una reducción hasta los 5 puntos a los tres meses y hasta 4,2 puntos a los seis meses, con una media de 4,5 pulverización/día. En cuanto a eventos adversos, no se recogieron datos diferentes a los estudios anteriores, y todos mejoraban con el ajuste de dosis.

En relación con el dolor neuropático, King y colaboradores (35) realizaron un estudio cuyo objetivo es comprobar la efectividad de los fitocannabinoides CBD y THC, solos o en combinación, para reducir en un modelo de ratón la sensibilidad mecánica de dolor neuropático inducido por quimioterápicos: paclitaxel, oxaliplatino y vincristina. Se realizó el ensayo con diferentes dosis de CBD, de THC y de combinación CBD:THC (1:1). En el grupo que se les había administrado paclitaxel, se observaron efectos significativos del tratamiento con CBD en los días 9 y 14 del estudio con las dosis de 1,0 y 20 mg/kg; sin embargo, en el día 21 no se vieron efectos significativos a ninguna dosis. Con el tratamiento de THC, el día 9 con dosis de 2,5 y 10 mg/kg y el día 14 con dosis de 10 mg/kg, se observaron efectos estadísticamente significativos a favor del tratamiento; de nuevo, el día 21 no se reportó lo mismo. Cuando los trataron con CBD:THC, el día 14, de especial interés porque se da la alodinia máxima, vieron efectos significativos a favor del tratamiento en dosis bajas (0,31 mg/kg). Se observó, con esta coadministración, diferencias significativas entre el efecto sinérgico esperado y el observado. Para el grupo de oxaliplatino, no se observaron diferencias significativas con el tratamiento de CBD y THC por separado, pero sí a dosis bajas de la combinación CBD:THC. Por último,

con el grupo del quimioterápico vincristina, solamente se observaron diferencias estadísticamente significativas a dosis de 10 mg/kg de THC.

Un estudio realizado por Schleider y colaboradores (2) quiso recopilar datos sobre la epidemiología de los pacientes oncológicos avanzados que tienen un tratamiento con cannabis medicinal en Israel, ya que desde 2007 está aprobado su uso para tratar síntomas en oncología. El objetivo de este estudio es describir tanto la eficacia como la seguridad de este tratamiento. Para ello, se analizaron los datos de 2970 pacientes recogidos diariamente entre 2015 y 2017. Los participantes tomaban diversas cepas con diferente concentración de los fitocannabinoides THC y CBD: el 91,8% de los pacientes consumieron cepas de *C. indica* ricas en THC; el 60,5% consumieron cepas de *C. sativa* ricas en THC; el 23,2% consumieron cepas con cantidades equivalentes de THC/CBD (1:1); y el 32,4% consumieron cepas ricas en CBD. Los puntos de valoración se realizaron al mes y a los seis meses de seguimiento donde se evaluó el cambio de intensidad de los síntomas, el estado subyacente de la enfermedad, la calidad de vida y los efectos secundarios. En la primera evaluación, de 2.968 pacientes que continuaron, 2.082 respondieron a los cuestionarios reportando el 60,3% una mejoría significativa, el 19,5% una mejoría moderada, el 15,9% aparición de efectos secundarios y un 8,3% no reportó ninguna mejoría. Continuaron el estudio hasta que se realizó la segunda evaluación a los seis meses, considerado el resultado primario de eficacia. De los 1.997 que continuaron, 1.211 de ellos realizaron el cuestionario, donde el 50,8% reportó una mejoría significativa de los síntomas, el 45,1% una mejoría moderada-leve y el 4% no experimentó ningún efecto a favor del cannabis medicinal. En cuanto a la intensidad de dolor (Figura 7), solo el 4,6% de los pacientes refirieron una intensidad de dolor de 8/10 ($p < 0,001$) respecto a los 77,7% inicialmente.

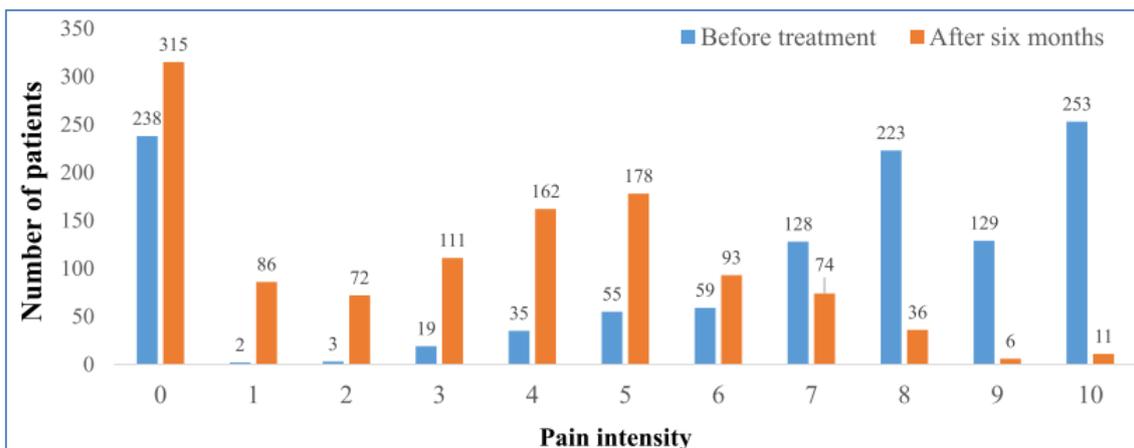


Figura 7. La intensidad del dolor se evaluó en una escala de 0 a 10, antes y después de seis meses de terapia con cannabis ($p < 0,001$). Imagen extraída de Schleider et al (2018) (2)

También se evaluó la calidad de vida a los seis meses, donde el 69,5% ($p < 0,001$) indicaron haber mejorado síntomas como náuseas, prurito, trastornos de sueño, ansiedad y depresión, inquietud, entre otros. De los participantes, 344 consumían tratamiento opioide al inicio del estudio. A los seis meses se observó que el 36% interrumpió el tratamiento con opioides, 9,9% redujo la dosis de estos y el 51,1% no hicieron cambios en la dosis. Solo un 1% tuvo que aumentar la dosis. No se reportaron reacciones adversas dispares a otros estudios: náuseas y mareos, desconcentración, somnolencia, sequedad de boca, entre otros. Ninguno de los participantes que interrumpieron el tratamiento fue por efectos graves de este sino más bien por cuestión de necesidad o insatisfacción con el efecto, sin embargo, reportaron al menos una mejoría moderada de sus síntomas.

Otro estudio realizado por Aviram y colaboradores (36) en Israel con pacientes con cáncer avanzado tiene como objetivo la evaluación a corto plazo de la eficacia y seguridad del uso de cannabis medicinal en oncología, a diferencia del anterior, haciendo distinción del tipo de cannabinoide empleado. Fueron un total de 108 participantes en el estudio de los cuales el 52% empleaban cannabis con cantidad predominante de THC (tipo I), el 18% cannabis con cantidad predominante de CBD (tipo III) y el 30% cannabis mixto, con ambos compuestos (tipo II). La vía de administración podía ser en extracto de aceite sublingual o por inhalación de inflorescencia. Algunos de los participantes

(n=14) abandonaron el tratamiento por efectos secundarios, aunque no graves. Para el resto, se realizó una evaluación al mes de seguimiento donde se recogieron datos de una mejoría significativa ($p < 0,05$) en todos los grupos de tratamiento en los siguientes parámetros: intensidad media semanal de dolor, intensidad de dolor afectivo y sensorial, calidad y duración del sueño, índice de estrés, físico y psicológico. No obstante, se vieron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento en el índice físico y la duración del sueño. En el primero, hubo una tendencia a la superioridad en los tipos I y III en comparación con el tipo II; sin embargo, el análisis de respondedores (mejoría clínica $>30\%$ o igual) reportó mayor tasa de respuesta en el tipo III (74%), en comparación con el tipo I (50%) y el tipo II (30%). En el segundo, hubo una significación de superioridad para el tratamiento del tipo I, en comparación con el tipo III. En cuanto a las vías de administración, no se reportaron cambios significativos entre ambas, salvo en la extensión del sueño que fue superior en el tipo I vía inhalatoria que el aceite sublingual del tipo III. En general, hubo una disminución del uso de tratamientos analgésicos, sin destacar ninguna diferencia significativa entre los tres grupos de tratamiento. Las reacciones adversas que se observaron tampoco tenían diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a tipo y frecuencia, y fueron mayoritariamente efectos adversos a nivel del sistema nervioso central, gastrointestinales y psicológicos.

Un ensayo clínico elaborado por Zylla y colaboradores (37) tuvo como objetivo demostrar la eficacia y seguridad de uso de cannabinoides como coadyuvante en el tratamiento del dolor asociado a cáncer en pacientes en estadio IV de la enfermedad que requerían tratamiento con opioides. Para ello, se aleatorizaron (1:1) a 30 pacientes, de los cuales finalmente participaron 18 de ellos. Se dividieron en dos grupos: el grupo de “cannabis temprano” (n=9), es decir, empiezan el tratamiento cannabinoide y continúan por tres meses; y el grupo de “cannabis tardío”, los cuales reciben atención oncológica sin cannabis medicinal y a los tres meses inician con el tratamiento cannabinoide. Las dosificaciones se realizaron con una dosis inicial de 2,5-5 mg tanto de THC como de CBD y se va titulando la dosis hasta un mantenimiento de máximo 30-

40mg de ambos compuestos. Al cabo de un mes, se analizó las dosis y se informó que había un 63% de los participantes que empleaban preparados con mayor proporción THC:CBD; el 30% empleaban dosis equitativas de ambos; y el 7% consumían preparados con mayor proporción de CBD:THC. Las vías de administración fueron oral, la más común tanto en aceite como en píldora, inhalado o tópico. Se realizó la evaluación tras los tres meses de los cambios de los niveles basales de dolor y las puntuaciones medias generales de dolor y se observó que no hubo diferencias significativas respecto al inicio del tratamiento. Sin embargo, sí se reportó en el grupo de “cannabis temprano” un aumento del 22% al 44% en el número de pacientes que informan haber alcanzado el objetivo de reducción del dolor; al contrario que en el grupo de “cannabis tardío”, donde se informó una disminución del 33% al 11%. En cuanto a la utilización de opioide durante el estudio, en el grupo de “cannabis temprano” se mantuvieron estables las necesidades de opioides a lo largo de los tres meses; a diferencia del segundo grupo, donde se informó de un aumento de su utilización en un 57%. No se informaron de cambios significativos en la calidad de vida general de los participantes, pero sí se reportó un alto grado de beneficio general del consumo del cannabis. Tanto es así que más de un tercio de los pacientes informaron de haber obtenido mucho beneficio, y un 44% de los encuestados tienen como pensamiento continuar con el tratamiento con cannabis medicinal a pesar de finalizar el estudio. Respecto a los efectos secundarios, no se reportaron otros diferentes a los ya nombrados, así como tampoco tuvieron un impacto negativo significativo por parte de los pacientes en general.

Noyes y colaboradores realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, con la finalidad de evaluar la eficacia analgésica del THC así como la dosis óptima para alcanzar dicho efecto de manera segura. En uno de ellos (5), se realizó una comparación de THC con placebo; mientras que en el otro (6), se llevó a cabo una evaluación de eficacia comparando el tratamiento de THC y de codeína con placebo. En el primer ensayo (5) participaron un total de 10 pacientes voluntarios con cáncer avanzado que informaban de dolor moderado y continuado, y estos se dividieron aleatoriamente en cinco grupos: tratamiento

con 5, 10, 15 y 20 mg de THC y un grupo placebo. Al administrar a cada uno su preparado correspondiente, interrumpiendo previamente el tratamiento opioide, se les entrevistó cada hora para recopilar información sobre la gravedad del dolor y el grado de alivio esperado; así como de efectos secundarios. En el análisis de los datos de la reducción del dolor, se reportó una tendencia significativa en dosis crecientes del tratamiento con el cannabis medicinal ($p < 0,001$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuanto al efecto al comparar las muestras de dosis bajas (5 y 10 mg) y las altas (15 y 20 mg). Por otro lado, se observó una diferencia significativa ($p < 0,025$) en el grado de alivio del dolor en la muestra de dosis altas de THC. En la Figura 8 podemos observar que el THC ha demostrado un efecto gradual y prolongado a dosis crecientes en el alivio del dolor en comparación con el grupo placebo.

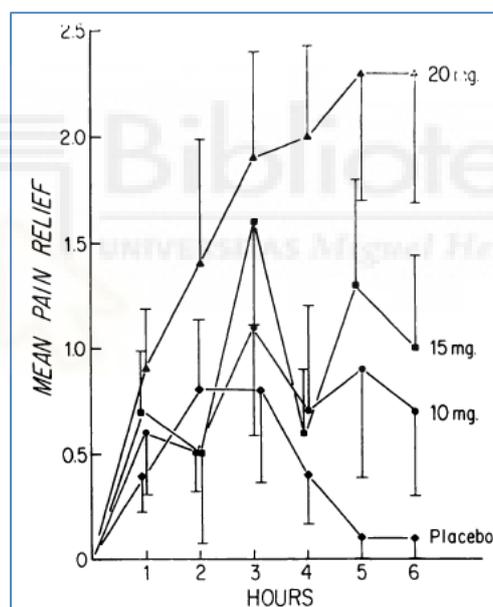


Figura 8. Observamos el efecto máximo a las 3 horas (10 y 15 mg) y a las 5 horas (20 mg). Imagen extraída de Noyes et al (1975) (5)

Los efectos adversos más comunes que se recopilaron a partir de las entrevistas no fueron de gravedad: somnolencia (sobre todo a dosis altas), visión borrosa, deterioro cognitivo, mareos, cefaleas, aumento del apetito, entre otros. Se registró una disminución de la presión arterial y la frecuencia cardíaca con el tratamiento activo; mientras que la frecuencia respiratoria no tuvo cambios.

En el segundo ensayo (6) hubo un número mayor de participantes (n=46), con las mismas características que el anterior. En este caso, se aleatorizaron a los participantes y se dieron dosis variables de codeína (60 y 120 mg), de THC (10 y 20 mg) y placebo. Al igual que el anterior, se realizó cada hora una entrevista para registrar los parámetros para su posterior evaluación. De los 34 pacientes que completaron el estudio, se observaron efectos similares entre las dosis bajas y las dosis altas de ambas drogas. No obstante, se reportaron diferencias significativas en la reducción del dolor entre 20 mg de THC y placebo y entre 120 mg de codeína y placebo. Los pacientes que informaron de alcanzar el grado de alivio de dolor sustancial fueron 6 del grupo placebo, 8 del grupo codeína a dosis bajas, 13 del grupo THC a dosis bajas, 16 del grupo codeína a dosis altas y 16 del grupo THC a dosis altas. En la Figura 9, vemos el mismo efecto del THC gradual y prolongado que en el anterior estudio (5).

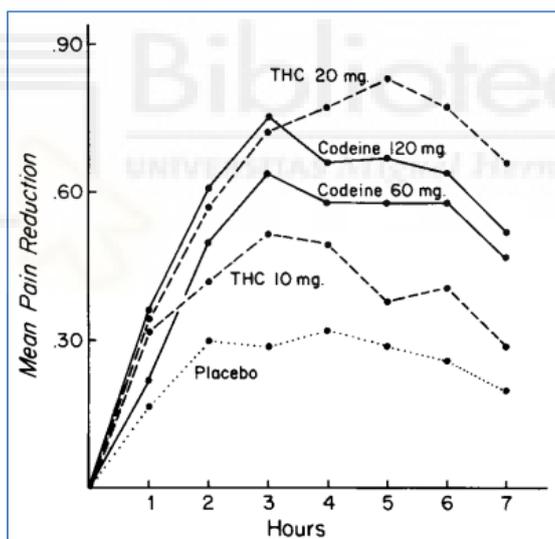


Figura 9. El máximo alcanzado de THC 10mg, codeína 60mg y codeína 120mg se produce a las 3 horas, mientras el de THC 20mg se produce a las 5 horas.

Imagen extraída de Noyes et al (1975) (6)

Los efectos secundarios que se recopilaron fueron similares al del estudio anterior (5), no obstante, no se registraron diferencias significativas en las respuesta cardíaca y la frecuencia respiratoria entre ambos grupos de tratamiento.

En la siguiente tabla (Tabla 5) se muestran recogidos todos los artículos comentados anteriormente redactados de manera resumida la descripción de cada uno.

Tabla 5. Tabla resumen de los artículos incluidos en la revisión.

TITULO	AUTOR	ANO	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	OBJETIVO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
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 (7)	Johnson J.R., Burnell-Nugent M., Lossignol D., Doina E., Potts R., Fallon M.T	2009	Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos.	Humana Mujeres y hombres Diversos tipos de cáncer y de dolor	Evaluar la eficacia de Nabiximols y extracto de THC en el tratamiento analgésico de pacientes con dolor moderado a severo relacionado con el cáncer.	Se administraron dosis iniciales de cada tratamiento/placebo y los pacientes se autotitulaban durante siete días hasta dosis óptima individual. Se evaluó la intensidad del dolor a lo largo del estudio.	El análisis principal del cambio de la media de dolor fue significativo a favor de Nabiximols (-1,37) en comparación con placebo (-0,69); no lo fue para solo THC. No hubo cambios en las dosis de opioides empleados entre los grupos de tratamiento.	La reducción observada en las puntuaciones de dolor es atribuible a los efectos analgésicos positivos del Nabiximols, por lo tanto, se ha demostrado ser un eficaz coadyuvante en el alivio del dolor en pacientes oncológicos no controlado con opioides.
Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial (33)	Portenoy R.K, Doina E., Allende S, Yanagihara R, Shaiova L., Weinstein S., McQuade R., Wright S., Fallon M. T.	2012	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de dosis graduadas.	Humana Mujeres y hombres Diversos tipos de cáncer y de dolor	Evaluar la eficacia de Nabiximols en diferentes dosis como analgésico en pacientes con cáncer avanzado y dolor resistente a opioides.	Se administraron dosis bajas, medias y altas de Nabiximols y placebo durante 5 semanas y se evaluó la intensidad del dolor durante el estudio.	El análisis principal de la tasa de respondedores no fue significativo, pero sí en la tasa de respondedores continuo a favor del Nabiximols, específicamente a dosis bajas y medias. El empleo de opioides no varió significativamente.	Como conclusión, el Nabiximols en un rango manejable de dosis puede resultar una alternativa en dolor oncológico refractario a opioides, cuyo papel puede ser potencial para potenciar o proporcionar un beneficio aditivo a estos.

<p>Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain (34)</p>	<p>Lichtman A.H., Eberhard A., McQuade R., Rossetti S., Sánchez R., Sun W., Wright S., Fallon M.T.</p>	<p>2018</p>	<p>Ensayo de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.</p>	<p>Humana Mujeres y hombres Diversos tipos de cáncer y de dolor</p>	<p>Evaluar la eficacia de Nabiximols como tratamiento complementario analgésico en pacientes con dolor oncológico resistente a opioides</p>	<p>Se aleatoriza en dos grupos, Nabiximols y placebo, con una autotitulación durante dos semanas, seguido de tratamiento a dosis estable durante tres semanas. Se evaluó la intensidad del dolor.</p>	<p>En el análisis principal se observó una diferencia significativa en la población PP del 15,5% de mejora del dolor desde el inicio del estudio. También se observó que mejoraba conforme pasaban las semanas.</p>	<p>El nabiximols tuvo superioridad en múltiples criterios de las valoraciones secundarias, especialmente en la población estadounidense. Ha demostrado una posibilidad como adyuvante analgésico en dolor oncológico.</p>
<p>An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics (3)</p>	<p>Johnson J.R., Lossignol D., Burnell-Nugent M., Fallon M.T.</p>	<p>2013</p>	<p>Ensayo controlado, aleatorizado, abierto y multicéntrico.</p>	<p>Humana Mujeres y hombres Diversos tipos de cáncer y de dolor</p>	<p>Investigar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de Nabiximols y THC en el alivio del dolor del paciente oncológico resistente a opioides.</p>	<p>Se dividieron en grupo spray Nabiximols, spray de THC y placebo. Se auto-titularon hasta dosis óptima y se evaluó periódicamente su seguridad y evidencia de beneficio clínico a largo plazo.</p>	<p>En los valores de gravedad de dolor y peor dolor el Nabiximols mostró una mejora en cada visita; así como de la calidad de vida (insomnio, dolor y fatiga) sin reportar nuevos problemas de seguridad por el empleo de Nabiximols a largo plazo.</p>	<p>Se concluye que Nabiximols a largo plazo ha demostrado tener buena tolerabilidad y con evidencia de alivio del dolor sin perder efecto durante un tiempo prolongado, lo que sugiere un potencial adyuvante cannabinoide en el algoritmo de la analgesia.</p>
<p>A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain (1)</p>	<p>Lynch M. E., Cesar-Rittenberg P., Hohmann A.G</p>	<p>2014</p>	<p>Estudio piloto cruzado, aleatorizado, controlado con placebo.</p>	<p>Humana Mujeres y hombres Dolor neuropático inducido por quimioterapia, diversos tipos de cáncer</p>	<p>Investigar la eficacia de Nabiximols como tratamiento para el dolor neuropático inducido por quimioterapia</p>	<p>Pacientes tras finalizar la quimioterapia con cisplatino, paclitaxel o vincristina y dolor neuropático persistente se aleatorizaron para recibir placebo-nabiximols o viceversa y se evaluó la intensidad del dolor.</p>	<p>Tras la evaluación, no se encontraron diferencias significativas entre el tratamiento cannabinoide y el placebo. Cinco pacientes informaron de una reducción del dolor de 2 o más puntos.</p>	<p>A pesar de la dificultad de poder tratar el dolor neuropático inducido por quimioterapia, este ensayo ha demostrado la necesidad de seguir investigando sobre este fármaco, al dar resultados favorables en un número de pacientes.</p>

<p>Single and combined effects of Δ^9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse model of chemotherapy-induced neuropathic pain (35)</p>	<p>King K.M., Myers A.M., Soroka-Monzo A.J., Tuma R.F., Tallarida R.J., Walker E., Ward S.J</p>	<p>2017</p>	<p>Conjunto de ensayos experimentales</p>	<p>Roedor Dolor neuropático inducido por los quimioterápicos vincristina, paclitaxel y oxaliplatino.</p>	<p>Se investiga la posible sinergia entre CBD y THC para disminuir la sensibilidad mecánica en un modelo de ratón de dolor neuropático inducido por paclitaxel, vincristina y oxaliplatino.</p>	<p>Se administró a tres grupos de ratones paclitaxel, oxaliplatino y vincristina. Después se administró THC y CBD y en combinación para evaluar la sensibilidad mecánica.</p>	<p>Ambos cannabinoides atenuaron la alodinia mecánica inducida por paclitaxel por separado y en combinación a dosis bajas; esta última también por oxaliplatino, pero no por vincristina.</p>	<p>Se ha demostrado experimentalmente que tanto el CBD solo como en combinación a dosis bajas puede resultar útil clínicamente para neuropatía periférica inducida por quimioterapia.</p>
<p>Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer (2)</p>	<p>Schleider L., Mechoulam R., Lederman V., Betzalel O., Shbiro L., Novack V.</p>	<p>2018</p>	<p>Estudio retrospectivo</p>	<p>Humana Mujeres y hombres Diversos tipos de cáncer y de dolor.</p>	<p>Se pretende determinar la epidemiología de los pacientes oncológicos que reciben cannabis medicinal para evaluar la seguridad y eficacia</p>	<p>Se recopilaron datos diarios de un programa con 2970 pacientes oncológicos tratados con cannabis medicinal durante 2015-2017.</p>	<p>Tras la evaluación, se observó que del 60,6%, el 95,9% reportó mejoría, el 3,7% ningún cambio y el 0,3% deterioro en su condición médica.</p>	<p>El uso del cannabis en el tratamiento paliativo de pacientes con cáncer es considerado una alternativa segura, eficaz y bien aceptada para manejar los síntomas asociados a cáncer.</p>
<p>Short-Term Medical Cannabis Treatment Regimens Produced Beneficial Effects among Palliative Cancer Patients (36)</p>	<p>Aviram J., Lewitus G.M., Vysotski Y., Uribayev A., Procaccia S., Cohen I., Leibovici A., Abo-Amna M., Akria L., Goncharov D.</p>	<p>2020</p>	<p>Estudio observacional</p>	<p>Humana Mujeres y hombres Diversos tipos de cáncer y de dolor</p>	<p>Se pretende evaluar los resultados a corto plazo del tratamiento con cannabis medicinal prescrito por los oncólogos en relación con el tipo de cannabis que reciben.</p>	<p>Se hizo un análisis comparativo de los tratamientos de THC, CBD o mixto, evaluando a lo largo de un mes la eficacia expuesta en cuestionarios para los pacientes.</p>	<p>La mayoría de los parámetros mejoraron significativamente desde el inicio del estudio y no hubo diferencias entre los tres tratamientos en la intensidad del dolor y en la mayoría de los resultados secundarios, así como del perfil de seguridad.</p>	<p>Este estudio nos aporta una evidencia de efectividad no solo del THC, sino también del CBD, algo que resulta útil porque se puede alcanzar una eficacia terapéutica evitando los efectos psicotrópicos del THC.</p>

<p>A randomized trial of medical cannabis in patients with stage IV cancers to assess feasibility, dose requirements, impact on pain and opioid use, safety, and overall patient satisfaction (37)</p>	<p>Zylla D.M., Eklund J., Gilmore G., Gavenda A., Guggisberg J., Vazquez G., Pawloski P.A., Arneson T., Richter S.</p>	<p>2021</p>	<p>Ensayo aleatorizado y controlado</p>	<p>Humana Mujeres y hombres Diversos tipos de cáncer y de dolor</p>	<p>Se pretende analizar ciertos aspectos del cannabis medicinal, desde la eficacia hasta la satisfacción del paciente, en pacientes oncológicos en estadio IV para paliar sus síntomas.</p>	<p>Treinta pacientes fueron aleatorizados 1:1 al cannabis temprano (3 meses de tratamiento) y cannabis tardío (3 meses sin tratamiento y después 3 meses con tratamiento), en pacientes que requerían de terapia analgésica.</p>	<p>Se observó en el grupo de cannabis temprano diferencias significativas en el manejo del dolor, así como una reducción del uso de opioides y una alta satisfacción del paciente, sin reportar problemas graves.</p>	<p>Es necesario realizar ensayos aleatorios y controlados con una muestra mayor de pacientes, aun así hubo buena tolerancia y buen control del dolor y del uso de opioides con el cannabis medicinal.</p>
<p>Analgesic Effect of Delta-9-Tetrahydrocannabinol (5)</p>	<p>Noyes R., Brunk F., Baram D.A., Canter A.</p>	<p>1975</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizados y doble ciego</p>	<p>Humana Mujeres y hombres Diversos tipos de cáncer y de dolor</p>	<p>El objetivo es demostrar el efecto analgésico de la administración oral de THC en pacientes que sufren dolor oncológico, específicamente la dosis óptima.</p>	<p>Se aleatorizaron 10 pacientes en los grupos de 5, 10, 15, 20 mg de THC y placebo, y cada hora se evaluó la eficacia y seguridad con cuestionarios durante el día completo, en el que no tomaron su analgésico de base.</p>	<p>Se observó una tendencia a reducir el dolor en dosis crecientes de THC, pero no hubo diferencias entre las diferentes dosis. Además se vio que el efecto de 20mg de THC fue más gradual y prolongado que el resto.</p>	<p>Se concluyó que existe una relación entre la reducción del dolor y las dosis de THC, por lo que se destaca la importancia de seguir investigando para obtener mayor información sobre esta droga.</p>
<p>The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine (6)</p>	<p>Noyes R., Brunk F., Baram D.A., Canter A.</p>	<p>1975</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizados y doble ciego</p>	<p>Humana Mujeres y hombres Diversos tipos de cáncer y de dolor</p>	<p>Se quiso estimar la potencia relativa de los efectos analgésicos y la dosis óptima de THC y la codeína y comparar sus efectos secundarios cuando se emplean en dolor oncológico.</p>	<p>46 pacientes fueron aleatorizados en 10 y 20mg de THC, 60 y 120mg de codeína y placebo. Y se evaluó cada hora tanto la eficacia como la seguridad durante el día sin analgésicos de base.</p>	<p>Se observaron efectos similares entre las dosis bajas y las dosis altas de THC y de codeína. No obstante, hubo una diferencia significativa en la reducción del dolor entre dosis alta de THC y placebo, y dosis altas de codeína y placebo. También se reportó mejoras en el grado de alivio, mayoritariamente a dosis altas de ambos.</p>	<p>Se ha demostrado el efecto analgésico del THC tras los resultados, no obstante, los efectos cognitivos y psicotrópicos a dosis terapéuticas de este siguen siendo un límite para su uso clínico. Sin embargo, se apunta a su utilidad como adyuvante más que como tratamiento principal.</p>

6. DISCUSIÓN

El dolor en el paciente oncológico es una de las prioridades clínicas para solventar debido a su gran impacto en la calidad de vida del paciente, tanto a nivel físico como psicológico. Es por ello la importancia del objetivo que tiene esta revisión ya que es necesario conseguir nuevas herramientas efectivas y seguras para poder tratar con garantía a estos pacientes.

Los efectos analgésicos de los compuestos cannabinoides se han reportado en los estudios incluidos en la revisión. Uno de los estudios realizados en Israel (2) recogió información de pacientes con dolor oncológico que, además de su tratamiento analgésico, tenían prescritos cannabis medicinal y resultó que conforme iba pasando el tiempo se informaba de mejores resultados en cuanto a la reducción del dolor asociado a estos compuestos. Sin embargo, no se especifica ni la dosificación ni se ha homogeneizado los distintos grupos de preparados cannabinoides, por tanto, podemos decir que parece demostrar efectividad, a falta de realizar estudios más concretos. También se ha visto un efecto ahorrador de opioides, ya que cerca del 45% redujeron o interrumpieron la dosis prescrita.

Los otros cuatro estudios (5, 6, 36, 37) que investigan la analgesia cannabinoide sí hacen una comparación entre los diferentes preparados cannabinoides estudiando preparados de CBD y/o THC solos o en combinación, ya que de los más de 140 fitocannabinoides de la planta, son los más abundantes y conocidos. Uno de ellos (36) no nos demuestra una diferencia sobre el efecto analgésico entre THC y CBD, solos o combinados, digamos que han demostrado que tienen una eficacia similar, así como también un efecto ahorrador con otros analgésicos. Sin embargo, en otro estudio (37), tampoco se reportaron diferencias en cuanto al alivio del dolor entre los grupos de tratamiento, aunque la mayoría preferían consumir preparados de THC o en combinación con CBD. Esto puede suponer dos cosas: por un lado, que el THC sea, no significativamente, superior al CBD en cuanto a analgesia; o, por otro lado, por sus efectos psicoactivos característicos sea el más deseado por los

pacientes. De cualquier manera, hay estudios (5, 6) que han documentado los posibles rangos de dosis analgésicas de THC, los cuales han reportado resultados positivos a favor del THC en dosis de 15-20 mg (5); además de comparar dosis altas de THC y codeína, donde 20 mg de THC tienen una eficacia similar a 120 mg de codeína; sin embargo, el efecto del primero es más prolongado (6). Esto último nos puede suponer una ventaja a la hora de la frecuencia de las tomas de dosis y, por ende, a la comodidad del paciente y su adherencia al tratamiento.

El nabiximols o Sativex® es un preparado que contiene proporciones equivalentes de THC:CBD y que ya está comercializado en más de 20 países indicado para los síntomas de la esclerosis múltiple: sin embargo, también ha sido objeto a estudio en dolor oncológico. Los estudios realizados (3, 7, 33, 34) con nabiximols en pacientes con dolor asociado a cáncer incontrolado con opioides han demostrado en general una tendencia hacia la reducción del dolor por parte del tratamiento: no obstante, no se pudo demostrar el efecto ahorrador de la terapia opioide. Esto último puede haber sido limitado por el criterio de mantener las dosis estables durante el estudio, pero como tampoco se observó una necesidad de aumentar el uso de estos analgésicos, puede ser un hallazgo a considerar en futuros estudios.

En uno de los estudios (33) se pudo observar que las dosis bajas de nabiximols eran las que mejores resultados dieron en el análisis de las variables. Además, eso es un dato positivo ya que como los efectos adversos son dosis dependientes, se puede reducir así el riesgo de manifestarlos. Otro de ellos (34) tuvo unos resultados curiosos, ya que en el análisis subregional demostraron mayor cantidad de respondedores la población estadounidense que la del resto del mundo. Esta diferencia puede estar relacionada con que, al inicio, la población estadounidense consumía menor cantidad de opioides respecto al resto del mundo; también puede haber influido el tipo de dolor de los pacientes de ambas poblaciones.

Respecto al tipo de dolor, dos estudios incluidos (1, 35) han realizado ensayos para tratar el dolor neuropático asociado a cáncer. Uno de ellos empleó

nabiximols (1) y no hubo un porcentaje alto de respondedores, pero aquellos demostraron una reducción significativa y al parecer, como en otros estudios incluidos, se ha demostrado un efecto creciente conforme pasa el tiempo. En el otro estudio (35) se empleó un modelo de ratón y los resultados positivos fueron para el tratamiento de THC y CBD, pero sobre todo la combinación a dosis bajas de ambos. Esto último coincide con las conclusiones de uno de los estudios anteriores en humanos (33), sin embargo, los diferentes mecanismos quimiotóxicos de los agentes antineoplásicos puede limitar establecer un tratamiento estándar para todos y que haya una necesidad de personalizarlo para cada paciente.

En general, los efectos adversos documentados son leves-moderados y dosis dependientes, además en algunos de ellos han sido transitorios, por lo que se demuestra en general que los cannabinoides serían un tratamiento seguro y bien tolerado, no obstante, sí se ha documentado efectos a nivel cognitivo, aunque no graves, sobre todo los preparados que contienen mayoritariamente THC, por lo que podría representar un obstáculo en la implementación clínica de la medicina cannabinoide.

Por lo tanto, esta revisión demuestra que el cannabis medicinal ofrece efectos analgésicos que puede ayudar a aliviar el dolor oncológico. En los estudios previos, se ha observado la necesidad de una mayor homogeneización entre los grupos de estudio para poder diferenciar adecuadamente tanto los tipos de cáncer como el tipo de dolor asociado. Es fundamental reconocer la variabilidad en los mecanismos subyacentes y las manifestaciones clínicas para un enfoque detallado y específico para cada caso. Asimismo, no todas las neoplasias tienen la misma evolución y muchos pacientes, al estar ya asignados en cuidados paliativos, están limitados por el avance de su enfermedad a realizar estudios a más largo plazo, además de con un tamaño muestral mayor. Respecto a los preparados cannabinoides, no ha demostrado ser más eficaz que la farmacoterapia estándar analgésica como para sustituirlos, pero sí parece tener un potencial efecto adyuvante sobre todo para aquellas personas que necesiten dosis altas para poder aliviar su dolor, pero no lo toleren por los efectos adversos.

7. CONCLUSIONES

Algunos preparados cannabinoides ya están comercializados para otro tipo de indicaciones relacionadas con la analgesia. En este caso se ha pretendido demostrar también su efectividad en el dolor relacionado con cáncer, el cual suele contar con dificultades para su total control:

- En general, todos los estudios incluidos en la revisión han demostrado efectos positivos relacionados con el tratamiento cannabinoide, especialmente con ciertos preparados que contienen, en menor o mayor proporción, THC. Además, también se ha visto que se trata de una farmacoterapia segura y bien tolerada en las dosis óptimas.
- Las dosis que han mostrado ser óptimas parecen ser rangos de dosificación bajas-medias. Además, no se han visto efectos ahorradores combinados con otros analgésicos de manera significativa, por tanto, esta hipótesis no ha podido quedar confirmada con los resultados obtenidos.

Estos datos respaldan la teoría de investigaciones anteriores sobre el efecto analgésico de los cannabinoides. Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, es necesario ajustar el diseño de próximas investigaciones para obtener un resultado más preciso, con criterios más específicos, importantes en una patología como es el cáncer. En cuanto a la práctica clínica, puede haber ciertos límites en algunos países, tanto por evidencia insuficiente ya que exigen mayor evidencia; como por las restricciones legales, ya que está aprobado de momento en un número limitado de países.

A pesar de ello, los cannabinoides han demostrado su potencial analgésico y puede ser una posible puerta abierta para aquellos que necesiten alternativas a la farmacoterapia estándar, por tanto, se debería de seguir investigando para poder describir una pauta estándar del tratamiento para los pacientes oncológicos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(1):166-73.
2. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Lederman V, Hilou M, Lencovsky O, Betzalel O, et al. Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. *Eur J Intern Med*. 2018;49:37-43.
3. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(2):207-18.
4. Canna F. El sistema endocannabinoide Spain [Available from: <https://www.fundacion-canna.es/sistema-endocannabinoide>].
5. Noyes RJ, Brunk SF, Baram DA, Canter A. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol*. 1975;15(2-3):139-43.
6. Noyes RJ, Brunk SF, Avery DA, Canter A. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;18(1):84-9.
7. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganæ-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(2):167-79.
8. SEOM. El dolor en el paciente oncológico. Spain: Colección Oncovida; 2017.
9. Khosravi Shahi P, Castillo Rueda Ad, Pérez Manga G. Manejo del dolor oncológico. *Anales de Medicina Interna*. 2007;24:554-7.
10. Snijders RAH, Brom L, Theunissen M, van den Beuken-van Everdingen MHJ. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer 2022: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3).
11. Benítez-Rosario MÁ. Diagnóstico y tratamiento del dolor oncológico. *Atención Primaria*. 2006;38:29-37.
12. Carrión Galindo JR. Guía OncoSur de diagnóstico y tratamiento del dolor 1st ed. ed. Spain: Arán Ediciones; 2017.
13. Domínguez Carrasco R, Edo Hueso T, Espino Alcalá L, Pombo Mato R, Serrano Orga M, Viscor Ollero P. Farmacoterapia del dolor en el paciente oncológico. *Rev sanit investig [Internet]*. 2023 15 Feb 2024. Available from: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/farmacoterapia-del-dolor-en-el-paciente-oncologico/>.
14. Alonso Babarro A. Tratamiento con opioides del dolor oncológico. *Medifam*. 2003;13(1):9-19.
15. Araujo AM, Gómez M, Pascual J, Castañeda M, Pezonaga L, Borque JL. Tratamiento del dolor en el paciente oncológico. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2004;27(3):63-75.

16. C. FA, Villegas Estévez FJ, López Alarcón D. Diagnóstico y tratamiento del dolor asociado al cáncer. Spain: EdikaMed; 2021.
17. Gómez Ayala A-E. Farmacoterapia del dolor oncológico. Analgésicos y coadyuvantes. Farmacia Profesional. 2008;22(1):44-9.
18. del Pozo Alonso N. Manejo de opioides para el dolor basal e irruptivo oncológico. Medicina Paliativa. 2015;22(1):46-52.
19. Filiponni MM. Fisiología del Sistema endocannabinoide y su implicancia en el dolor crónico - Abordaje Kinésico. Viedma, Argentina: UNRN; 2022.
20. Bimonte S, Nocerino D, Schiavo D, Crisci M, Cascella M, Cuomo A. Cannabinoids for Cancer-related Pain Management: An Update on Therapeutic Applications and Future Perspectives. Anticancer Res. 2024;44(3):895-900.
21. Franjo G. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. IACM. 2006;1(1).
22. Goicoechea-García C, Sanz-González M, Martínez-García M, Pascual-Serrano D, Sánchez-Robles E. Resultados preclínicos de cannabinoides y dolor (algunos). Revista de la Sociedad Española del Dolor. 2022;29(1):3-9.
23. Herrero-Trujillano M. Cannabis medicinal y cáncer: beneficios en dolor oncológico y otros síntomas relacionados. Revista de la Sociedad Española del Dolor. 2022;29(1):14-9.
24. Li MH, Suchland KL, Ingram SL. Compensatory Activation of Cannabinoid CB2 Receptor Inhibition of GABA Release in the Rostral Ventromedial Medulla in Inflammatory Pain. J Neurosci. 2017;37(3):626-36.
25. Parsons LH, Hurd YL. Endocannabinoid signalling in reward and addiction. Nat Rev Neurosci. 2015;16(10):579-94.
26. Schuelert N, Zhang C, Mogg AJ, Broad LM, Hepburn DL, Nisenbaum ES, et al. Paradoxical effects of the cannabinoid CB2 receptor agonist GW405833 on rat osteoarthritic knee joint pain. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18(11):1536-43.
27. Wong H, Hossain S, Cairns BE. Delta-9-tetrahydrocannabinol decreases masticatory muscle sensitization in female rats through peripheral cannabinoid receptor activation. Eur J Pain. 2017;21(10):1732-42.
28. Sánchez Robles EM, Bagües Arias A, Martín Fontelles MI. Cannabinoids and muscular pain. Effectiveness of the local administration in rat. European Journal of Pain. 2012;16(8):1116-27.
29. Hammell DC, Zhang LP, Ma F, Abshire SM, McIlwrath SL, Stinchcomb AL, et al. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. Eur J Pain. 2016;20(6):936-48.
30. Blake A, Wan BA, Malek L, DeAngelis C, Diaz P, Lao N, et al. A selective review of medical cannabis in cancer pain management. Annals of Palliative Medicine. 2017:S215-S22.
31. Bushlin I, Rozenfeld R, Devi LA. Cannabinoid-opioid interactions during neuropathic pain and analgesia. Curr Opin Pharmacol. 2010;10(1):80-6.
32. AEMPS. Ficha técnica de Sativex. In: Sanidad Md, editor. Spain2022. p. 8.
33. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. J Pain. 2012;13(5):438-49.

34. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(2):179-88 e1.
35. King KM, Myers AM, Soroka-Monzo AJ, Tuma RF, Tallarida RJ, Walker EA, et al. Single and combined effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse model of chemotherapy-induced neuropathic pain. *British Journal of Pharmacology*. 2017;174(17):2832-41.
36. Aviram J, Lewitus GM, Vysotski Y, Uribayev A, Procaccia S, Cohen I, et al. Short-Term Medical Cannabis Treatment Regimens Produced Beneficial Effects among Palliative Cancer Patients. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(12).
37. Zylla DM, Eklund J, Gilmore G, Gavenda A, Guggisberg J, VazquezBenitez G, et al. A randomized trial of medical cannabis in patients with stage IV cancers to assess feasibility, dose requirements, impact on pain and opioid use, safety, and overall patient satisfaction. *Support Care Cancer*. 2021;29(12):7471-8.

