

# Cannabis en el tratamiento del dolor crónico no oncológico

Evelyn Muñoz S.

*Servicio Medicina Física y Rehabilitación, HCUCH.*

## **SUMMARY**

*Cannabis or marijuana is a herbaceous species of the family cannabaceae related to pain since ancient times. Cannabis sativa, scientific name, is used from the pre-Christian era in the area of health and interest for its pharmacological properties, reproducing its effects and to understand its mechanism of action. It has been studied for many decades, going through periods of extensive and widespread use globally with little evidence, until its prohibition in many countries because it is considered a drug. Currently is appearing a growing interest for its usage, with many publications in the scientific field for its management of pain, spasticity, epilepsy, nausea in cancer and many other effects. With this article, which is focused on Cannabis, its management of chronic pain, the explanation of its possible mechanisms of action following the discovery of the endocannabinoid receptors canabionides and, with intracellular modulatory action, its therapeutic role and the evidence we have for indications as a drug, in relation to the expected effect and safety, some questions are going to be developed in order to provide an objective view that means a contribution to the future discussions on this topic of growing interest.*

**C**annabis o marihuana es definida por la Real Academia Española como “cáñamo índico, cuyas hojas, fumadas como tabaco, producen trastornos físicos y mentales”. El nombre científico del cáñamo índico es *Cannabis sativa*, una especie herbácea de la familia *Cannabaceae*, con propiedades psicoactivas. La relación de *Cannabis* en el tratamiento de dolor crónico no oncológico ha generado múltiples revisiones y discusiones a lo largo de los años. El objetivo de esta revisión es entregar un marco histórico, fisiológico y terapéutico, enfo-

cado al uso de *Cannabis* como arma farmacológica en el tratamiento del dolor crónico no oncológico.

## **MARCO HISTÓRICO**

El uso medicinal de *Cannabis sativa* se remonta a la era precristiana. Los informes más antiguos se originan en China y se describen en el “Pen-Tsao”, el libro de farmacopea más antiguo del mundo, con indicaciones que incluían su uso en los dolores reumáticos, catarro intestinal, paludismo y otras<sup>(1)</sup>. En India, en el “ATharva-Veda”, el libro

religioso más antiguo del hinduismo, se menciona esta planta como sagrada, fuente de felicidad, alegría y portadora de la libertad. Se estima su uso médico y religioso 1.000 años antes de Cristo, empleada como analgésico, anticonvulsivo, hipnótico, tranquilizante, anestésico, antiinflamatorio, antiespasmódico entre sus principales funciones. Su uso continuó durante los años, describiéndose su utilización por Huan To, el fundador de la cirugía china en los primeros años de la era cristiana, como anestésico para las operaciones quirúrgicas, la mezcla de vino con extractos de *Cannabis*<sup>(2)</sup>.

En el mundo occidental hay referencias en la era cristiana de la utilización del jugo de las semillas contra el dolor de oído. Su uso en América se estima se inició en América del Sur en el siglo XVI, traídas por los esclavos africanos a Brasil y usada para el dolor de muela y menstruales<sup>(1)</sup>.

Desde el siglo XIX se produce la expansión de su uso desde Inglaterra a Francia, llegando a toda Europa y América del Norte, con publicaciones ya en el año 1843, por el médico irlandés, William B. O'Shaughnessy, "Preparativos del cáñamo en la India o Gunjah", en el que detalla lo visto en la India y experimentos realizados con preparaciones de cáñamo para el tratamiento de reumatismos, convulsiones y espasmos musculares. Se realiza en 1860 la primera conferencia clínica sobre el cáñamo, organizada por la Sociedad Médica del Estado de Ohio, contándose más de 100 artículos publicados en Europa y Estados Unidos sobre el cáñamo a la mitad de siglo y comercializándose a fines del siglo XIX e inicios del XX en forma de extractos y tinturas de cáñamo por Merck (Alemania), Burroughs-Wellcome (Inglaterra), Bristol-Meyers Squibb (Estados Unidos), Parke-Davis

(Estados Unidos), y Eli Lilly (Estados Unidos). Las indicaciones médicas del cáñamo están resumidas en "Sajous Analytic Cyclopedic de Medicina Práctica" (1924) en tres áreas: como sedante e hipnótico, analgésico y otros. Dentro de esta última se encontraban funciones tales como mejorar el apetito, la digestión y la anorexia como consecuencia de enfermedades agotadoras<sup>(1,2)</sup>.

En las primeras décadas del siglo XX, el uso medicinal en Occidente del cáñamo disminuye significativamente. Se cree podría ser secundario a las dificultades de obtener efectos repetibles, desconocimiento de los principios activos y la aparición de nuevos medicamentos y vacunas con eficacia probada para tratamiento de las principales indicaciones del cáñamo o que se sumó posteriormente a las restricciones legales que se han generado por sus efectos narcóticos.

En la década del 70 reaparecen publicaciones y se reinicia el interés en esta planta, con aumento notable desde la década del 90, tras el descubrimiento y descripción de los receptores específicos de los cannabinoides en el sistema nervioso y el posterior aislamiento de la Anandamida, un cannabinoide endógeno, alcanzando al año 2005, la aprobación en Canadá del primer fármaco a base de extractos de la planta natural *Cannabis*, para el uso en dolor neuropático en pacientes con esclerosis múltiple (EM)<sup>(1,4)</sup>.

## MARCO FISIOLÓGICO

El análisis de la planta *Cannabis sativa* en búsqueda de sus principios activos, ha resultado en la descripción de los cannabinoides, nombre que se ha atribuido a los compuestos psicoactivos presentes en la planta, ya sea como parte de sus hojas

o brotes florecidos. Se han descrito a la fecha más de 60 cannabinoides de un total de 400 compuestos químicos presentes en la planta<sup>(3)</sup>.

Los principales cannabinoides son  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (9-THC),  $\Delta^8$ -tetrahidrocannabinol (8-THC), cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN). Otros cannabinoides presentes en la planta son el cannabicromeno (CBC), cannabicitrol (CBL), cannabigerol (CBG), monometiléter del cannabigerol (CBGM), cannabielsoina (CBE), cannabinodiol (CBND), cannabitriol (CBT), dehidrocannabifurano y cannabicitrano, que aparecen en cantidades diferentes según la variedad de *Cannabis sativa* evaluada. El 9-THC es el cannabinoide con mayor potencia psicoactiva, presenta propiedades hidrofóbicas por lo que es muy soluble en lípidos. El 8-THC tiene un perfil farmacológico muy parecido al del 9-THC, aunque sus efectos son más débiles. El cannabinol (CBN) también tiene propiedades psicoactivas, que son aproximadamente una décima parte de las descritas para el THC. Cannabidiol (CBD) tendría la capacidad de mitigar los efectos psicoactivos de 9-THC<sup>(3,4)</sup>.

Las acciones de los cannabinoides se producirían a través de receptores denominados “receptores de cannabinoides”, que a la fecha se describen 2 tipos (CB1-CB2).

Los receptores CB1 y CB2 presentan 7 dominios transmembrana unidos a proteína G. Receptores CB1 están concentrados primariamente en los ganglios basales, capa molecular del cerebelo y ciertas partes del hipocampo (región CA3 y capa molecular del giro dentado), capas I y IV de la corteza cerebral, muy pocos en el hipotálamo, tallo cere-

bral y medula espinal. También se han encontrado a nivel periférico, en el bazo, amígdalas, corazón, próstata, útero, ovario y a nivel presináptico en la terminales nerviosos simpáticos. Y los receptores CB2 se encuentran fundamentalmente en el bazo, amígdala y distintas células del sistema inmune<sup>(3)</sup>. Existe evidencia de otros receptores que se unen a ligandos cannabinoides, tales como GPR55, presentes en el núcleo caudado y el putamen<sup>(5,6)</sup>.

La activación de los dos tipos de receptores ejercen múltiples acciones, mediante mecanismos intracelulares, en los receptores CB1: principalmente incluyen la inhibición de la adenilato ciclasa, la regulación de diferentes canales iónicos (inhibición de los canales de calcio tipo N y P/O y un aumento de la conductancia del K) y la activación de la vía de la AMP quinasas. En cuanto a los CB2, tendrían similares acciones, con excepción de la capacidad de modificar los canales iónicos, produciendo la modulación de la acción de neurotransmisores<sup>(3,6)</sup>.

Se han identificado tres familias de endocannabinoides. Los cannabinoides endógenos que actúan en los mismos receptores que los cannabinoides exógenos; estos son la anandamida (AEA), 2-araquidil-glicerol (2-AG) y éter de 2-araquidil-gliceril con efectos similares a los del  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol. Los endocannabinoides se sintetizan por hidrólisis de un fosfolípido de las membranas de las neuronas y otras células cerca de su lugar de acción, en respuesta a un determinado estímulo (“a demanda”) y se degradan rápidamente. La AEA principalmente es degradada por la hidrolasa de amidas y ácidos grasos (FAAH) y 2-AG se metaboliza mayormente por la monoacilglicerol lipasa (MAGL)<sup>(6,7)</sup>.

Esta rápida degradación en neuronas y células gliales sugieren una posible acción como intermediarios metabólicos moduladores de varias actividades biológicas. En el sistema nervioso se comportan fundamentalmente como inhibidores de la propagación del impulso nervioso, de la transmisión sináptica y como mensajeros retrógrados, regulando la liberación de neurotransmisores a nivel presináptico. Se han relacionado con la dopamina, la adrenalina, la serotonina, el glutamato, GABA y los péptidos opioides. También se ha sugerido que pueden activar la fosfolipasa A2 y la síntesis de ácido araquidónico y actuar sobre el receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1) y peroxisoma proliferador activado del receptor alfa (PPAR- $\alpha$ )<sup>(6,8)</sup>.

Se ha evidenciado que frente a un estímulo nociceptivo agudo, los niveles de endocannabinoides aumentan en regiones de modulación del dolor, tales como sustancia gris periacueductal, medula rostral ventral y el cuerno dorsal de la medula espinal. Efecto que también se encuentra en modelos de dolor crónico. El bloqueo químico de la anandamida en ratas mostró una respuesta más ampliada y severa al dolor<sup>(7,8)</sup>.

Recientemente también se ha demostrado un incremento en la presencia de receptores CB2 después de lesiones nerviosas periféricas en los ganglios dorsales en las mismas neuronas sensoriales en las que se expresan los receptores CB1 y TRPV1, sugiriendo una posible modulación de la percepción del dolor<sup>(6)</sup>.

Las funciones fisiológicas precisas del sistema cannabinoide no son del todo conocidas, pero varios estudios sugieren que participarían en la regula-

ción de varias funciones del sistema nervioso central y periférico. La presencia de receptores CB1 en los ganglios basales y cerebelo con acción sobre la dopamina tendrían relación con sus efectos sobre la reducción de la actividad motora, coordinación y control de movimiento. La presencia en el hipocampo, corteza y su acción sobre GABA, explicarían los efectos como la alteración del aprendizaje, memoria y cognición; presencia en la sustancia gris periacueductal, médula espinal, nervios periféricos y acción sobre péptidos opioides, sus efectos sobre el dolor; presencia en el hipotálamo las alteraciones hormonales observado con uso crónico de cannabis, tales como disminución de LH, FSH, PRL y GH. Además dentro de las funciones se ha señalado capacidad antiemética, antiespástica, incremento del apetito y regulación del sueño<sup>(4,7,9)</sup>. La baja presencia en el tronco cerebral explicaría su baja toxicidad y ausencia de letalidad. Los receptores CB2 en el sistema inmunoperiférico tendrían relación con efecto inmunomodulador con el incremento de algunas respuestas humorales y celulares<sup>(6)</sup>.

La generación de euforia y psicosis se presentaría principalmente en respuesta a altas dosis de cannabinoide exógeno THC no desarrollada por los endógenos<sup>(4,7,9,10)</sup>.

## MARCO TERAPÉUTICO

La evidencia del uso de cannabinoides en el tratamiento del dolor no oncológico se ha estudiado a partir de sus múltiples formas de administración: forma oral, sublingual o tópica. En su forma natural pueden ser fumadas, inhaladas o mezcladas con comida o en infusión de té<sup>(11)</sup>. Las presentaciones disponibles farmacológicas son:

- Administración oral
- Cannador (extracto *Cannabis*) (IKF, Berlin): TCH2,5mg/CBD 1,25mg.
- Marinol (Dronabinol)(Farmacéutica Solvay, Marietta GA) 2,5 mg THC
- Cesamet (Nabilona) (Farmacéutica Meda, Somerset, NJ), 100mg CBD
- Ácido ajulémico (compuesto derivado de 9-TCH)
- Administración *spray* mucosa oral
- Sativex (Nabiximols) (Farmacéutica GW, PLC, London, UK) 2,7mg THC/2,5mg CBD
- Administración vaporizada y fumada
- Extractos de cannabis natural (estimado 4%TCH)

En los últimos 10 años existen más de 19.000 estudios de los cannabinoides y sus posibles efectos sobre el dolor, dato extraído sólo en una búsqueda en PubMed, dejando de manifiesto el gran interés que ha generado durante la última década.

Las revisiones sistemáticas han intentado resumir los hallazgos encontrados, limitándose a un número reducido de artículos que pueden ser comparables. A pesar de esta limitación, se ha obtenido una continua evidencia positiva del efecto analgésico de los cannabinoides en el manejo del dolor crónico. Esto incluye estudios con Nabiximols, Nabilona, extracto de cannabis en *spray*, Dronabinol, cannabis vaporizada y ácido ajulemico. El efecto es comparado en la mayoría de los casos con placebo. La reducción del dolor descrita es modesta, no logrando aliviar por completo el dolor. La calidad de la evidencia se ha definido como moderado-alta<sup>(1-15)</sup>.

La presencia de reacciones adversas en el corto plazo de uso son frecuentes e independientes de las distintas presentaciones. Los más frecuentes reportados son fatiga, somnolencia, mareo y debilidad. En general son de carácter leve a moderado y en su mayoría bien tolerados. La letalidad secundaria al uso de cannabinoides fue descrita en una revisión como secundaria a una complicación de un evento adverso y ha sido referida en el uso poblacional de THC, no siendo relacionada a sobredosis. Dentro de las reacciones adversas de baja frecuencia se describe la ideación suicida, alucinaciones, confusión y cambios del comportamiento, dando relevancia a la educación al momento de prescribir. Las reacciones adversas revirtieron con la suspensión del fármaco<sup>(12-16)</sup>.

Una de las principales limitaciones de las revisiones es la falta de estudios con seguimiento en el largo plazo, siendo en general, en muy pocos trabajos, hasta los 12 meses<sup>(12-15)</sup>.

El mayor desarrollo de trabajos y evidencia es en relación al dolor neuropático central asociado a la esclerosis múltiple<sup>(14)</sup>, recomendándose recientemente por la Academia Americana de Neurología el uso de fármacos derivados de cannabinoides, tales como Nabiximols y Dronabinol, para el manejo de la espasticidad y dolor central asociado a esta patología<sup>(9)</sup>.

Respecto al uso en el dolor neuropático crónico de distinta etiología, se ha definido su acción analgésica con evidencia moderada con estudios menos concordantes y limitaciones tales como tamaño de muestras, variabilidad de estudios, metodología que en la mayoría evaluaba la acción en asociación a los fármacos indicados para el dolor,

y no su función como monoterapia, y diferencia de resultados a lo largo del seguimiento<sup>(14-18)</sup>. Se describe en un solo estudio la comparación del efecto de cannabinoides v/s dihidrocodeína, resultando con mayor efecto analgésico esta última<sup>(16)</sup>. En una evaluación farmacológica se concluyó que el efecto alcanzado con Dronabinol (a dosis de 10-20mg/día) era similar al alcanzado con 60-120mg codeína<sup>(10)</sup>.

En la reciente guía de la sociedad del dolor canadiense, “Consenso para el manejo del dolor crónico neuropático”, se establece la indicación de los cannabinoides como tercera línea, avalados en los resultados positivos encontrados<sup>(18,19)</sup>.

El problema principal del consumo de *Cannabis* y de sus derivados han sido evitar los efectos psicotrópicos. En esta búsqueda se han sintetizado nuevas moléculas enfocadas en el sistema endocannabinoide, tales como agonistas del receptor CB2, inhibidores de la degradación de endocannabinoides (FAAH y MAGL), con buenos resultados en modelos animales con dolor neuropático y alodinia, y dolor crónico; y compuesto con propiedad de inhibición dual, de FAAH y MAGL, que aún no se han probado sistemáticamente en modelos de dolor crónico. El estudio en humanos ha presentado efectos contradictorios y están en espera de nuevos estudios para definir su aplicabilidad<sup>(7,8)</sup>.

La interacción con otros fármacos en el manejo del dolor, a pesar de no ser observada en forma clínica en los ensayos clínicos, no se han definido completamente los cambios de concentración a nivel plasmático. Un estudio que asociaba opiáceos y *Cannabis* vaporizado, mostró aumento de la analgesia sin alterar significativamente los niveles

de opioides en el plasma, lo que podría permitir la combinación de tratamientos<sup>(20)</sup>. Opuestamente a esto, en otros estudios se ha concluido un comportamiento aberrante de los opioides al asociarlos a los cannabinoides<sup>(10)</sup>.

La seguridad y eficacia no se ha establecido completamente según los diferentes grupos etáreos. No es recomendado su uso en niños, adolescentes y en embarazadas<sup>(10)</sup>, dados hallazgos de alteración en el desarrollo neurológico en los estudios con *Cannabis*. Y se suma en los adolescentes su mayor riesgo de sobreconsumo y desarrollo de conductas de abuso<sup>(21,22)</sup>. Con respecto a los adultos mayores, tampoco se ha podido asegurar su eficacia y seguridad, dado principalmente la variabilidad de estudios y falta de estudios dirigidos a este grupo<sup>(23)</sup>.

No existen definiciones ampliadas de las contraindicaciones del uso medicinal de los cannabinoides exógenos, aparte de no recomendarse su uso si es conocida la hipersensibilidad a la droga. En Canadá, con el Nabiximols se refieren contraindicaciones como enfermedades cardiovasculares serias, arritmias, severa falla cardiaca, hipertensión no controlada, historia de esquizofrenia y otras enfermedades psicóticas, en menores de 18 años, mujeres en edad fértil sin uso de anticonceptivos u hombres con deseo de tener familia, embarazadas<sup>(10)</sup>.

## DISCUSIÓN

El posible efecto analgésico realizado por el sistema endocannabinoides se ha estudiado y se ha encontrado un sustento anatómo-fisiológico para avalarlo, como la localización de sus receptores, acción en respuesta a estímulos dolorosos, neurotransmisores y vías involucradas, pero el mecanis-

mo fino en el cómo se producirían estos efectos no se ha precisado.

Clínicamente el efecto está también avalado por años de uso de la *Cannabis* para manejo del dolor y los estudios actuales en que se encuentra un beneficio por sobre el placebo, difiriendo en algunos casos según el cannabinoide utilizado, concentración y vía de administración.

La industria farmacéutica se ha esforzado en obtener un compuesto más puro y con menos efectos adversos que el *Cannabis* natural, situación que no se ha logrado del todo. El efecto del *Cannabis* en su forma natural también ha mostrado efectos positivos en el manejo del dolor, aunque asociado a mayor riesgo de efectos adversos neurológicos y posibilidad de dependencia en el caso de uso crónico.

La decisión de asociar los fármacos a base de *Cannabis* en la práctica médica, genera amplia discusión y diferentes posturas. Lo objetivado es el efecto positivo sobre el dolor, pero cuál producto está más indicado en cada caso, dado la variabilidad de estudios, no ha podido ser precisado. En segundo lugar, en nivel de analgesia logrado en monoterapia, llega a ser similar a otros analgésicos en uso; ventajas respecto a este punto han sido la menor dependencia, grado de abuso y letalidad asociada al uso de cannabis/cannabinoides respecto a los opioides, problema creciente a nivel mundial<sup>(24)</sup>. La idea de que los cannabinoides podrían reducir las dosis necesarias de opioides en terapias combinadas es un enfoque deseable, pero no está del todo corroborado y en qué dosis se lograría. El tercer punto a considerar es la seguridad en caso de patología concomitante o adul-

tos mayores. Los estudios se inician excluyendo a pacientes con conocidas patologías psiquiátricas. Incluso se ha asociado la *Cannabis* como factor de riesgo para la depresión, pero no está claro si esta sería una contraindicación para el uso de los cannabinoides exógenos.

Lo que se comparte en varias revisiones y artículos de discusión es que los cannabinoides no son a la fecha fármacos de primera línea en ninguno de sus efectos terapéuticos descritos y se plantea su uso en asociación a otras terapias o en caso de rescate frente a dolor intratable con los fármacos disponibles<sup>(25,26)</sup>.

Dado la posibilidad de dependencia descrita para *Cannabis* se sugiere siempre una evaluación y conocimiento pleno del paciente antes de indicar fármacos a base de algunos de sus compuestos, evitar las comorbilidades en que se ha tenido alguna asociación negativa o grupos definidos como contraindicados. Así también, conocer el perfil de abuso del paciente con posterior seguimiento cercano para la suspensión ante falta de efecto, posible abuso o reacción adversa no tolerable que se puede dar en la mayoría de los casos al corto plazo desde su uso, y un acuerdo luego de la educación y comprensión de sus riesgos y posibles beneficios. Hechos que al leerlos son similares y lógicos con la mayoría de fármacos con ciertas propiedades psicoativas o adictivas<sup>(24-26)</sup>.

## CONCLUSIÓN

Los cannabinoides disponibles tienen un rol analgésico, modestamente eficaces y seguros, que proporcionan una opción terapéutica razonable en el tratamiento del dolor crónico no oncológico en pacientes seleccionados, sin respuesta a los

fármacos habituales y controlables en el tiempo.

La indicación debe realizarse como cualquier otro fármaco con posibilidad de dependencia.

El desarrollo de estudios calidad y uniformes siguen siendo necesarios para una definición

en el largo plazo de sus indicaciones y contra-indicaciones.

El mejor conocimiento de la vía endocannabinoides y sus vías intracelulares son un prometedor enfoque en el desarrollo futuro de fármacos más seguro y efectivo.



## REFERENCIAS

1. Zuardi, Antonio Waldo. História da cannabis como medicamento: uma revisão. *Rev Bras Psiquiatr* [online] 2006;28:153-7.
2. Philippe Lucas, MA. Cannabis as an adjunct to or substitute for opiates in the treatment of chronic pain. *J Psychoactive Drugs* 2012;44:125-33.
3. Sociedad Española de investigación sobre Cannabinoides. Guía Básica sobre los Cannabinoides, 2002.
4. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol* 2006;147(suppl 1): S163-S171.
5. Baker D, Pryce G, Davies WL, Hiley CR. In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:1-4.
6. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides. Actualización sobre el potencial terapéutico de los Cannabinoides, 2009.
7. Nadal X, La Porta C, Andreea Bura S, Maldonado R. Involvement of the opioid and cannabinoid systems in pain control: new insights from knockout studies. *Eur J Pharmacol* 2013;716:142-57.
8. Benjamin K. Lau and Christopher W. Vaughan. Targeting the endogenous cannabinoid system to treat neuropathic pain. *Frontiers in Pharmacology* 2014;5:28.
9. Koppel BS1, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G *et al.* Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014;82:1556-63.
10. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy* 2013;33:195-209.
11. Hazekamp A, Ware MA, Müller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. The medicinal use of cannabis and cannabinoids—an international cross-sectional survey on administration forms. *J Psychoactive Drugs* 2013;45:199-210.
12. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Brit J Clin Pharmacol* 2011;72:735-44.
13. Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain. An updated systematic review of randomized controlled trials. *J Neuroimmune Pharmacol* 2015;10:293-301.
14. Hill KP. Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems: a clinical review. *JAMA* 2015;313:2474-83.
15. Whiting PF, F Wolff R, Deshpande S, di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV *et al.* Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2456-73.
16. Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ* 2008;178:1669-78.
17. Cannabinoids for the management of neuropathic pain: review of clinical effectiveness Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2011. HTA database [http://www.cadth.ca/media/pdf/10197\\_cannabinoids\\_neuropathic\\_pain\\_htis-2.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/10197_cannabinoids_neuropathic_pain_htis-2.pdf)
18. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73.

19. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, *et al.* Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2014;19:328-35.
20. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010;150:573-81.
21. Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:844-51.
22. Wilkinson ST, D'Souza DC. Problems with the medicalization of marijuana. *JAMA*. 2014;311:2377-8.
23. Van den Elsen GA, Ahmed AI, Lammers M, Kramers C, Verkes RJ, van der Marck MA *et al.* Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: A systematic review. *Ageing Res Rev* 2014;14:56-64.
24. Lucas P. Cannabis as an adjunct to or substitute for opiates in the treatment of chronic pain. *J Psychoactive Drugs* 2012;44:125-33.
25. Bostwick JM. The use of cannabis for management of chronic pain. *Gen Hosp Psychiatry* 2014;36:2-3.
26. Wallace M, Furnish T. What steps should be taken to integrate marijuana into pain regimens? *Pain Manag* 2015;5:225-7.

**CORRESPONDENCIA**

Dra. Evelyn Muñoz Silva  
Servicio Medicina Física y Rehabilitación  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago  
Fono: 2978 8040  
E-mail: eve.munozs@gmail.com

