

USO DEL CANNABIS CON FINES TERAPÉUTICOS

CONTEXTO HISTÓRICO

Los primeros estudios de investigación científica sobre el potencial uso terapéutico de la planta de Cannabis datan de la década de 1940. Pasando por el aislamiento de los principales compuestos de la planta y el descubrimiento del sistema endocannabinoide, será recién en la década de 1980 cuando se producen los primeros avances en materia médica.

Asociado a este hito, en aquellos países que fueron pioneros en estos estudios, comienzan a elaborarse esquemas normativos para regular la actividad terapéutica de la planta: EEUU (California) en 1996, Israel en 1999, Canadá en 2001, Holanda en 2003 y Suiza en 2008. En nuestra región, Uruguay establece en 2013 un marco regulatorio para el uso terapéutico, adulto e industrial del Cannabis, haciendo lo propio México en 2021.

Cada vez son más los países que legalizan su uso en la práctica médica, estimándose que al menos otra decena lo hará en los próximos años.

En Argentina, en 2017 se aprobó la Ley 27.350 que regula la investigación científica del uso medicinal del Cannabis, limitándose inicialmente a casos de epilepsia refractaria. No obstante, en 2020 se autorizó su extensión a otras patologías o dolencias humanas que podrían resultar potencialmente beneficiadas.

Conocer la evidencia científica que existe acerca de la eficacia y seguridad del uso terapéutico del Cannabis en distintas áreas de la salud humana resulta fundamental para avanzar hacia un modelo regulatorio que se asiente sobre un paradigma realista, que pondere la salud, la seguridad pública y la defensa de los derechos humanos.

En ese contexto, este informe muestra el estado del arte en la investigación científica y los niveles de evidencia alcanzados respecto del uso terapéutico del Cannabis.



EJES TEMÁTICOS

- Contexto histórico
- Cannabis: la planta y su química
- ¿Qué es el aceite de Cannabis?
- Prospectiva: ¿Cannabinoides naturales o sintéticos?
- Formas farmacéuticas aprobadas
- Cannabinoides: patologías y dolencias humanas
- Efectos adversos del Cannabis y cannabinoides
- Conclusión



CANNABIS: LA PLANTA Y SU QUÍMICA

Si bien diversos estudios ubican el origen de los primeros cultivadores de Cannabis en China entre 4000 a 5000 años a.C., es recién en 1753 que el botánico suizo Carl Linnæus identifica y nombra a la especie Cannabis sativa como un cultivo, denominado de allí en más *Cannabis sativa L.*, donde la letra L hace referencia al propio Linnæus.

El género Cannabis, denominado *Cannabis L.* según la nomenclatura botánica, incluye cuatro especies o variedades de plantas conocidas como Cannabis sativa, Cannabis indica, Cannabis ruderalis y Cannabis afghanica. *Cannabis sativa L.* es la especie más utilizada con fines terapéuticos e industriales.

La planta de Cannabis es capaz de producir un tipo de compuestos orgánicos, químicamente característicos, conocidos como cannabinoides. Dichos compuestos se encuentran presentes en toda la planta, salvo en las semillas, observándose su mayor concentración en las flores.

Con el fin de que los cannabinoides estén disponibles en una forma altamente concentrada se utilizan distintos tipos de solventes para extraerlos de la planta de Cannabis, fundamentalmente de sus flores o de sus hojas secas. A partir de los distintos procedimientos de extracción se obtiene un producto que contiene alrededor de 140 cannabinoides, de los cuales el cannabidiol (CBD) y el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) han sido los más caracterizados química y clínicamente en virtud de sus acciones farmacológicas.

Otro producto de la planta de Cannabis lo constituye la fibra vegetal extraída de los tallos, que tiene particular importancia industrial, con un mercado que muestra un crecimiento acentuado a nivel internacional (papel, textil, cosmética, pintura, ropa, materiales aislantes, etc.). Las semillas de la planta poseen también un alto valor industrial, dado que de ellas se extrae uno de los mejores aceites de la naturaleza.

Los cultivares de Cannabis orientados a la producción con fines terapéuticos o recreativos tienden a alcanzar altas concentraciones de THC. Por otro lado, aquellos destinados a uso industrial (cáñamo), producen menores niveles de THC, exigiéndose en los países productores el uso de variedades cuya concentración de THC no supere el 1% (0,3% en la Unión Europea y Canadá).

La planta de Cannabis brinda distintos tipos de productos: cannabinoides, compuestos químicos que poseen marcadas y variadas acciones farmacológicas; la fibra vegetal y las semillas, de alto valor industrial.

CANNABIS, CANNABINOIDES Y SUS RECEPTORES EN EL CUERPO HUMANO

Además de los compuestos producidos por la planta de Cannabis (fitocannabinoides), existen los endocannabinoides, producidos por el propio cuerpo humano, y los cannabinoides sintéticos producidos en el laboratorio.

Los endocannabinoides y sus receptores asociados, conjuntamente con sus sistemas de síntesis y degradación, forman el sistema endocannabinoide (SEC) de nuestro cuerpo.

Si bien el campo de la fisiología y la fisiopatología del SEC es un área dinámica, en continua revisión, actualmente existe consenso en que los receptores que se encuentran principalmente en el Sistema Nervioso Central (SNC) son los responsables de la euforia y de los efectos anticonvulsivos del cannabis.

Por otro lado, aquellos receptores localizados en el sistema inmunitario serían los mediadores de la acción antiinflamatoria del cannabis.

TETRAHIDROCANNABINOL (THC)

De todos los compuestos químicos del Cannabis, es el más estudiado. El cannabinoide THC ha sido reportado hasta ahora como el “principal componente psicoactivo” de la planta de Cannabis; es decir, el responsable de gran parte de los efectos psíquicos y físicos que la misma produce.

El THC interacciona con receptores específicos del SNC, por lo que la mayoría de sus efectos se dan sobre las funciones cerebrales. Produce el estímulo de los sentidos, altera la percepción de tiempo y espacio, potencia la sensibilidad cromática y aumenta la excitación sexual, entre otros efectos.

Produce sensaciones placenteras y eufóricas que suelen estimular la imaginación, funciona también como un activador del apetito y reduce tanto náuseas como vómitos.

Tiene propiedades relajantes, antiinflamatorias y analgésicas moderadas, que en sinergia con el CBD potencian su efecto contra el dolor.

CANNABIDIOL (CBD)

El CBD es conocido como el principal componente de la planta de Cannabis con capacidad para moderar o atenuar los efectos del THC. En los últimos tiempos, adquirió una marcada relevancia ya que carece de propiedades psicoactivas y tiene múltiples beneficios terapéuticos. Se demostró que logra reducir las convulsiones en personas con epilepsia y fue aprobado para el tratamiento de la epilepsia refractaria. También es utilizado para la depresión, la ansiedad y los desórdenes psicóticos.

Más recientemente, se manifestó que proporcionaría efectos neuroprotectores en pacientes que presentaron accidentes cerebro vasculares (ACV), así como también contaría con efectos antiinflamatorios, analgésicos y contribuiría a controlar náuseas y vómitos.

A pesar de que se considera como el derivado del Cannabis con mayor potencial terapéutico, aún se carecen de estudios concluyentes acerca de su eficacia y seguridad en tratamientos a largo plazo.

¿QUÉ ES EL ACEITE DE CANNABIS?

Se trata de un concentrado de composición compleja y variable que se obtiene de la extracción de las flores o las hojas secas de la planta de Cannabis. Al eliminar el solvente de los extractos, se genera un producto resinoso y pegajoso que da lugar a su denominación como aceite. Dada su característica lipídica, se solubiliza en aceite (sésamo, coco, oliva, etc.) para facilitar su administración y mejorar su homogeneidad y estabilidad, dado que es muy inestable en presencia de la luz y el oxígeno.

El aceite de Cannabis es el producto más utilizado con fines terapéuticos. En su elaboración debe considerarse la variedad y la parte de la planta utilizada, así como el método de extracción. Estos factores determinarán la calidad y el contenido de principios activos del producto; es decir, su concentración de THC y CBD, así como de otros compuestos derivados de la planta y el grado de pureza de cada uno de ellos. De esto dependerá que al momento de hacer uso del aceite de Cannabis se conozca con precisión la concentración y el tipo de cannabinoide administrado al paciente, a fin de poder controlar la dosis que está recibiendo cada persona según la patología a tratar.

En la mayoría de los casos los pacientes recurren a preparados artesanales que no han sido manufacturados con buenas prácticas, de dudosa composición, que no cumplen con los estándares de calidad, eficacia y seguridad requeridos para su aprobación y autorización como medicamento por las agencias regulatorias. Se trata de un problema a nivel global, del cual nuestro país no queda exento.

PROSPECTIVA: ¿CANNABINODIES NATURALES O SINTÉTICOS?

El debate actual se centra en la necesidad de conocer la composición cuali-cuantitativa de esa mezcla compleja y variable que es el aceite de Cannabis, orientando los esfuerzos a aislar e identificar cada componente, con el objetivo de determinar su dosis efectiva para cada dolencia y analizando si existe sinergismo entre ellos.

En paralelo, existe una discusión en relación al uso de productos naturales o sintéticos en base a CBD.

El Cannabis natural es capaz de unirse a más de un receptor en el cuerpo humano, ejerciendo diversos efectos, que son habitualmente de corta duración. Por este motivo se dificulta la investigación que intenta dilucidar los mecanismos precisos detrás de una enfermedad o terapia. Sin embargo, su uso se ve favorecido en virtud de su buena tolerancia, la ausencia de reactivos químicos contaminantes y su facilidad de cultivo.

Por otro lado, el CBD sintético está diseñado para tener una gran afinidad con su receptor, dando lugar a un efecto más duradero. Resulta ser altamente específico y de mayor utilidad a los fines de la investigación científica. No obstante, su uso presenta mayores efectos adversos y posee un elevado costo de producción. El producto final contiene impurezas provenientes de las reacciones químicas involucradas y genera contaminación ambiental.

En este contexto, el desarrollo de procesos biosintéticos basados en técnicas de biología molecular, como generadores de modificaciones estructurales, aparece como una alternativa promisoriosa dado que permitiría obtener nuevos productos derivados del Cannabis de uso específico para cada patología. Además, su impacto en el medio ambiente podría controlarse adecuadamente.

FORMAS FARMACÉUTICAS APROBADAS

A continuación se listan las formas farmacéuticas a base de Cannabis o cannabinoides sintéticos, con propiedades terapéuticas comprobables y aprobadas por distintas agencias reguladoras internacionales.

NOMBRE	PRESENTACIÓN	INDICACIÓN	APROBACIÓN
DRONABINOL	Cápsula vía oral	Forma sintética del THC. Para el tratamiento de la anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes con SIDA, náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer, así como también en pacientes que no responden a tratamientos antieméticos convencionales.	Food and Drug Administration (FDA) - Estados Unidos (1985)
NABILON	Cápsula vía oral	Forma sintética análoga de THC. Aprobada para el tratamiento de náuseas y vómitos asociados a quimioterapia contra el cáncer en pacientes que no respondieron a tratamientos antieméticos convencionales.	FDA - Estados Unidos (1985)
NABIXIMOLS	Spray	Extracto de Cannabis que contiene una mezcla de THC y CBD. Aprobado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espasticidad y dolor neuropático por esclerosis múltiple.	Canadá (2005) - Reino Unido (2010) y España (2010)
EPIDIOLEX	Solución vía oral	Extracto de Cannabis concentrado en CBD. Aprobado para el tratamiento de pacientes con Síndromes de Dravet y Lennox Gastaut, dos formas de epilepsia frecuentemente fármaco resistentes.	Alemania (2017) y FDA - Estados Unidos (2018)

En Argentina, la ANMAT aprobó en 2020 el primer aceite derivado de Cannabis, elaborado en el país por un laboratorio nacional. Contiene CBD (100 mg por ml) y aceite de semilla de sésamo, con 99,6% de pureza y 0,017% de THC. Está indicado para ser recetado en el tratamiento de la epilepsia refractaria, enfocado en la población pediátrica. Su nombre comercial es "Convupidiol" y está disponible a la venta.

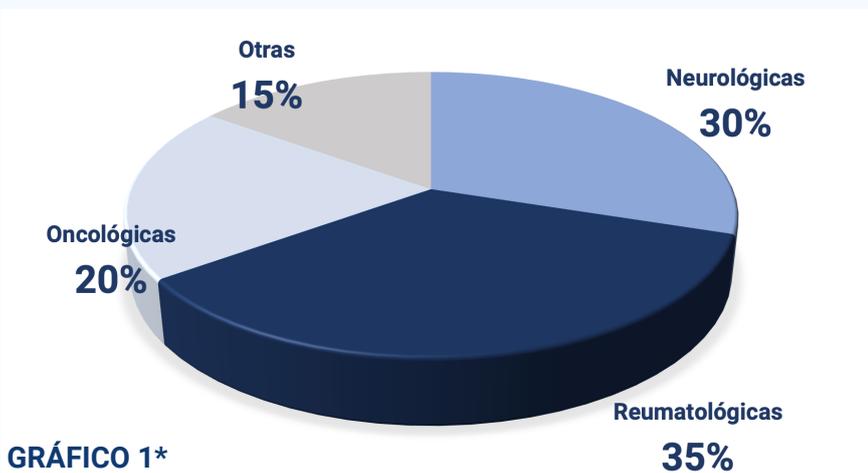
A excepción de este producto, en Argentina no se comercializan legalmente productos naturales o sintéticos en base a CBD.

El alto costo y las dificultades administrativas detrás de la importación de productos en base a CBD afectan la continuidad de los tratamientos de los pacientes, promoviendo el acceso a variedades artesanales de aceites. A esta situación, se suma que en la mayoría de los casos estos productos son administrados sin ningún tipo de acompañamiento médico.

CANNABINOIDES: DOLENCIAS HUMANAS Y PATOLOGÍAS

La investigación científica demostró que el Cannabis y los cannabinoides no son inocuos, pero no presentan niveles altos de toxicidad y pueden ser sustancias de uso terapéutico con niveles de seguridad aceptables.

A continuación se describen los efectos terapéuticos de los cannabinoides sobre diversas dolencias humanas y patologías.



*El gráfico 1 muestra los motivos de consulta más frecuentes por el uso terapéutico del Cannabis: patologías del área reumatológica 35%, neurológica 30% y oncológica 20%; otras patologías 15%.

Esta información es indicativa y puede variar en función del país o provincia relevado, así como de los sistemas de salud en cuestión (públicos, privados, obras sociales).

DOLOR

No existen evidencias probadas clínicamente que sean concluyentes acerca de la eficacia del uso de cannabinoides en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio y traumático.

Entre las indicaciones más frecuentes del Cannabis se encuentra su uso para el tratamiento del dolor crónico, una de las afecciones médicas de mayor prevalencia en el mundo.

Dentro de los ensayos clínicos realizados para el tratamiento de dolor crónico, se incluyen estudios de dolor musculoesquelético, dolor neuropático y dolor por cáncer.

Si bien son pocos los estudios clínicos que aportan datos concluyentes acerca de su eficacia y seguridad, se considera que los cannabinoides podrían ser útiles para el tratamiento del dolor crónico.

Es pertinente aclarar que actualmente el Cannabis no es, en general, la primera opción para el tratamiento de pacientes con este tipo de dolencia.

Con respecto al dolor neuropático, existe una evidencia moderada acerca del potencial beneficio del tratamiento con cannabinoides. Sin embargo, su efecto es modesto comparado con el producido por otros fármacos.

Existen evidencias significativas acerca de los beneficios del uso de cannabinoides para el tratamiento del dolor neuropático asociado a quimioterapia. Por el contrario, no existen evidencias concluyentes sobre su eficacia en el tratamiento del dolor producido por cáncer.

En el caso de la fibromialgia, la administración de cannabinoides produjo un alivio significativo del dolor, mejoría en la rigidez muscular y sensación de bienestar en estos pacientes.

ESPASTICIDAD

El tratamiento con cannabinoides demostró ser beneficioso para aliviar los síntomas de espasticidad, rigidez y temblor en pacientes con esclerosis múltiple (EM).

EPILEPSIA

Existen numerosos estudios clínicos que demuestran la eficacia anticonvulsiva del CBD en pacientes resistentes a los tratamientos antiepilépticos comunes o en pacientes con síndromes de Dravet y Lennox Gastaut.

Cuando el tratamiento con Cannabis se realizó en niños, se observaron además beneficios sobre la cognición, el estado de ánimo y el sueño.

TRASTORNOS POR ESTRÉS POST TRAUMÁTICO

No existen pruebas o evidencias clínicas sólidas sobre la eficacia terapéutica del CBD en pacientes con TEPT.

TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

Se carece de ensayos clínicos que puedan aportar datos concluyentes necesarios sobre la efectividad del uso de CBD en el TEA.

TERAPIA ANTITUMORAL

El uso del CBD para tratar el cáncer se ha estudiado muy poco en los seres humanos.

Actualmente se han iniciado una serie de estudios clínicos centrados en tumores malignos gliales de cerebro.



ESQUIZOFRENIA Y ANSIEDAD

Los estudios clínicos en esta área no aportan evidencia suficiente acerca de un efecto terapéutico del CBD sobre los síntomas psicóticos.

Si bien el CBD es considerado con frecuencia como agente ansiolítico y está avalado por algunos ensayos clínicos, todavía se carece de información fehaciente acerca de la seguridad de las dosis utilizadas a largo plazo.

EFFECTOS ADVERSOS DE LA QUIMIOTERAPIA

El CBD es considerado efectivo en el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a quimioterapia. Sin embargo, teniendo en cuenta los antieméticos seguros y eficaces disponibles, el CBD se recomienda como tratamiento de segunda opción.

GLAUCOMA

Diversos estudios demostraron que el CBD reduce la presión intraocular en pacientes con glaucoma. A pesar de esto, no es recomendado dada la corta duración de su efectividad terapéutica y la existencia de fármacos más eficaces.

TRATAMIENTO DE ADICCIONES

El CBD puede ser utilizado como opción para tratar la dependencia de drogas. La capacidad del CBD para combatir la adicción en pacientes con dependencia al alcohol, la cocaína y opioides es objeto actualmente de estudios clínicos.

OTRAS DOLENCIAS O PATOLOGÍAS

No existe un nivel de evidencia suficiente que demuestre que el Cannabis y sus derivados posean propiedades terapéuticas para aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson, Corea de Huntington, Síndrome de Tourette, diabetes, disfunción vesical y endometriosis, entre otras dolencias.

EFFECTOS ADVERSOS DEL CANNABIS Y CANNABINOIDES

La aparición de efectos adversos o secundarios más comunes por la administración de Cannabis y sus derivados suelen estar asociados a mareos, sequedad de boca, náuseas, vómitos, fatiga, somnolencia, pérdida de equilibrio, alucinaciones, ansiedad, sedación, tos, coordinación reducida, ataxia, euforia, desorientación y confusión.

Estas manifestaciones dependen del tipo de cannabinoide administrado y de la duración del tratamiento, entre otras variables a ser tenidas en cuenta.

El uso crónico de Cannabis y la intoxicación aguda producen alteraciones de la memoria episódica a corto plazo y de la memoria de trabajo.

En particular, los niveles elevados de THC conllevan a presentar desorientación temporo espacial, taquicardia, ansiedad y paranoia.

En todo los casos, los efectos secundarios deben evaluarse junto a los beneficios probables que puedan obtenerse en las terapias individuales.

Cabe remarcar que en la actualidad y hasta que sea factible la evaluación de cannabinoides químicamente puros, no es posible inferir con seguridad si los efectos secundarios descriptos derivan directamente de los cannabinoides o de otros compuestos que los acompañan desde la planta de Cannabis, así como de los solventes de extracción no eliminados adecuadamente.

CONCLUSIÓN

En base a la evidencia reportada, el uso terapéutico del Cannabis y sus derivados ha sido autorizado por distintos sistemas de salud del mundo para diferentes indicaciones terapéuticas, resultando en algunos casos más restrictivos y en otros más amplios. Su uso terapéutico ha sido aprobado para el tratamiento de náuseas y vómitos asociados a quimioterapia contra el cáncer, pérdida de apetito en pacientes con SIDA, espasticidad por esclerosis múltiple y ciertos tipos de epilepsia resistente al tratamiento habitual. Su uso está recomendado en el tratamiento del dolor neuropático, incluido el asociado a quimioterapia.

Para otras dolencias de la salud humana es muy reducido aún el nivel de pruebas rigurosas basadas en ensayos clínicos. Los derivados de Cannabis, entre los cuales el CBD es hoy el más promisorio, representan una alternativa terapéutica que aún no cuenta con estudios sólidos sobre su eficacia, efectividad y seguridad a largo plazo. En este tipo de tratamientos se recomienda la profundización de investigaciones científicas a fin de evaluar que la creciente disponibilidad de Cannabis pueda generar un impacto negativo en la salud de la población.

En el contexto mencionado anteriormente, el balance riesgo-beneficio del uso de Cannabis con fines terapéuticos establecería una condición favorable en casos de patologías graves sin respuesta a otros fármacos conocidos (ej. epilepsias refractarias), y una menos favorable en problemas de salud donde existen múltiples alternativas terapéuticas de eficacia y seguridad probadas, y que el tratamiento puede ser de por vida (ej. fibromialgia).

Para finalizar, el Cannabis constituye una fuente de nuevos fármacos para la salud de nuestra población, ofreciendo a nuestro país una oportunidad de aportar nuevos principios activos de origen nacional. Resulta recomendable modificar el escenario actual y realizar un abordaje profundo desde el ámbito de la investigación científica, con un enfoque amplio, transversal, multidisciplinario y sin restricciones. De ello dependerá que se consolide en nuestro país la disponibilidad de medicamentos basados en Cannabis y sus derivados, y que los mismos sean seguros, eficaces y accesibles económicamente para nuestra población.

* Este trabajo contempló el análisis de la información publicada hasta 2017 por la Academia Nacional de Ciencias de EE.UU., así como un exhaustivo estudio efectuado sobre publicaciones en el periodo 2018-2021 y consultas con expertos.

REVISIÓN EXTERNA:

- **Prof. Dr. Luis Bruno Blanch:** Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDEB) - Facultad de Ciencias Exactas - Universidad Nacional de La Plata.
- **Dr. Santiago Hasdeu:** Coordinador Ejecutivo de la Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedArets) - Secretario de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional del Comahue - Coordinador del Comité de Biotecnologías de Neuquén.
- **Lic. Andrés Rolandelli:** Diplomado en Política de Drogas CIDE, México - Doctorando en Sociología, EHESS, Francia - Subsecretario de Formación y Capacitación del Ministerio de Seguridad de Santa Fe - Docente de la Universidad Nacional de Rosario.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- ANMAT. Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria. (2016) Usos Terapéuticos de los Cannabinoides. http://www.anmat.gov.ar/ets/ets_cannabinoides.pdf
- Banerjee S, McCormack S. (2019) Medical Cannabis for the Treatment of Chronic Pain: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid Response Reports. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546424/>
- Bogdanović V, Mrdjanović J, Borišev I. (2017) A Review of the Therapeutic Antitumor Potential of Cannabinoids. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 23(11):831–836. doi: 10.1089/acm.2017.0016.
- Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, Freeman T, McGuire P. (2020) Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 45(11):1799-1806. doi: 10.1038/s41386-020-0667-2.
- Chow R, Valdez C, Chow N, Zhang D, Im J, Sodhi E, Lock M. (2020) Oral cannabinoid for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A systematic review and meta-analysis. *Supportive Care Cancer*. 28(5):2095-2103. doi: 10.1007/s00520-019-05280-4.
- Hasdeu S, Álvarez J, Torales S. (2019) Regulación, evaluación y uso racional de tecnologías sanitarias: el caso de los derivados de cannabis medicinal. *Rev. Argent Salud Pública*. 10(38), 29-33.
- Huntsman R, Tang-Wai R, Shackelford A. (2020) Cannabis for Pediatric Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 37(1):2-8. doi: 10.1097/WNP.0000000000000641.
- Kafil T, Nguyen T, MacDonald J, Chande N. (2018) Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*.11(11):CD012954. doi: 10.1002/14651858.CD012954.pub2
- Kafil T, Nguyen T, MacDonald J, Chande N. (2018) Cannabis for the treatment of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*.11(11):CD012853. doi: 10.1002/14651858.CD012853.pub2
- Kosiba J, Maisto S, Ditre J. (2019) Patient-reported use of medical cannabis for pain, anxiety and depression symptoms: Systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med*. 233: 181-192. doi: 10.1016/j.socscimed.2019.06.005.
- Krishnan S, Cairns R, Howard R. (2009) Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD007204. doi: 10.1002/14651858.CD007204.pub2
- Longo R, Oudshoorn A, Befus D. (2020) Cannabis for Chronic Pain: A Rapid Systematic Review of Randomized Control Trials. *Pain Manag Nurs*.22(2):141-149. doi: 10.1016/j.pmn.2020.11.006.
- Lutge E, Gray A, Siegfried N. (2013) The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev*. (4):CD005175. doi: 10.1002/14651858.CD005175.pub3
- MacCallum C, Russo E. (2018) Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*. 49:12-19. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.004
- McLoughlin B, Pushpa-Rajah J, Gillies D, Rathbone J, Variend H, Kalakouti E, Kyprianou K. (2014) Cannabis and schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. (10): CD004837. doi: 10.1002/14651858.CD004837.pub3
- Mortimer T, Mabin T, Engelbrecht A. (2018) Cannabinoids: The lows and the highs of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Future Oncol*. 15(9):1035-1049. doi: 10.2217/fon-2018-0530.
- Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. (2018) Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Syst Rev*. 3(3):CD012182. doi: 10.1002/14651858.CD012182.pub2.
- National Academies of Sciences, Engineering and Medicine (2017) The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. doi:10.17226/24625.
- Nielsen S, Germanos R, Weier M, Pollard J, Degenhardt L, Hall W, Buckley N, Farrell M. (2018) The Use of Cannabis and Cannabinoids in Treating Symptoms of Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Reviews. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 18(2):8. doi:10.1007/s11910-018-0814-x.

- Smith L, Azariah F, Lavender V, Stoner N, Bettiol S. (2015) Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2015(11): CD009464. doi: 0.1002/14651858.CD009464.pub2.
- Stockings E, Campbell G, Hall W, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, Murnion B, Farrell M, Weier M, Degenhardt L. (2018) Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain.* 159(10):1932-1954. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001293.
- Vecera L, Gabrhelik T, Prasil P, Stourac P. (2020) The role of cannabinoids in the treatment of cancer. *Bratisl Lek Listy.* 121(1):79-95. doi: 10.4149/BLL_2020_012.
- Walitt B, Klose P, Fitzcharles M-A, Phillips T, Häuser W. (2016) Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database of Syst Rev.* 7 (7): CD011694. doi: 10.1002/14651858.CD011694.pub2.
- World Health Organization (2018) WHO Expert Committee on Drug Dependence. Critical Review. Cannabis and Cannabis Resin. <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Cannabis-and-cannabis-resin.pdf>