USO MEDICINAL DEL CANNABIS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

El uso de Cannabis medicinal ha sido recientemente aprobado por Ley en la Argentina. La noticia ha dado lugar a la euforia en el ámbito político y social, sin mencionar en los miles de pacientes que podrían beneficiarse con su uso. Sin embargo, este es recién el primer paso en un largo camino. Por un lado, y desde la Ciencia, aún hoy hay muchas preguntas sin respuesta acerca de los mecanismos de acción del Cannabis, el impacto del consumo crónico y sus efectos adversos, la importancia de estandarizar los resultados en función de dosis conocidas de la droga, entre otras. Por otro lado, desde el punto de vista Médico, la reglamentación y uso atinado de un compuesto activo analgésico milenario como el cannabis requieren un análisis cuidadoso del asunto, en el que debe primar la mesura para evitar el daño aún en pos de un supuesto beneficio, premisa esencial de cualquier servicio o profesional de la salud. Sin ir muy lejos, un primo hermano muy conocido del cannabis está sujeto a la misma problemática: los opioides. De ellos debemos recordar importantes lecciones y no caer en el peor error: reemplazar un psicofármaco por otro, sin mayores análisis.

Esta primera Nota de Actualización del Grupo de Interés especial en Investigación en Dolor (GIEID) tiene como objetivo generar tal espacio de análisis. Esta será la primera de otras Notas en el futuro, en las cuales se tratará este extenso e importante asunto. En esta oportunidad, hemos invitado a dos referentes para que aporten, desde su experiencia en Ciencia y en la Clínica, detalles sobre el impacto de los cannabinoides (y el sistema endocannabinoide) en la modulación del dolor, su potencial y limitaciones, y lo que a su juicio sería necesario para una buena y segura reglamentación y prescripción en Argentina.

En primer lugar, el Doctor Carlos Goicoechea García, Catedrático de Farmacología, Director de Ciencias Básicas de la Salud en la Universidad Rey Juan Carlos del Campus de Alcorcón, en Madrid, España, y Coordinador del Grupo Multidisciplinar de Investigación y Tratamiento del Dolor "i+DoL" URJC-Santander Universidades, se explayará sobre los mecanismos de acción del sistema endocannabinoide, los efectos adversos asociados al uso de cannabinoides, las similitudes y diferencias con el sistema opioide y la situación del uso de cannabis medicinal en España. Y en segundo lugar, el Dr. Ariel Cherro, Médico Clínico recertificado en Cuidados Paliativos por la Academia Argentina de Medicina, Coordinador General de Carehome, y perteneciente al Servicio de Medicina Paliativa de la Clínica 25 de Mayo de Mar del Plata, elaborará sobre el impacto clínico del uso del cannabis medicinal en pacientes con dolor crónico. De igual modo, se referirá a los aspectos que deberían ser tenidos en cuenta para el desarrollo de una reglamentación eficaz que proteja a pacientes y

médicos mientras hace accesible el cannabis para el tratamiento del dolor crónico.

Al final de esta Nota, se adjunta literatura recomendada como referencia sobre el tema.

Dr. Carlos Goicoechea García

Catedrático de Farmacología y Director de Ciencias Básicas de la Salud
Universidad Rey Juan Carlos del Campus de Alcorcón, Madrid, España
Coordinador del grupo Multidisciplinar de Investigación y Tratamiento del Dolor "I+Dol"
URHC-Santander Universidades

Preguntas con enfoque científico

1. ¿Qué es y cuál es el rol del sistema endocannabinoide?

El sistema endocannabinoide forma parte de los sistemas endógenos de modulación del Sistema Nervioso, al igual que, por ejemplo, el sistema opioide endógeno. El sistema endocannabinoide juega un papel regulador en una multitud de procesos fisiológicos, siendo su efecto, considerado de forma global, fundamentalmente depresor.

Como todos los sistemas endógenos, el sistema endocannabinoide está formado por ligandos, receptores específicos, y maquinaria enzimática (tanto de síntesis como de degradación). Los endocannabinoides tienen naturaleza lipídica, y, a diferencia de otros neurotransmisores, no se sintetizan y almacenen en vesículas, sino que se sintetizan a demanda cuando se activa la neurona. Los principales endocannabinoides son la anandamida, el 2–Araquidonoilglicerol (2-AG), el 2-Araquidonilgliceril eter (noladin éter), el N-Araquidonoil-dopamina y la virodamina.

Entre los enzimas implicadas en la degradación de endocannabinoides, figuran la hidrolasa de ácidos grasos (FAAH; del inglés fatty acid amide hydrolase) y la lipasa monoacilglicerol (MAPL, del inglés monoacylglycerol lipase). Estas dos enzimas son fundamentales para "terminar" la señal endocannabinoide, metabolizando a los endocannabinoides.

Existen 2 tipos de receptores cannabinoides, denominados CB1 y CB2. Existe un tercer receptor, denominado GPR55, que se postula como un posible miembro más del grupo ya que, aunque estructuralmente no se parece a los otros dos receptores, sí comparte afinidad por varios ligandos que también se unen a los receptores CB1 y CB2.

La distribución de los receptores CB1 y CB2 es muy amplia. Originalmente, se estableció una diferencia clara en cuanto a la distribución de cada tipo de receptor, ubicándose al CB1 en el sistema nervioso y al CB2 en el sistema inmune. Sin embargo, hoy se sabe que los receptores CB1 se hallan expresados en las membranas de las células gliales e incluso fuera del sistema nervioso (corazón, útero, testículos, hígado, intestino delgado y tejido adiposo). Por su parte, el receptor CB2 se expresa en músculo, hígado, intestino, testículos, sistema hematopoyético y también en el Sistema Nervioso Central. Es importante destacar que los receptores cannabinoides muestran plasticidad. Así, el receptor CB2 se sobreexpresa en situaciones de inflamación, tanto en neuronas como células gliales (microglía y astrocitos).

La unión de un ligando cannabinoide a su receptor conlleva la activación de una proteína G citoplasmática que mayoritariamente es inhibitoria y por ello denominada Gi. Esta unión conlleva la inhibición de la actividad de la adenilato ciclasa, una enzima excitatoria implicada en diversos procesos metabólicos. Mecanismos adicionales incluyen la inactivación de canales iónicos y otros sistemas enzimáticos.

En términos generales, la activación del receptor cannabinoide en una neurona va a suponer una hiperpolarización, es decir una dificultad para que esta neurona "dispare" y transmita la señal nerviosa. En otras palabras, la activación del receptor canabinoide conllevará a una menor activación eléctrica neuronal y a la inhibición en la liberación de neurotransmisores. La mayoría de las acciones derivadas de la activación de este receptor son inhibitorias, aunque esto no significa que esta activación no pueda resultar en efectos estimulantes (como sucede durante la inhibición de mecanismos inhibitorios).

2. ¿Cuáles son los mecanismos de acción de los cannabinoides y para qué tipo de dolor crónico resultaría más efectivo su empleo?

Los cannabinoides juegan un papel modulador de la información nociceptiva, tanto a nivel periférico como central. Los nociceptores disponen en su citoplasma de los precursores de síntesis necesario y, en respuesta a la activación del nociceptor, éste va a liberar endocannabinoides, con el fin de regular, en el

propio nociceptor, la cantidad de información que transmite hacia la médula espinal.

Así, en la periferia, cuando el nociceptor se activa en respuesta a un estímulo nocivo, se inicia la síntesis de anandamida y 2-AG, los cuales son liberados en el espacio extracelular. Allí, estas dos moléculas pueden unirse a células del sistema inmune y a keratinocitos. La unión a linfocitos y macrófagos conduce a la inhibición de la liberación de sustancias proinflamatorias y pronociceptivas. Por su parte, la unión de endocannabinoides a los keratinocitos aumenta la liberación de beta-endorfinas, que se unirán a la membrana del nociceptor, contribuyendo con la disminución de la transmisión de la señal nociceptiva.

A nivel medular, se hallan receptores cannabinoides tanto a nivel pre- como postsináptico, y su activación resulta en la disminución de la actividad neuronal, dificultando la liberación de neurotransmisores y la despolarización de las neuronas. Esto conduce a la reducción de la transmisión del mensaje nociceptivo.

Por su parte, la presencia de receptores en las células gliales (microglia y astrocitos) también modula la sensibilización central, inhibiendo la secreción de sustancias proinflamatorias y pronociceptivas gliales, e impidiendo la "neuroinflamación medular".

A nivel supraespinal, las acciones son menos conocidas; la abundante expresión de receptores cannabinoides en todos los niveles del sistema nervioso central explica que las acciones que se produzcan a ese nivel sean muy generales. En general, esta activación conlleva a efectos depresores, con cierto grado de sedación, que puede contribuir a su efecto analgésico. Sin embargo, es necesario destacar que en algunas circunstancias la activación de estos receptores produce sensaciones de euforia y actividad (por inhibición de circuitos inhibidores).

En estudios preclínicos, los ligandos cannabinoides han demostrado actividad en todo tipo de modelos animales de dolor, aunque siendo menos eficaces en dolor puramente inflamatorio. Además, su presencia en las células gliales hace que sean útiles evitando la sensibilización central y la cronificación del dolor.

En clínica humana, los estudios se han centrado fundamentalmente en dolores de tipo neuropático, probablemente

por ser uno de los más difíciles de tratar y hacia el que se dirigen la mayoría de nuevos abordajes farmacológicos. Existe una variedad de cannabinoides, los cuales pueden ser considerados buenos fármacos analgésicos en su conjunto, pero con mucha variabilidad individual. La eficacia clínica es difícil de valorar en su conjunto, ya que existen muchos tipos de ligandos, muchos tipos de dolores y muchos tipos de pacientes. No se pueden comparar, por ejemplo, los efectos producidos por el Cánnabis (con sus más de 400 alcaloides, de los cuales 70 son cannabinoides), con los obtenidos por mezclas de tetrahidrocanabinol (THC) y cannabidiol (Sativex, Marinol,…), o el efecto de agonistas puros. Además, los efectos secundarios reducen la eficacia terapéutica de su uso como fármacos analgésicos, y tampoco pueden descartarse prejuicios sociales (a los que los médicos pueden no ser ajenos) sobre su uso como fármacos.

En el caso del dolor neuropático, los cannabinoides presentan cierto efecto analgésico a corto plazo y buena tolerabilidad comparado con placebo; asimismo, el Sativex reduce el dolor central en la esclerosis múltiple. Igualmente existen evidencias que demuestran el efecto analgésico de los cannabinoides en el dolor oncológico, además de ser útiles en otras sintomatologías asociadas al cáncer y su tratamiento. Sin embargo, la evidencia del efecto analgésico de los cannabinoides en patologías dolorosas crónicas como la artritis reumatoide y fibromialgia es limitada.

Finalmente, debe concluirse que las diferencias tanto en las formas de consumo (desde inhalados o fumados, hasta en sprays, aceites), como en los tipos de cannabinoides (fitocannabinoides, cannabinoides sintéticos, cannabinoides purificados, cannabinoides endógenos, inhibidores de la degradación de endocannabinoides,…) dificulta dar una respuesta general.

3. ¿Cuáles son los efectos adversos del uso de cannabis para el control del dolor, y cuál es su base mecanística?

Los efectos adversos que más preocupan desde un punto de vista clínico tienen que ver con sus efectos a nivel encefálico. Por eso se buscan fundamentalmente agonistas del receptor CB2, que por su distribución (amplia en la médula espinal y células gliales y menos abundante a nivel encefálico) permitirían un efecto analgésico con menos efectos secundarios.

Muchos de los efectos adversos asociados al uso clínico de los cannabinoides se extrapolan del uso recreacional del cannabis pero esta relación no tiene por qué ser directa, puesto que las formas y pautas de consumo, como se ha comentado, distan mucho de ser idénticas.

Los efectos asociados al consumo de cannabis varían mucho entre los usuarios y lo mismo ocurre con el uso clínico, tanto del cánnabis como de los cannabinoides, al menos los relacionados con el Sistema Nervioso Central.

En cuanto a los efectos agudos, las respuestas psicológicas más habituales suelen ser la euforia y la relajación. Sin embargo, en ocasiones el efecto puede ser ansiedad, disforia y psicosis/alucinaciones. Otras reacciones agudas potenciales pueden incluir cambios en la percepción de los colores y sonidos, cambios cognitivos tales como deterioro del juicio, reducción de la memoria, desatención y deterioro de la coordinación. Además, mareos posturales, náuseas, hipotensión y cefalea.

Otros efectos agudos incluyen taquicardia, aumento del gasto cardíaco y elevación de la presión sanguínea (lo que puede ser grave en individuos con enfermedad cardiovascular subyacente conocida), estimulación del apetito, sequedad de boca o visión borrosa.

En ensayos clínicos, en general, los efectos adversos, en uso agudo, no difirieron significativamente entre grupos, generalmente placebo y cannabinoide(s).

Por su parte, los efectos adversos más comunes relacionados con el uso crónico incluyen, además de la mayoría de los efectos que se manifiestan en situación aguda, sedación, mareos, sequedad de boca, náuseas y alteraciones en la concentración y pérdida de memoria. Además: descoordinación motora, ataxia, dolor de cabeza, ideas paranoides, agitación, disociación, euforia y disforia. Finalmente, se ha descripto una relación entre el consumo de cannabis y la psicosis.

Finalmente, los ensayos clínicos que valoran el uso crónico de cannabinoides, muestran que la incidencia de efectos adversos varía de forma muy importante, y, de nuevo, se asocian a la forma de consumo y al tipo de fármaco estudiado.

4. Cannabis y opioides. ¿Son comparables? ¿Interactúan? ¿Existen ventajas del uno sobre el otro?

Desde un punto de vista mecanístico, los opioides y los cannabinoides son, efectivamente, comparables. En ambos casos se trata de sistemas endógenos depresores, con presencia de receptores a lo largo de todo el sistema nociceptivo, y con eficacia analgésica demostrable.

El desarrollo de ambos grupos farmacológicos no ha sido, sin embargo paralelo. En los años 70 del siglo pasado se llevó a cabo un esfuerzo muy importante a nivel global (esto es implicando tanto a instituciones académicas como políticas e industriales) para buscar nuevos ligandos opioides, con menor capacidad adictógena (con escaso éxito, la verdad), mientras que para el sistema cannabinoide, los esfuerzos no son tan globales ni tan coordinados, posiblemente por una mala imagen del cánnabis como sustancia de abuso, pero seguramente también, en este momento concreto, por evitar caer en los problemas de abuso que presentan en la actualidad los opioides.

Las ventajas de uno sobre el otro derivan sobre todo de un mayor conocimiento del sistema opioide sobre el sistema cannabinoide. Clínicamente los opioides son utilizados desde hace más tiempo, lo cual derivó en un mejor control de los efectos secundarios. Además, como se ha comentado, mientras que no se confunde el uso del opio con el uso de los opioides, tal distinción es siempre menos clara en el caso del Cánnabis y los agonistas cannabinoides.

Existen numerosos trabajos que demuestran interacción entre ambos sistemas endógenos, que pueden actuar de forma sinérgica para potenciar mecanismos inhibidores. Desde el punto de vista farmacológico, la utilidad de emplear dos sistemas que actúan de la misma manera debe ser la de poder reducir la dosis de uno de ellos, con el fin de disminuir los efectos secundarios. Sin embargo, si bien el uso conjunto de opioides y cannabinoides en la clínica resulta en un aumento de la eficacia analgésica, se acompaña también de un aumento de efectos secundarios.

Finalmente, algunas ventajas que podría tener el uso clínico de agonistas cannabinoides frente a los opioides son un bajo riesgo de depresión respiratoria, una menor posibilidad de dependencia física (valorada como riesgo de síndrome de

abstinencia) y menor presencia de náuseas y vómitos (de hecho una de sus indicaciones es como antiemético). Sin embargo, no se debe olvidar la sedación ni el riesgo de psicosis cannábica (asociada, es verdad al uso recreacional del cánnabis, pero que no se puede descartar en el uso clínico de agonistas cannabinoides).

5. ¿Cuál es la situación actual del uso de cannabis medicinal en España?

En la actualidad, el uso de Cannabis medicinal no está autorizado en España. Sin embargo esta situación podría cambiar en breve, puesto que son varias las iniciativas encaminadas a regular su uso, fundamentalmente como terapia analgésica, y debido a la presión de grupos de pacientes, apoyados en casos concretos por políticos que lo han usado por ser pacientes oncológicos o para dolores de difícil abordaje.

La actual situación jurídica no implica que no se emplee el Cánnabis sin respaldo legal para tratar los efectos secundarios asociados a la quimioterapia, para beneficiarse de sus efectos sedantes, o por sus efectos analgésicos. Este uso en algunos casos cuenta con el apoyo de asociaciones de consumidores y/o pacientes, pero la falta de regulación hace que, en caso de que el paciente se halle en posesión de una cantidad elevada de Cánnabis, pueda ser acusado de tráfico de sustancias.

Dr. Ariel Cherro

Médico Clínico recertificado en Cuidados Paliativos , Academia Argentina de Medicina.
Coordinador General de Carehome
Servicio de Medicina Paliativa de la Clínica 25 de Mayo, Mar del Plata

Preguntas con enfoque clínico y regulatorio

1. El uso legal de cannabis medicinal en Argentina, ¿puede aportar beneficios en el tratamiento del dolor crónico?

Basados en la experiencia de otros países como Canadá y Estados Unidos, los cannabinoides son de utilidad para el tratamiento del dolor crónico. Sin dudas. De hecho, algunos relatos que oímos de los pacientes suelen ser mucho más alentadores que la evidencia científica disponible al respecto. La explicación fisiológica parte del estrecho vínculo entre el sistema endocannabinoide y el sistema opioide endógeno, además de la amplia presencia de receptores CB1 en las principales áreas de modulación y percepción del dolor. Los dolores que mejor parecen responder son aquellos con componente neuropático crónico y con comorbilidad afectiva asociada (ansiedad, estrés, depresión, etc.). Así, el Cannabis puede ser muy buen adyuvante en pacientes con dolor asociado a insomnio, depresión, náuseas o anorexia, como es el dolor por cáncer y otros. Más allá del efecto analgésico, que puede ser moderado, ayudaría a manejar otros síntomas concomitantes.

Sin embargo, es necesario aclarar que no se considera el Cannabis medicinal como un pilar del tratamiento de dolores severos. Por ejemplo, del dolor por cáncer. Ese papel lo siguen cumpliendo los opioides, sin lugar a dudas.

La investigación clínica y un registro detallado de las experiencias que tengamos en Argentina servirán para poder hacer indicaciones más precisas.

2. ¿Cuáles son los pasos que deberán darse a nivel institucional para garantizar la provisión de cannabis seguro, y su prescripción y distribución adecuadas?

Considero necesario contar con cultivos regulados, orientados a las necesidades terapéuticas y de investigación, desarrollando cepas de plantas útiles para cada etiología. El papel del Estado es fundamental en

este sentido, aunque sería útil involucrar también a empresas farmacéuticas del sector privado.

Los cultivos deben proveer materia vegetal estandarizada, controlada para evitar daños a la salud, y con accesibilidad permanente para aquellos que lo requieren.

Por otro lado, la forma más popular hoy en día es el aceite de Cannabis por el auge en el tratamiento de la epilepsia refractaria. Pero para tratamiento del dolor crónico, hay que considerar también la administración por vaporización. Esta vía de administración es, de hecho, de gran utilidad para lograr un efecto rápido ante crisis dolorosas.

En relación a la prescripción, considero que los especialistas en cada área deben ganar experiencia con el Cannabis para las patologías que tratan. Pensar en un médico sólo prescriptor de Cannabis es una visión reduccionista y que puede acarrear un sub-tratamiento de las patologías que se pretende aliviar. La provisión debería realizarse a través del canal farmacéutico o las farmacias hospitalarias, con controles similares al que tienen hoy en día psicotrópicos y estupefacientes.

Finalmente, sería importante dejar registro del motivo de la prescripción, ya que hay diagnósticos para los cuales no contamos con ninguna evidencia. Por ejemplo, las personas consultan sobre la posibilidad de usar Cannabis medicinal (por ejemplo, Parkinson de reciente diagnóstico, esclerosis lateral amiotrófica, etc.). Por ello, debemos ser cautos y buscar además alguna forma de controlar el resultado de los tratamientos.

3. ¿Desde cuándo un médico podrá recetar cannabioides en nuestro país? ¿Qué recetarios habilitarán dicha indicación?

Aún no está reglamentada la ley y no se cuenta con provisión de Cannabis estatal ni privada. Por lo tanto se deben aguardar estos pasos.

Luego, dado que hablamos de una sustancia psicoactiva, sería muy operativo utilizar el recetario de psicofármacos lista III y IV (popularmente llamado recetario rosa) o bien duplicado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

4. ¿Qué comorbilidades deben ser tenidas en cuenta al planear el uso medicinal de cannabis?

La evaluación del paciente con dolor crónico como siempre debe ser multidimensional y bien detallada. Las comorbilidades de más riesgo son la enfermedad cardiaca (arritmias previas, insuficiencia cardiaca no controlada, tendencia a la hipotensión, trastornos hidroelectrolíticos, uso concomitante de diuréticos) por el riesgo de arritmias e hipotensión y caídas, y los trastornos psicopatológicos previos. Los antecedentes de trastorno psiquiátrico, deterioro cognitivo, síndrome confusional agudo por otros fármacos como opioides, pacientes polimedicados, deberían hacer rever la indicación del Cannabis como medicina para el dolor.

Por su parte, los pacientes con falla de órganos o muy debilitados están más predispuestos a los efectos adversos psicoactivos. Cuando se está intentando mejorar la calidad de vida de una persona, en especial en una fase terminal, un síndrome confusional suele ser un escenario muy negativo.

Por último, el paciente con antecedentes de abuso de sustancias, alcoholismo o tabaquismo severo requiere una evaluación aparte por el riesgo de que se utilice la sustancia con un fin no médico. Esto no es nuevo ya que ocurre lo mismo con múltiples fármacos, como los psicofármacos o los opioides. Allí la evaluación del riesgo debe ser minuciosa.

5. ¿Qué estrategias, políticas y sociales, deberían ser puestas en práctica para evitar la estigmatización de los pacientes que recurran al uso medicinal de cannabis, sin descuidar el control de su cultivo o uso fuera del marco de la ley?

Es fundamental que los profesionales de la salud se capaciten y comprendan el manejo del Cannabis como herramienta terapéutica. Por otro lado, las prescripciones deben ser claras y basadas en la evidencia. O bien, en la necesidad adecuadamente fundamentada por refractariedad a otros tratamientos. De este modo tanto los profesionales de la salud como la sociedad en general sabrán que el paciente que recibe Cannabis con objetivos terapéuticos está bajo un tratamiento pensado y racional.

Actualmente en la población general existe un uso indiscriminado que escapa al ámbito profesional. La gente recurre al Cannabis a través de cultivadores o personas conocidas, para aliviar distintos problemas

con la creencia de que la marihuana es una panacea. Este escenario es particularmente frecuente en el caso de los cuidados paliativos. Cabe mencionar que en Argentina el acceso a los cuidados paliativos es muy bajo (menos del 10% de aquellos que lo necesitan).

Esto hace que muchos pacientes decidan utilizar Cannabis para aliviar el sufrimiento, y actualmente lo hacen por vías informales. Cuando estos mismos pacientes acceden a un equipo de cuidados paliativos, se puede abordar la problemática de forma integral. Por eso es muy útil llevar un registro por patología, criterio de prescripción y los resultados obtenidos en cada caso.

Con el tiempo, creo que se logará poner el Cannabis en su rol justo como elemento terapéutico.

Literatura recomendada

1. Kim PS, Fishman MA. Cannabis for Pain and Headaches: Primer. Curr. Pain Headache Rep. 2017 Apr;21(4):19. doi: 10.1007/s11916-017-0619-7.

2. Corroon JM Jr, Mischley LK, Sexton M. Cannabis as a substitute for prescription drugs – a cross-sectional study. J Pain Res. 2017 May 2;10:989-998.

3. Fanelli G, De Carolis G, Leonardi C, Longobardi A, Sarli E, Allegri M, Schatman ME. Cannabis and intractable chronic pain: an explorative retrospective analysis of Italian cohort of 614 patients. Journal of Pain Research 2017:10 1217–1224

4. Martín Fontelles MI, Goicoechea García C. Role of cannabinoids in the management of neuropathic pain. CNS Drugs. 2008;22(8):645-53.

5. Ware MA. Cannabis and cancer: toward a new understanding. Curr Oncol. 2016 Mar;23(2):S5-6.

6. Aggarwal SK. Use of cannabinoids in cancer care: palliative care. Curr Oncol. 2016 Mar;23(2):S33-6.

7. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Anticancer mechanisms of cannabinoids. Curr Oncol. 2016 Mar;23(2):S23-32.

8. Abrams DI. Integrating cannabis into clinical cancer care. Curr Oncol. 2016 Mar;23(2):S8-S14.

9. Solimini R, Rotolo MC, Pichini S, Pacifici R. Neurological Disorders in Medical Use Of Cannabis: an Update. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2017 Apr 13.