



Eficacia y seguridad de derivados del cannabis en el tratamiento del dolor de origen oncológico: revisión y meta-análisis

Ciclo de Metodología Científica II 2019

Docente:

Prof. Adj. Javier Pintos

Departamento:

Departamento de Salud Preventiva y Social.

Grupo:

20.

Integrantes:

Fontoura, Joaquín.
Giménez, Sebastián.
Nieves, Erica.
Varela, Jimena.
Vecino, Lorena.
Zorrilla, Valentina.

ÍNDICE

RESUMEN	3
SUMMARY	4
INTRODUCCIÓN	5
JUSTIFICACIÓN	8
OBJETIVOS	8
METODOLOGÍA	8
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
APÉNDICE	26

RESUMEN

Los pacientes con cáncer experimentan múltiples síntomas a lo largo de su enfermedad, incluyendo dolor, y existen reportes anecdóticos de que algunos se benefician del uso de cannabis. En Uruguay se encuentra poca información válida basada en evidencia científica sobre el efecto medicinal de los derivados del cannabis, y no existen directivas terapéuticas claras a favor o en contra de su uso.

Objetivo: Revisar la evidencia científica proveniente de Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados (ECAs) para evaluar los efectos de los derivados del cannabis tetra-hidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), en el tratamiento del dolor asociado con el cáncer.

Metodología: Revisión de la bibliografía disponible en la base de datos de PubMed publicada en los últimos 15 años. Consideramos todos los ECAs que compararon el efecto de derivados de cannabis (naturales, sintéticos o combinados) versus placebo o tratamiento estándar, en pacientes con dolor crónico relacionado a cualquier tipo de cáncer, independientemente de su estado evolutivo. Se realizó un meta-análisis utilizando el programa RevMan.

Resultados: Un total de seis artículos cumplieron con los criterios de la pregunta PICO planteada previo a la búsqueda. La calidad de evidencia de los estudios fue en general pobre. Solo dos de ellos presentaron resultados estadísticamente significativos en favor de los derivados de cannabis, a pesar de que todos reportaron una leve mejoría del dolor. El meta-análisis mostró un efecto estadísticamente significativo de los derivados del cannabis, pero clínicamente leve: un descenso de 0,44 puntos (IC95%:0,25-0,63) en una escala de intensidad del dolor de 0 a 10.

Discusión y conclusiones: Muchas investigaciones muestran un efecto analgésico de los derivados del cannabis para el tratamiento del dolor de origen oncológico, pero este efecto es leve. Es necesario identificar los componentes analgésicos del cannabis, en caso que existieran, para desarrollar productos más eficaces para el tratamiento del dolor.

SUMMARY

Cancer patients experience multiple symptoms throughout their illness, including pain, and there are anecdotal reports that the use of cannabis could provide some relief. In Uruguay, there is little information based on scientific evidence on the medical effects of derivatives of cannabis, and there are no clear therapeutic guidelines for or against their use.

Objective: To review the scientific evidence from Randomized Controlled Clinical Trials (RCTs) to evaluate the effects of cannabis derivatives tetra-hydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), in the treatment of cancer-associated pain.

Methodology: Review of the literature available in the PubMed database published in the last 15 years. We considered all RCTs that compared the effect of cannabis derivatives (natural, synthetic or combined) versus placebo or standard treatment, in patients with chronic pain related to any type of cancer, regardless of their evolutionary status. A meta-analysis was performed using the RevMan program.

Results: A total of six articles met the criteria of the PICO question posed prior to the search. The quality of evidence of the studies was generally poor. Only two of them presented statistically significant results in favor of cannabis derivatives, although all reported a slight improvement in pain. The meta-analysis showed a statistically significant effect of cannabis derivatives, but clinically mild: a decrease of 0.44 points (95% CI: 0.25-0.63) on a scale of pain intensity of 0 to 10.

Discussion and conclusions: Most investigations show an analgesic effect of cannabis derivatives for the treatment of pain of oncological origin, but this effect is mild. It is necessary to identify the analgesic components of cannabis, if any, to develop more effective products for the treatment of pain.

INTRODUCCIÓN

En Uruguay, la segunda causa de muerte es el cáncer, el cual es responsable de casi un cuarto (24.6%) del total de defunciones anuales, con una elevada morbilidad y mortalidad, dependiendo de la heterogeneidad de la enfermedad. Por año se registran más de 16000 casos nuevos y mueren unos 8000 uruguayos por esta causa, esto refleja la relevancia epidemiológica del cáncer en Uruguay¹.

La edad del paciente es el factor que influye de forma más significativa con el riesgo de padecer cáncer y con la mortalidad del mismo. Esta relación ha sido una de las bases sobre la cual se ha desarrollado la teoría multietápica del cáncer, la cual plantea que la transformación maligna sigue una secuencia de eventos independientes, modificaciones en la información genética, especialmente aquellas vinculadas al control de la duplicación celular².

Los pacientes con enfermedad oncológica suelen manifestar una gama de síntomas variados, entre ellos el dolor. Este es un síntoma frecuente, el 30% de los pacientes lo presentan al momento del diagnóstico y el 80% en estadios avanzados de la enfermedad. El 60-80% de los pacientes presentan dolor moderado a intenso³.

El concepto de dolor es complejo, ya que abarca una visión multidimensional agregando además la subjetividad del paciente. Según la IASP (International Association for the Study of Pain), el dolor es “una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño”⁴. En el paciente oncológico el dolor puede tener diferentes causas; las principales son originadas por el mismo cáncer a causa de la invasión tumoral de estructuras adyacentes, puede ser debido a los efectos adversos de procedimientos diagnósticos o tratamientos terapéuticos, y por último causas extra oncológicas⁵ como la comorbilidad asociada al paciente⁵.

El dolor de origen oncológico específicamente se define como el que se origina como consecuencia de la enfermedad, no como un efecto secundario de la planificación terapéutica o comorbilidad⁵. La quimioterapia que se utiliza como tratamiento de diferentes tipos de cáncer de forma muy eficaz, a su vez puede producir diversos efectos adversos entre los que se encuentran el dolor neuropático severo. La neuropatía inducida por este tratamiento no responde de forma adecuada a los tratamientos convencionales para aliviar el dolor de los pacientes que lo padecen, es decir que es refractario al tratamiento, y esto ha llevado a la búsqueda de nuevos fármacos alternativos⁶.

El tratamiento para el dolor de origen oncológico es dirigido por la escala analgésica de la OMS, la cual plantea un abordaje paulatino combinando medidas físicas, psicosociales, tratamiento farmacológico y en ocasiones tratamientos invasivos o paliativos⁷. Si bien suele controlarse en un

90% de los casos utilizando analgésicos opioides pautados como tratamiento de primera línea para el dolor oncológico moderado o severo, se debe tener en cuenta que puede aumentar la intensidad del dolor junto a la progresión de la enfermedad y que hay pacientes que no responden a los tratamientos pautados, agregando efectos adversos, deteriorando su calidad de vida, lo que lleva a la búsqueda de tratamientos alternativos junto a estrategias que reduzcan el dolor que puedan sustituir a los opioides³.

Al menos 400 compuestos químicos diferentes componen la planta Cannabis sativa, en los que 60 pertenecen al grupo cannabinoide⁸. Se utiliza como droga recreacional en diferentes países, volviéndose muy popular en los últimos años⁹. Sin embargo, la utilización clínica de esta planta y sus componentes activos está hoy en día bastante restringida.

El término “Cannabis medicinal” se refiere al uso del cannabis y/o sus derivados: los cannabinoides, los cuales se utilizan para el tratamiento de diferentes patologías y la sintomatología asociada.

El sistema endocannabinoide como modulador de las vías del dolor ha sido ampliamente estudiado en estos últimos años. Este participa en el funcionamiento de diferentes vías metabólicas, convirtiéndose en un sistema de señalización endógeno complejo, constituido por receptores de cannabinoides, sus ligandos endógenos: los endocannabinoides, los cuales regulan las vías de señalización intracelular, y tanto su síntesis como su inactivación está determinada por proteínas específicas⁸.

Este sistema tiene una participación sustancial en la regulación de diferentes procesos fisiológicos, teniendo cualidades analgésicas ya que actúan inhibiendo el mensaje de nocicepción por lo que el tratamiento con derivados de naturaleza cannabinoide frente algunas alteraciones de estos procesos fisiológicos, podrían presentar resultados favorables para el tratamiento de estas disfunciones^{8,10}.

Dentro de las características a destacar de los endocannabinoides, debemos resaltar que estos son compuestos endógenos que derivan de los ácidos grasos poliinsaturados, uniéndose y activando a los receptores de membrana CB1 y/o al CB2 generando sus efectos. Estos receptores se encuentran acoplados a proteínas G, en donde el CB1 se expresa en el sistema nervioso central en altas concentraciones, mientras que el CB2 se presenta en el sistema inmune⁸.

Los principales principios activos llamados cannabinoides son el tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y cannabiol (CBN)⁶. El responsable principal de los efectos psicoactivos de la planta de Cannabis es el compuesto lipofílico Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC)⁸.

Los cannabinoides tienen diferentes vías de administración, entre ellas, vía oral, sublingual o tópica, puede ser fumada, o mediante inhalación u oralmente en forma de soluciones oleosas, etc.

El fármaco nabiximols que se produce a partir de una mezcla de derivados del cannabis (Δ -9 tetrahidrocannabinol con cannabidiol, cannabinoides y terpenoides menores), se administra vía inhalatoria a través de un aerosol oromucosal⁶.

En algunos países actualmente, aquellos pacientes de sida u oncológicos tratados con quimioterapia de manera crónica se les está permitida la prescripción de THC y/o del cannabinoide sintético nabilona para la estimulación del apetito e inhibir náuseas y vómitos¹¹.

El hallazgo de agonistas cannabinoides que pueden suprimir el dolor neuropático inducido por quimioterapia, hace que se pueda considerar la relación del riesgo-beneficio del uso de los mismos en el tratamiento del dolor de origen oncológico, sobre todo en el caso de pacientes que no responden al tratamiento con opioides o tienen polifarmacia⁶.

Un gran desafío para la investigación científica será la obtención de fármacos que tengan una relación beneficio-riesgo más favorable, mediante la generación de nuevas formas de acción específicas y seguras para este sistema⁸.

Desde el año 2013, la Ley 19.172 establece que el Estado regulará las actividades inherentes a la producción, almacenamiento, comercialización y distribución de cannabis y sus derivados. En el año 2015 se autoriza la investigación científica y la elaboración de Especialidades Vegetales o Farmacéuticas para uso medicinal. En 2017, el Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA) y el MSP efectivizan su disponibilidad en farmacias habilitadas. Esta ley se propone con el objetivo de reducir los riesgos y posteriores daños que se asocian al uso problemático del cannabis.

Hasta el día de hoy, el único derivado del cannabis con fines terapéuticos registrado en el Ministerio de Salud Pública es el Epifractán®, una solución de aceite de cannabis que contiene CBD al 2% o al 5%⁹. Su única indicación aprobada es para el tratamiento de la epilepsia refractaria; sin embargo, es ampliamente utilizado y prescripto para usos fuera de esta indicación (uso off-label), incluyendo el tratamiento de diversos dolores crónicos con origen en diversas patologías tal como artrosis, cáncer, fibromialgia y esclerosis múltiple entre otras.

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con cáncer experimentan múltiples síntomas a lo largo de su enfermedad, incluyendo dolor, y existen reportes anecdóticos de que algunos se benefician del uso de cannabis. No sabemos cuán importante puede ser la cantidad de usuarios de cannabis con fines medicinales en el país, y también desconocemos la efectividad del tratamiento como sus posibles riesgos.

En Uruguay se encuentra poca información válida basada en evidencia científica sobre el efecto medicinal de los derivados del cannabis, y no existen directivas terapéuticas claras a favor o en contra de su uso por parte del colegio médico ni de ninguna de las sociedades profesionales médicas. Consideramos importante recabar información ya que desde su legalización en 2013 no solo existe un mayor acceso a nivel poblacional, sino que también existe un uso medicinal cada vez más extendido, ya sea por indicación de profesionales médicos como de recomendaciones de usuarios legos.

OBJETIVO GENERAL

Dado esta falta de conocimiento, el objetivo de nuestro trabajo es revisar la evidencia científica proveniente de Ensayos Clínicos Controlados para evaluar los efectos de los derivados del cannabis en el tratamiento del dolor asociado con el cáncer.

Objetivos específicos:

- Evaluar la eficacia y la seguridad del cannabis y sus derivados para el tratamiento del dolor en el paciente oncológico.
- Describir los diferentes derivados utilizados actualmente en las investigaciones científicas sobre este tema.
- Realizar un meta-análisis para resumir los principales resultados publicados hasta el día de hoy.

METODOLOGÍA

La metodología utilizada fue la de una revisión casi sistemática. No la podemos definir como revisión sistemática porque realizamos la búsqueda en una sola base de datos bibliográfica, PubMed, y porque no realizamos búsqueda en la denominada literatura gris (abstracts de congresos, tesis de maestría y doctorado, reportes públicos, etc.). Por otro lado, la búsqueda en PubMed fue exhaustiva y tuvo por objeto identificar todos los ensayos clínicos en artículos indexados en la base de datos. Se decidió,

conjuntamente con el tutor, no realizar una revisión sistemática porque llevaría un trabajo muy intenso que excedería los objetivos pedagógicos y de formación del curso. Pero por otro lado realizamos una revisión sistemática en PubMed para comprender la complejidad y la naturaleza de la metodología, así como los alcances de una revisión sistemática.

Estrategia de búsqueda y selección de estudios

En primera instancia se realizó una búsqueda de términos MeSH en la plataforma Pubmed de las siguientes palabras: Cannabis, cannabinoids, cannabidiol, medical marijuana, pain, cancer pain, chronic pain, pain management. Se utilizó como fuente de búsqueda la librería Pubmed. De ella se incluyeron todos los estudios publicados en los últimos 15 años hasta el 24 de agosto 2019. No hubo restricciones de idioma. La estrategia de búsqueda está especificada en el Apéndice 1.

Criterios de inclusión de los estudios

Consideramos todos los ECAs que compararon el efecto de derivados de cannabis (naturales, sintéticos o combinados), administrados con pautas posológicas preestablecidas, versus placebo o tratamiento estándar, en pacientes con dolor crónico relacionado a cualquier tipo de cáncer, independientemente de su estado evolutivo. Se incluyeron todos los estudios con al menos dos semanas de intervención.

Población: Sujetos humanos mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer y dolor moderado a severo, definido como 4 puntos o más en la escala visual analógica (VAS) o en la Numerical Rating Scale (NRS).

Intervención: Se definió la intervención como la administración de cualquier derivado de cannabis (dronabinol, nabiximol, nabilona) por al menos dos semanas, además del régimen basal de tratamiento.

Comparación: Placebo. Entre los estudios “open-label” extendidos luego de un periodo experimental inicial, solo los resultados de la primera etapa fueron considerados.

Resultado (Outcome): La variable resultante primaria fue la reducción de la intensidad del dolor luego de un mínimo de dos semanas de tratamiento con derivados de cannabis o placebo, medido por NRS o VAS (en cuyo caso se lo extrapoló a una escala análoga a la NRS, con valores entre 0 y 10). Las variables resultantes (outcomes) secundarias fueron la presencia o no de analgesia, definida como

la reducción de los scores de dolor en valores iguales o mayores al 30% del valor basal; calidad de vida y la presencia de efectos adversos (EAs).

Recolección de datos

Se extrajo información sobre generalidades de los estudios (diseño, número de brazos, variables resultantes primarias y secundarias, intervención), de los participantes (características de población, número de participantes, intensidad del dolor), y sobre la intervención experimental (tipo de cannabinoide o derivado, dosis y régimen de administración).

Síntesis y meta-análisis de los resultados

Para realizar el meta-análisis se utilizó el programa RevMan¹², desarrollado por la colaboración Cochrane. Para evaluar el efecto sobre intensidad del dolor, que es una escala continua, se extrajeron los datos del promedio y el desvío estándar (SD) post-intervención y post-placebo presentados por cada estudio en sus tablas y descripción de resultados, así como el N de cada grupo. Si el SD no fuera reportado, se obtuvo a partir de Intervalos de Confianza (IC) o del valor *p* que correspondiera a las diferencias entre las medias de los dos grupos utilizando herramientas de cálculo incluidas en el propio programa RevMan. Además, contactamos con los autores de un estudio incluido en la presente revisión cuando hayamos datos faltantes que no permitían hacer los cálculos. No recibimos respuesta. Para estimar el peso de cada artículo en el meta-análisis se utilizó el inverso de la varianza, y la precisión de la estimación final fue realizado suponiendo un efecto promedio aleatorio (random effect).

Para datos dicotómicos, tal como reducción del dolor igual o mayor al 30%, se calculó la diferencia de riesgo también suponiendo un efecto aleatorio. Los únicos datos necesarios para realizar el meta-análisis fueron el N total de cada grupo, así como la cantidad de pacientes que tuvieron la reacción de 30% o más en la escala de dolor.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda bibliográfica

La Figura 1 muestra un diagrama de los resultados de la búsqueda bibliográfica. En un primer paso seleccionamos todos los ECAs que incluyeran en título o en el resumen los términos MESH relacionados con cannabis medicinal, y los términos “pain” y “cáncer” (ver Apéndice 1). Un total de 145 publicaciones fueron encontradas. Utilizamos los mismos términos, pero en lugar de ECAs

seleccionamos todas las RSs para chequear si estas revisiones incluían ECAs que no habían sido identificados en nuestro paso anterior. Un total de 86 RSs fueron rescatados.

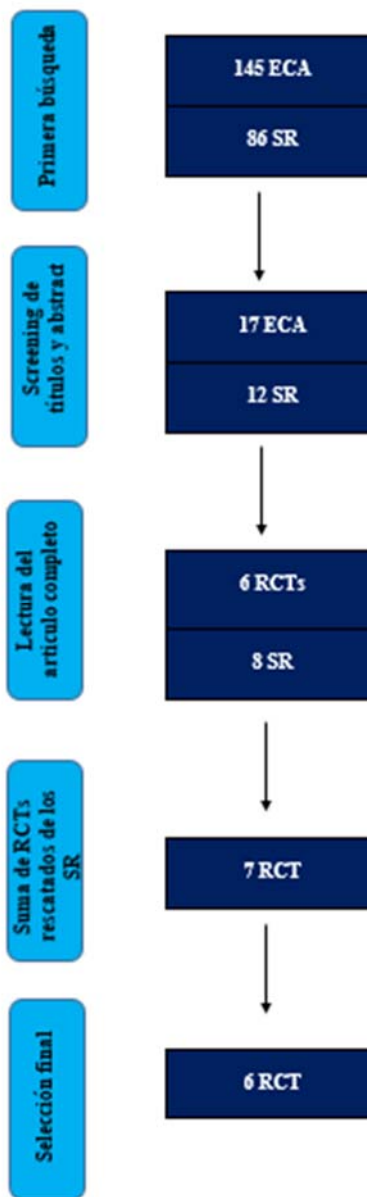


Figura 1. Diagrama de los resultados de la búsqueda bibliográfica

En una segunda etapa, tras una lectura de los resúmenes (abstracts), el número de ECAs que tenían por objeto la pregunta PICO planteada se redujo a 17, y el número de RSs se redujo a 12. Tras leer los artículos seleccionados, y chequear los RSs, el número de ECAs relevantes para nuestro objetivo se redujo a siete. Por último, uno de los ECAs fue excluido porque repetía los resultados ya presentados en una publicación previa.

Como resultado final, un total de seis ECAs fueron incluidos en esta revisión. A continuación, presentamos un resumen de estos seis artículos.

Artículos seleccionados

Johnson et al., 2010. Por orden cronológico, el primer artículo es de Johnson et al.¹³, 2010. Es un estudio multicéntrico realizado en el Reino Unido, Bélgica y Rumania. Tuvo un diseño doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de extractos de TCH+CBD y solo THC en pacientes con dolor relacionado al cáncer intratable con fármacos convencionales. El estudio financiado por la GW Pharma Ltd.

El estudio tuvo una duración de dos semanas, con tres brazos (THC+CBD; THC; Placebo) a dosis de 2,7 mg de THC y 2,5 mg de de CBD por puff de spray oral, respectivamente, con dosis máximas por día de hasta 48 disparos. Con 177 participantes al inicio del estudio, los criterios de inclusión al estudio fueron aquellos pacientes oncológicos en estadios avanzados que hayan utilizado opioides para tratar su dolor (mayor a 4 en la Numerical Rating Scale [NRS], escala que tiene una puntuación de 0-10 para la intensidad del dolor) por al menos una semana. Criterios de exclusión incluyeron cánceres de orofaringe, pacientes que hayan recibido radioterapia en el piso de la cavidad oral, enfermedades cardiovasculares o psiquiátricas graves, epilepsia, insuficiencia renal o hepática, embarazadas y mujeres en período de lactancia; también aquellos pacientes tratados con analgesia epidural, por el riesgo de sesgos. Los pacientes fueron evaluados durante un período de dos días previo a la designación de grupos, a la semana y al final del estudio (14-20 días). La variable resultante primaria (endpoint) del estudio fue la reducción del dolor según la escala NRS a las 2 semanas de iniciado el estudio. Las variables secundarias incluyeron calidad de vida, calidad de sueño, náuseas, alteraciones de la memoria, concentración y del apetito. Los efectos adversos también fueron reportados.

En cuanto a los resultados, se randomizaron 177 pacientes de la siguiente manera: 60 (THC+CBD,) 58 (THC), 59 (Placebo). La principal razón para abandonar el estudio fueron los efectos adversos reportados. Los resultados mostraron que el grupo de THC+CBD es un tratamiento adyuvante eficaz en comparación con el grupo placebo, con una reducción del NRS basal de 1,37 puntos. Por otro lado en el primer grupo un 43% de los participantes lograron una reducción igual o mayor al 30% de su dolor basal (el doble que en el grupo de THC). Los principales efectos adversos reportados fueron: somnolencia, mareos, confusión, náusea, vómitos, aumentos en el valor de la Gamma GT, e hipotensión (similares a otros ensayos clínicos analizados).

Este estudio presenta dos comparaciones, THC+CBD y solo THC versus placebo, por lo que en los meta-análisis presentamos las dos comparaciones como si fueran independientes.

Portenoy et al., 2012. En este estudio¹⁴ multicéntrico se utilizó un diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupo paralelo, de dosis graduada para evaluar la eficacia analgésica y la seguridad del nabiximol.

La población objetivo en este artículo fueron los pacientes con cáncer avanzados, que no podían controlar el dolor con opioides comunes. El derivado estudiado fue el nabiximol, compuesto por una combinación de diferentes endocannabinoides, los principales son THC y CBD, de aplicación en aerosol en la mucosa oral. La intervención fue testada en tres dosis. dosis baja: 1-4 puff/d, dosis media: 6-10 puff/d, dosis alta: 11-14 puff/d. Este fármaco activo se lo comparó con placebo.

La variable principal evaluada fue la reducción del dolor en un 30% o más en la puntuación media de dolor NRS. Este análisis de respuesta del 30% se complementó con un análisis continuo de respuesta, que evaluó las diferencias entre el placebo y el fármaco activo en la proporción de pacientes. Otras variables que se midieron fueron la puntuación media diaria de NRS para el dolor, y la puntuación media diaria de dolor NRS para el peor dolor, así como la evaluación de la calidad de vida. Las principales comparaciones de interés fueron cada uno de los 3 tratamientos activos versus placebo.

Un total de 263 pacientes completaron el estudio, incluidos 71, 67 y 59 pacientes asignados a los niveles bajo, medio y grupos de dosis altas, respectivamente, y 66 pacientes que recibieron placebo. La duración del tratamiento completo fue de 9 semanas. De la variable principal destacamos que el análisis de la tasa de respuesta del 30% o más de disminución no difirió significativamente entre el fármaco activo y el placebo ($p = 0,59$). Valorando las tasas de respuesta continua, la cual compara la proporción de respondedores en ambos grupos, demostró un efecto del tratamiento a favor de nabiximol ($p = 0,035$). Cuando se analizaron los grupos de dosis de forma individual, el efecto fue significativo solamente en los grupos de dosis baja e intermedia ($p = 0,008$ y $0,038$, respectivamente).

Para la variable secundaria de dolor medido en la escala continua, las puntuaciones medias de dolor basal fueron comparables entre los 3 grupos de dosis y el placebo. Al combinarse los 3 grupos de nabiximol, los resultados mostraron un efecto global de disminución del dolor estadísticamente significativo ($p = 0,072$).

Como conclusiones vemos que el análisis de la variable primaria, en la comparación de cada grupo de pacientes que obtuvieron una reducción del 30% en el dolor basal, no fue estadísticamente

significativa. Sin embargo, los análisis de las variables secundarias del dolor, fueron consistentes al mostrar que el nabiximol a dosis más bajas producen efectos analgésicos significativos.

Lynch et al., 2014. Este artículo⁶ tiene como objeto principal el dolor neuropático inducido por la quimioterapia. Esta neuropatía tiene como característica principal la falta de respuesta a los tratamientos convencionales, por lo que es necesario investigar tratamientos alternativos.

Esta investigación es un ensayo clínico piloto cruzado, aleatorizado, controlado con placebo, en el que participan inicialmente 18 pacientes con dolor neuropático persistente por al menos tres meses después de haber terminado el tratamiento quimioterápico.

El derivado estudiado, al igual que en el estudio previo, fue el nabiximol a través de la aplicación en aerosol de la mucosa oral. La dosis media utilizada en el brazo de tratamiento fue de ocho pulverizaciones por día (rango 3-12) y 11 pulverizaciones en el brazo de placebo, la mayoría de los participantes tituló a la dosis máxima en el brazo de placebo (13/15).

Se examinó la escala numérica NRS como variable primaria. Como variables secundarias se evaluaron la calidad de vida y efectos adversos, utilizando los instrumentos SF-36 y QST, respectivamente. Al finalizar el estudio no se encontraron diferencias significativas entre el tratamiento con nabiximol y el placebo con la escala NRS; tampoco hubo diferencias significativas para las variables secundarias comparando la intervención con el placebo.

La mayoría de los participantes manifestaron efectos secundarios relacionados con la medicación. Estos fueron leves y transitorios, no fue necesario interrumpir la medicación o retirarse del ensayo, y lograron una mejoría con el ajuste de la dosis. Los efectos secundarios más comunes fueron fatiga, mareos, boca seca y náuseas. No se presentaron eventos adversos graves.

Côté et al., 2016. Esta investigación¹⁵ es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se llevó a cabo en Canadá en el período de mayo 2005 hasta agosto 2007. Los pacientes fueron seleccionados entre la población oncológica con diagnóstico de cáncer en la región de cabeza y cuello derivados al servicio terciario de radio-oncología del hospital. Los pacientes fueron aleatorizados en bloques de 8 con relación 1:1 en dos grupos correspondientes a nabilona, un cannabinoide sintético que se administró como comprimido de 0,5 mg, o placebo. En el grupo intervención la dosis se aumentó semanalmente en 0,5 mg/d hasta llegar a un máximo de 2 mg/d. Un total de 56 pacientes, 28 por grupo, participaron del estudio.

La variable resultante primaria analizada fue calidad de vida, medida con el instrumento EORTC QLQ C30. Como variable secundaria se utilizó una escala visual analógica (VAS) de 10 cm para evaluar la intensidad del dolor y uso de medicación analgésica; también se evaluó fluctuación de peso, días sin SNG o gastrostomía, apetito, náusea y medicación antiemética utilizada.

El reporte de resultados de esta investigación es pobre, solo reportan valores *p*. No hubo diferencias significativas en cuanto a la calidad de vida entre ambos grupos. Usando la escala VAS, tampoco hubo diferencias significativas entre los dos grupos. El consumo de medicación analgésica y la ocurrencia de los efectos adversos tampoco mostró diferencias significativas entre el grupo nabilona y el grupo placebo.

Lichtman et al., 2018. Este estudio¹⁶ actual fue un ensayo de fase 3, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo. La población objetivo fue pacientes con dolor crónico con cáncer avanzado el cual no podía controlarse con opioides comunes. El derivado del cannabis examinado en este estudio fue el nabiximol (principios activos THC CBD). De nuestros seis artículos, esta es la investigación que presenta el tamaño muestral más grande.

La variable resultante primaria evaluada fue disminución del dolor, utilizando la puntuación NRS. Las variables secundarias fueron puntaje promedio del NRS, peor puntaje NRS; interrupción del sueño por el dolor, así como calidad de vida. La seguridad se evaluó midiendo la ocurrencia de Eventos Adversos emergentes del Tratamiento (AETs).

Un total de 141 pacientes completaron el estudio en el grupo nabiximol y 150 en el grupo placebo. El tratamiento tuvo una duración total de 5 semanas. El efecto analgésico del nabiximol fue superior al del placebo: la diferencia media entre los grupos fue 3,41% a favor del cannabinoide (IC 95%:0,00%-8,16%; $p=0,0854$). No hubo diferencias significativas entre los grupos para el puntaje promedio del NRS ($p=0,253$) o el puntaje NRS de peor dolor ($p=0,678$), pero sí hubo disminución de la interrupción del sueño a favor del nabiximol ($p=0,027$). El nabiximol también se asoció con mejoras leves en la calidad de vida, aunque las diferencias no fueron significativas. La ocurrencia de AETs fue más frecuente en el grupo nabiximol que en el placebo, 35% y 21%, respectivamente, aunque estos AETs no fueron serios como para que se suspendiera el tratamiento.

Turcott et al., 2018. Este es estudio¹⁷ doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, para evaluar el efecto de la nabilona frente a placebo en el apetito, el estado nutricional y la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, en estadios III y

IV. Un total de 47 pacientes asignados al azar para recibir nabilona (0.5 mg/d durante 2 semanas seguido de 1.0 mg/d durante 6 semanas) o placebo.

El reporte de los resultados fue pobre dado que solo se muestra valores p , y no presenta resultados comparando el grupo nabilona con el control, sino que solo ofrece comparaciones post y pretratamiento para los dos grupos. Asimismo, solo se reportan resultados para los pacientes que finalizaron ocho semanas de tratamiento. Tras ocho semanas, los pacientes que recibieron nabilona aumentaron la ingesta calórica y tuvieron una ingesta significativamente mayor de carbohidratos comparado con las medidas basales ($p=0,040$). La evaluación de la calidad mostró que el grupo experimental presentó mejoras significativas en la escala funcional ($p=0,030$), escala emocional ($p=0,018$), escala social ($p = 0.036$), de dolor ($p=0,06$) e insomnio ($p=0,020$). Por el otro lado, el grupo de control no registró ninguna mejora significativa en estas variables analizadas.

En la Tabla 1 se resumen las principales características de los ECAs seleccionados. El tamaño de la muestra varía mucho, desde pequeños estudios piloto con menos de 20 pacientes por brazo (Lynch 2014, Turcotte 2018), hasta un estudio con casi 200 pacientes por brazo, como el de Lichtman 2018. Los tres estudios más grandes, Johnson, Portenoy y Lichtman, son estudios internacionales y multicéntricos. Dos estudios utilizaron nabilona, un cannabinoide sintético químicamente similar al THC; tres estudios utilizaron nabiximol, que es un extracto natural de cannabis que contiene los cannabinoides THC y CBD. Por último, Johnson 2010 analizó dos tratamientos, uno solo con CBD y otro que incluyó CBD y THC.

En la Tabla 2 se resumen las principales variables resultantes (outcomes) analizados por los diferentes estudios. Cuatro estudios analizaron como variable principal el efecto del cannabis sobre el dolor, ya sea midiendo el efecto utilizando una escala continua o a través de la disminución del dolor en 30% o más, mientras que un estudio analizó principalmente el efecto sobre la calidad de vida o sobre el estado nutricional. Todos los estudios reportaron algún resultado sobre efectos adversos, si bien algunos estudios no describieron la frecuencia y solo reportaron si hubo diferencia significativamente estadística entre el brazo intervención y el brazo placebo. Igualmente, todos los estudios hacen referencia a calidad de vida, si bien la forma de reportar los resultados no siempre fue adecuada, dado que algunos estudios solo reportan si hubo o no diferencias estadísticas.

Tabla 1. Principales características los estudios incluidos en la revisión

Primer autor, año de publicación	Lugar de estudio	No. Sujetos		Intervención Derivado y dosis	Comparación	Duración tratamiento
		Intervención	Control			
Jhonson, 2010	UK, Bélgica, Rumania	60 58	59 59	TCH:CBD spray 2.7-2.5 mg THC: 2.5mg	Placebo	2 semanas
Portenoy, 2012	North America, Europe, Latin America, South Africa	91	91	Nabiximol (THC/CBD) - Spray 2.7 mg de THC y 2,5 mg de CBD.	Placebo	9 semanas
Lynch, 2014	Canada, USA	18	18	Nabiximol (THC/CBD) - Spray 8 puff/día (3-12 max)	Placebo	4 semanas
Côté, 2016	Québec, Canadá	28	28	Nabilona, cannabinoide sintético, comprimidos 0.5mg	Placebo	9-11 semanas
Lichtman, 2018	USA, UK, Rumania, Europa del este	141	150	Nabiximol (THC/CBD) - Spray Dosis de 0 a 10 puff/d	Placebo	5 semanas
Turcott, 2018	Mexico	14	19	Nabilona cápsulas 0.5 mg/d hasta sem 2 1 mg/d sem 3-8	Placebo	8 semanas

Tabla 2. Principales variables resultantes analizadas por los estudios incluidos

Primer autor, año de publicación	Variable resultante primaria	Variabales resultantes secundarias	Efectos Adversos (EAs)	Calidad de vida***
Jhonson, 2010	Severidad de dolor - Escala NRS*	Reducción de dolor \geq 30% Breakthrough medication	Total EAs Total EAs severos	EORTC QLQ-C30
Portenoy, 2012	Reduccion del dolor \geq 30%	Promedio score NRS Peor score NRS Interrupción del sueño	Total de EAs Efectos adversos emergentes del tratamiento (AET), AET severos	EORTC QLQ-C30 PAC-QoL, MADRS, PGIC, BPI-SF
Lynch, 2014	Severidad del dolor - Escala NRS	Calidad de vida	Hiperalgesia Alodinia	SF-36
Côté, 2016	Calidad de vida escala QLQ-C30	Severidad del dolor - Escala VAS** Peso, nutrición, apetito, náusea	Toxicidad Nabilone	EORTC QLQ-C30
Lichtman, 2018	Severidad de dolor - Escala NRS*	Mean worst pain NRS score Mean sleep disruption NRS score	Los eventos adversos emergentes del tratamiento (AET)	PAC-QoL, SGIC PSQ, PGI*
Turcott, 2018	Aumento de ingesta calórica	Severidad del dolor - Escala VAS** Estado nutricional, calidad de vida	EA tolerable y de corta duracion	EORTC-QLQ-C30 QLQ-LC13

*NRS score (Numerical Rating Scale)

**VAS (Visual Analog Scale)

***Sujeto Impresión global de cambio (SGIC), Cuestionario de satisfacción del paciente (PSQ), Physician Global Impression of Change (PGIC), Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), European Organization Research Treatment of Cancer (EORTC), Quality of life Questinnaire (QLQ-C30) Patient Assessment of Constipation Quality of Life (PAC-QoL), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

La Figura 2 presenta los resultados del meta-análisis para el efecto de derivados del cannabis sobre intensidad de dolor, medida en una escala continua. Para incluir el estudio de Cote el al tuvimos que realizar algunas suposiciones porque el único resultado reportado fue un valor p ; las suposiciones fueron que el brazo placebo tuvo el mismo resultado y la misma varianza que el brazo de Johnson. Realizamos esta suposición porque, para realizar un meta-análisis conservador, no queríamos excluir un estudio que mostraba resultados negativos.

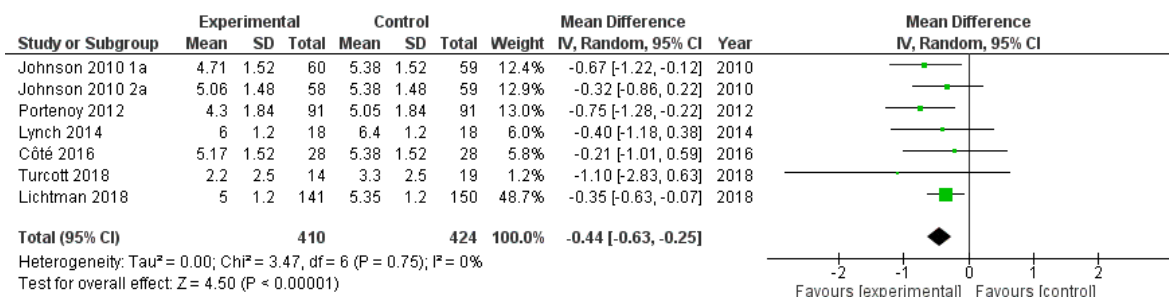


Figura 2. Efecto del cannabis sobre intensidad del dolor, escala continua

El meta-análisis arroja como resultado que, en promedio, el brazo experimental reduce la intensidad del dolor de forma leve. La diferencia entre la intervención y el placebo es de 0,44 puntos (95%IC:0,25-0,63) a favor del cannabis, en una escala que va de 0 a 10. El efecto es estadísticamente significativo, pero es leve.

Como era de esperar, los estudios con mayor cantidad de pacientes y menor varianza son los que tienen el mayor peso (weight) para la estimación del resultado final. También es de destacar que los resultados de los diferentes estudios son relativamente similares, y esto se refleja en el muy bajo índice de heterogeneidad (I²=0%).

En la Figura 3 se incluye el meta-análisis para reducción de la intensidad del dolor en al menos 30%. A pesar de que solo dos estudios reportaron esta variable resultante, nos parece importante presentar estos resultados dado que algunos autores definen que el efecto es “clínicamente significativo” cuando la disminución del dolor es de esta magnitud.

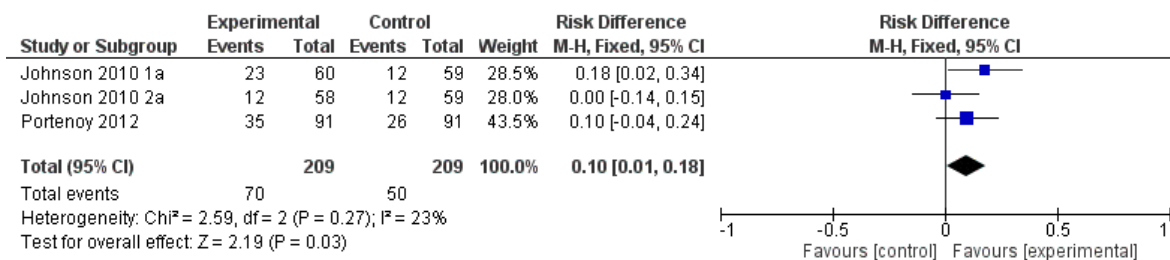


Figura 3. Efecto del cannabis para reducir intensidad del dolor en al menos 30%

Se debe resaltar que en la Figura 3 los efectos beneficiosos del cannabis se muestran a la derecha en la gráfica, en contraposición a la gráfica anterior. El meta-análisis arroja como resultado que en el grupo intervención, la mejora del dolor se presenta con una frecuencia de 10% mayor que en grupo control (95%IC:1%-18%). La estimación no es muy precisa dado que solo dos estudios son incluidos.

En lo que refiere a efectos adversos (AEs), en la Tabla 3 se presenta la ocurrencia de ellos para los cuatro estudios que los reportan. En general, la frecuencia de AEs fue superior para los grupos que recibieron derivados del cannabis que para los grupos control. En general los AEs fueron leves y raramente se asociaron con la interrupción del tratamiento.

Para calidad de vida nos fue imposible realizar un meta-análisis, dado que en general los estudios midieron diferentes dimensiones (por ej. nutrición, área social, funcional, etc), y pocos evaluaron calidad de vida forma global utilizando instrumentos comparables. Los resultados para cada estudio fueron incluidos en un capítulo anterior cuando se resumen los artículos de forma individual.

DISCUSIÓN

La evidencia que pudimos recabar es escasa en calidad y cantidad. Solo se recuperaron seis estudios aleatorizados, con un muy bajo número de participantes, lo que deriva en una aplicabilidad limitada para la clínica médica.

Apreciamos que no existen suficientes investigaciones rigurosas que brinden información de calidad científica sobre un tema que actualmente es tan controversial a nivel social, por su fácil acceso a la población en general. En la evidencia que recabamos los resultados no está presentados de forma clara y se omite incluir mucha información sobre ellos. El diseño general de los estudios, las pautas posológicas de los brazos experimentales, las variables resultantes medidas, y los métodos de análisis

de los datos obtenidos fueron muy cambiantes e inconsistentes entre los estudios, lo que dificulta la comparación entre los mismos.

Tabla 3. Distribución de Efectos Adversos según tratamiento para cuatro estudios

Estudio	Efecto Adverso	Intervención			Control
		THC:CBD	THC		Placebo
Johnson, 2010	Somnolencia	8 (13.3)	8 (13.8)		6 (10.2)
	Mareos	7 (11.7)	7 (12.1)		3 (5.1)
	Confusión	4 (6.7)	1 (1.7)		1 (1.7)
	Náuseas	6 (10.0)	4 (6.9)		4 (6.8)
	Vómitos	3 (5.0)	4 (6.9)		2 (3.4)
Portenoy, 2012		DB*	DM*	DA*	Placebo
	Náuseas	16 (17.6)	18 (20.7)	25 (27.8)	12 (13.2)
	Mareos	10 (11.0)	21 (24.1)	20 (22.2)	12 (13.2)
	Vómitos	9 (9.9)	14 (16.1)	19 (21.1)	7 (7.7)
	Somnolencia	8 (8.8)	16 (18.4)	15 (16.7)	4 (4.4)
	Desorientacion	5 (5.5)	5 (5.7)	8 (8.9)	1 (1.1)
	Anorexia	6 (6.6)	5 (5.7)	11 (12.2)	10 (11.0)
	EAs graves	35 (38.5)	18 (20.7)	28 (31.1)	23 (25.3)
Muertes	25 (27.5)	14 (16.1)	17 (18.%)	16 (17.6)	
Lichtman, 2018		Nabiximol			Placebo (%)
	Nausea	31 (15.6)			21 (10.6)
	Vomiting	16 (8.0)			13 (6.6)
	Dizziness	16 (8.0)			8 (4.0)
	Decreased appetite	14 (7.0)			12 (6.1)
	Fatigue	12 (6.0)			10 (5.1)
	Constipation	11 (5.5)			13 (6.6)
Lynch, 2014		Nabiximol			Placebo (%)
	Fatiga	7 (38.90)			0 (0.0)
	Sequedad de boca	5 (27.8)			1 (5.6)
	Mareos	6 (33.3)			0 (0.0)
	Nausea	6 (33.3)			1 (5.6)

*DB, DM, DA, dosis baja, media y alta, respectivamente

A su vez, en varios casos existieron irregularidades en la forma de presentación de los datos, por ejemplo, descripción de resultados de forma narrativa sin existir registro numérico de sus valores,

tablas sin referencias, reporte solo de valores p entre otros. Sería deseable que se siguieran guías generales de buena investigación que permitan mejorar los diseños de estudios en cuestiones elementales, como el tipo de intervención a comparar, qué pauta posológica seguir, qué variables resultantes buscar, cómo medirlas, de qué manera registrarlas; de tal forma que facilitara el análisis de la bibliografía disponible respecto a un tema en particular.

Según la evidencia encontrada, no existen indicaciones posológicas concretas para el uso de derivados de cannabis en el tratamiento del dolor oncológico. Esto conlleva un riesgo de exposición a numerosos efectos adversos, de variable intensidad.

En general, los resultados obtenidos en esta revisión, mostraron una respuesta leve a favor de la analgesia inducida por derivados del cannabis, siendo los efectos máximos a las dos semanas de iniciado el tratamiento, y a dosis bajas. En cuanto a la calidad de vida se denota un cambio considerable positivo para los pacientes que recibieron el tratamiento con el fármaco activo. No obstante los resultados relativamente poco alentadores, en todos los ensayos clínicos se observó un leve efecto. Este debe responder a algún mecanismo farmacológico aún poco estudiado, que podría ser blanco de futuras investigaciones, en vistas a descubrir o desarrollar algún ligando o fármaco que produzca un efecto analgésico aún mayor al observado con los preparados usados actualmente.

El tratamiento del dolor continúa siendo un desafío para la medicina. Aun con el avance de la tecnología, dado su compleja naturaleza que requiere un enfoque multidimensional para su manejo óptimo, urge la necesidad de buscar una nueva alternativa para el manejo del dolor, que se hace evidente cuando analizamos la calidad de vida de estos pacientes, y la mala relación costo-beneficio de su tratamiento actual.

Los derivados del cannabis se han hecho accesibles a la población general como productos terapéuticos, sean productos registrados y aprobados por la autoridad sanitaria o no. En Uruguay existe un solo producto farmacológico registrado en el MSP, el Epifractán®. La única indicación aprobada para este fármaco es la epilepsia refractaria, pero médicos generales también lo indican a pacientes para tratamiento del dolor crónico de diversos orígenes, y en pacientes que presentan esclerosis múltiple.

CONCLUSIONES y PERSPECTIVAS

Los derivados del cannabis investigados hasta el día de hoy tienen un efecto analgésico para los pacientes con cáncer, pero este efecto es muy leve. Es necesario continuar las investigaciones con el fin de identificar los mecanismos por los que el cannabis produce analgesia para poder desarrollar terapias más eficaces y que tengan un impacto clínico más significativo.

Dado que los derivados del cannabis se utilizan para muchas indicaciones en nuestro medio, consideramos que sería muy deseable que los profesionales que egresan de la Facultad de Medicina estuvieran mejor capacitados e informados respecto a este tema, dado que no existe ninguna formación formal al respecto.

Sabemos que hoy en día el uso de medicación con cannabis queda a elección del médico por lo que consideramos de real importancia establecer una dosis óptima para el uso del THC y CBD como en su combinación.

En base a lo recabado no podemos realizar ningún argumento en beneficio o tomar una postura en contra para el uso de Cannabis Medicinal y esto hay que dejarlo claro en pacientes que solicitan este tratamiento.

Finalmente se debe discernir entre los efectos del cannabis medicinal y de uso recreacional, dejando en claro que el tratamiento con los derivados del cannabis medicinal para el dolor no ofrece efectos psicotrópicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer. Registro Nacional de Cáncer, Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Mayo 2019.
http://www.comisioncancer.org.uy/uc_513_1.html
2. Bray F. The Evolving Scale and Profile of Cancer Worldwide: Much Ado About Everything. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(1):3-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26667885>
3. Miguel Ángel Benítez-Rosario. Diagnóstico y tratamiento del dolor oncológico. 2016; 38(52):29-37. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-diagnostico-tratamiento-del-dolor-oncologico-13094773>
4. F. Puebla Diaz. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. *Oncología (Barce.)* 2005; 28(3). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000300006
5. P. Khosravi Shahi; A. del Castillo Rueda; G. Pérez Manga. Manejo del dolor oncológico. *An. Med. Interna.* 2007; 24(11). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007001100010
6. 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):166–173. DOI: [10.1016/j.jpainsymman.2013.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.02.018)
7. World Health Organization (WHO) (1986) Cancer pain relief. WHO, Geneva.
8. Grandes Moreno P. Sistema endocannabinoide. En: Zarranz JJ (Ed.). *Neurofarmacología contemporánea.* Barcelona: Elsevier, 2011.
9. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV et al. Cannabinoids for Medical Use. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(24):2456-2473. doi:10.1001/jama.2015.6358
10. Contreras, Carlos M.; Gutiérrez García, Ana G.; Saavedra, Margarita; Bernal Morales, Blandina. Efectos adversos y paliativos de los cannabinoides. *Salud Mental.* 2003;26(6):62-75. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/582/58262608.pdf>
11. Torres LM, Trinidad JM, Calderón E. Potencial terapéutico de los cannabinoides. *Rev Soc Esp Dolor* 2013; 20(3):132-136. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v20n3/05_revisiones.pdf
12. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014. Disponible en: <https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman->
13. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D et al. 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): 167–179. DOI: [10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008)

14. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: A randomized, placebo-controlled, gradeddose trial. *J Pain*. 2012; 13(5): 438–449. DOI: [10.1016/j.jpain.2012.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.01.003)
15. Côté M, Trudel M, Wang C, Fortin A. Improving quality of life with nabilone during radiotherapy treatments for head and neck cancers: A randomized double-blind placebo controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016; 125(4): 317–324. DOI: [10.1016/j.jpainsymman.2013.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.02.018)
16. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R 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):179–188. DOI: [10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001)
17. Turcotte JG, del Rocío Guillen Núñez M, Flores-Estrad D, Oñate-Ocaña LF, Zatarain-Barrón ZL, Barrón A, et al. The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: A randomized, double-blind clinical trial. *Support Care Cancer*. 2018; 26(9): 3029–3038. DOI: [10.1007/s00520-018-4154-9](https://doi.org/10.1007/s00520-018-4154-9)

Apendice 1

Estrategia de Búsqueda Bibliográfica, realizada en PubMed por última vez el 23.08.2019

FILTER: clinical trial – 17 entradas:

((((((((pain[Title/Abstract]) AND cancer[Title/Abstract])) AND cannabinoids[MeSH Terms])) OR
(((pain[Title/Abstract]) AND cancer[Title/Abstract])) AND medical marijuana[MeSH Terms])) OR
(((pain[Title/Abstract]) AND cancer[Title/Abstract])) AND cannabis[MeSH Terms])) AND Clinical
Trial[ptyp])

FILTER: systematic reviews 12 entradas

((((((((pain[Title/Abstract]) AND cancer[Title/Abstract])) AND cannabinoids[MeSH Terms])) OR
(((pain[Title/Abstract]) AND cancer[Title/Abstract])) AND medical marijuana[MeSH Terms])) OR
(((pain[Title/Abstract]) AND cancer[Title/Abstract])) AND cannabis[MeSH Terms])) AND
systematic[sb])