

Octubre, 2023

Síntesis Rápida de Evidencia

¿Cuáles son los efectos del uso de cannabis medicinal en personas adultas?

El uso de cannabis no medicinal en la población de 15 a 34 años tiene una prevalencia de 15% a nivel mundial, mientras que en Chile esta cifra en el año 2020 es de un 12% (1–3). Se ha descrito que el uso de cannabis está asociado a diferentes efectos nocivos en el cuerpo humano. Sin embargo, también hay registro del uso de cannabis de forma medicinal como tratamiento de algunas patologías crónicas como epilepsia, dolor crónico y esclerosis múltiple, entre otras (4). No obstante, existen dudas sobre sus beneficios y efectos adversos en el tratamiento de estas patologías (5,6).

Esta síntesis fue solicitada por los Departamentos de Ciclo Vital y de Salud Mental, de la División de Prevención y Control de Enfermedades.

Componentes de la pregunta

Población: personas adultas

Intervención: consumo de cannabis medicinal en dosis sistematizadas y cuantificadas

Comparación: placebo

Outcome: dolor y efectos adversos en salud.

Mensajes claves

- Con certeza baja y moderada de la evidencia, se observa que el uso de cannabis medicinal, no tiene un efecto en el cambio de puntaje de dolor crónico (no oncológico) y en población oncológica.
- Con certeza baja de la evidencia, se observa que el uso de cannabis medicinal no tiene un efecto en la espasticidad subjetiva y reducción del dolor en personas con esclerosis múltiple.
- El uso de cannabis medicinal en personas con epilepsia podría no tener efecto sobre la ausencia de convulsiones, en comparación con su no uso. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado.
- Con moderada y baja certeza de la evidencia se observa que el uso de cannabis podría aumentar algunos efectos adversos como mareos, náuseas, vómitos y somnolencia, en comparación con no usar en personas con dolor crónico (no oncológico), esclerosis múltiple y población oncológica.

¿Qué es una síntesis rápida de evidencia?

Es una recopilación de la evidencia disponible para estimar el efecto de una política, modo de organización u otras intervenciones. Su ejecución es en un plazo no mayor a 20 días hábiles.

✓ Esta síntesis incluye

- Contextualización del problema.
- Evidencia respecto a la efectividad.
- Consideraciones de implementación.

✗ Esta síntesis no incluye:

- Recomendaciones explícitas de la decisión a tomar o modo de implementación.

Se utilizan N° 5 revisiones sistemáticas

Certeza de la evidencia GRADE

ALTA: La evidencia entrega una muy buena indicación del efecto verdadero. La probabilidad de que este efecto sea sustancialmente diferente al estimado es baja.

MODERADA: La evidencia entrega una buena indicación del efecto verdadero. La probabilidad de que este efecto sea sustancialmente diferente al estimado es moderada.

BAJA: La evidencia entrega alguna indicación del efecto verdadero. Sin embargo, la probabilidad de que este efecto sea sustancialmente diferente al estimado es alta.

MUY BAJA: La evidencia no entrega una indicación confiable del efecto verdadero. La probabilidad de que este efecto sea sustancialmente diferente al estimado es muy alta.

Introducción

La prevalencia de consumo de marihuana recreacional es de un 15%, a nivel mundial en la población de 15 a 34 años, siendo esta la población que presenta mayor consumo de este estupefaciente (1). En Chile, la prevalencia de consumo de marihuana recreacional es de más de un 30% en la población de 15 a 18 años (5), mientras que el consumo recreacional en la población general alcanza a un 12% (5). El consumo de marihuana se asocia con diversos efectos adversos, como insomnio, náuseas, vómitos (6). Sin embargo, también se ha descrito que el uso de cannabis medicinal podría tener efectos positivos en desenlaces de salud específicos, como reducción del dolor o reducción de la espasticidad (4), pero es necesario considerar el costo en salud, versus a los beneficios del uso de cannabis medicinal en estas patologías. Es en este contexto que la División de Control y Prevención de Enfermedades, a través del Departamento de Ciclo Vital y Salud Mental, le han solicitado al Departamento ETESA-SBE una revisión de la evidencia disponible sobre los efectos nocivos del consumo de cannabis medicinal.

METODOLOGÍA

¿Cómo se realizó la búsqueda de evidencia?

Se buscaron revisiones sistemáticas que respondieron la pregunta en las bases de datos MEDLINE y EMBASE a través de OVID y en Epistemonikos, con fecha 31 de agosto de 2023. Ver estrategia de búsqueda en [Anexo 1: Estrategia de Búsqueda](#).

¿Cómo se seleccionó la evidencia?

Dos revisores independientes seleccionaron las revisiones sistemáticas y los estudios primarios según los siguientes criterios:

Inclusión: personas adultas con patologías crónicas.

Exclusión: población infantil, uso de cannabis libre o recreacional, RS que no incluyan ECAs

¿Cómo se realizó la extracción de datos?

La extracción de cada artículo la realiza una persona, priorizando la información de las revisiones sistemáticas. En caso de ser necesario, se recurrió a los estudios primarios.

Resumen de Hallazgos

Se identificaron inicialmente 70 revisiones sistemáticas (RS). De éstas se excluyeron 48 por disenso o duplicados. Dentro de las RS incluidas, se identificó una revisión de revisiones sistemáticas del año 2023 (Umbrella Review) (4). Esta revisión de revisiones incorporó a las 5 de las RS que fueron incluidas en este informe (7–11), las que fueron publicadas entre los años 2017 y el 2021.

A los estudios primarios incluidos en las RS utilizadas, se aplicaron los mismos criterios de inclusión y exclusión aplicados a las RS (cuadro de metodología). Con estos criterios, se consideraron finalmente 49 estudios primarios (12–61), correspondiendo en su totalidad a ensayos controlados aleatorizados (ECAs). En la Tabla 1 se describen las características de todos los estudios incluidos.

Para estimar el efecto de los hallazgos de esta Síntesis Rápida de Evidencia (SRE), se utilizaron los 49 ECAs incorporados en 5 RS (7–11).

Los hallazgos aquí presentados se han separado de acuerdo a patologías crónicas en personas adultas (dolor crónico no oncológico, esclerosis múltiple, cáncer, epilepsia) en las que se ha reportado el uso de cannabis medicinal para manejo de cuadros de dolor crónico, convulsiones y espasticidad. Cada hallazgo contiene además una tabla resumen, mostrando la certeza en la evidencia de cada uno de los desenlaces encontrados, de acuerdo a GRADE (ver recuadro en portada).

Tabla 1. Descripción de los estudios incluidos en esta Síntesis Rápida de Evidencia (SRE)

Objetivos de la SRE: Evaluar la efectividad del uso de cannabis medicinal y los posibles efectos adversos que se presentan con su uso en personas adultas con patologías crónicas y dolor crónico	
Fecha de búsqueda de las revisiones sistemáticas incluidas en esta SRE: las RS relevantes tuvieron sus búsquedas de evidencia entre los años 2017 y 2021	
Componentes	Descripción
Diseños de estudio	Todos los estudios primarios fueron estudios clínicos aleatorizados (12–61).
Población	Se incluye información en personas con dolor crónico (no oncológico) (11,12–41), esclerosis múltiple (12,13,15,21,27,38,48–50,55), cáncer (51–54) y epilepsia (60,61) .
Intervención	La intervención para todos los desenlaces fue el uso de cannabis medicinal como tratamiento (12–61).
Comparación	No uso de cannabis medicinal (12–61).
Desenlaces	Dolor oncológico y no oncológico, espasticidad, convulsiones. Eventos adversos generales serios y eventos adversos no serios, pero presentes de forma crónica, presencia de vómitos, presencia de náuseas, somnolencia.
Ámbitos (setting)	Personas adultas, en tratamiento para enfermedades crónicas (cáncer, dolor crónico, esclerosis múltiple y epilepsia).



Hallazgo 1. Efecto del uso de cannabis medicinal en dolor crónico (no oncológico).

Los estudios sobre dolor crónico, incluyen personas con dolor neuropático, fibromialgia, artritis reumatoide y dolor crónico no oncológico. Para los estimadores de efecto de los desenlaces, se consideraron metanálisis ya construidos, identificados en la revisión umbrella (4) y en una de sus RS relevantes (59).

El uso de cannabis medicinal, en formato comprimido, no tiene efecto en el cambio de puntaje de dolor (mejoría del dolor), y podría aumentar la reducción de dolor en un 30%, en personas con dolor crónico (no oncológico). Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este último resultado.

La certeza es más alta para los eventos adversos (moderada), que para los desenlaces relacionados a dolor (baja y muy baja), en personas con dolor crónico (no oncológico).

Tabla 2. Efecto del uso de cannabis medicinal en dolor crónico (no oncológico)

Resultado de salud (<i>Outcome</i>)	Efecto relativo (IC 95%) -- N° de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensaje clave
		Sin intervención	Con uso de cannabis o cannabinoides	Diferencia (IC 95%)		
Efectos beneficiosos						
Cambio en el puntaje de dolor, considerando todos los estudios aleatorizados ¹	-- 3869 personas 31 ECAs (11,12-41)			DME - 0.14 menos (0.2 menos a 0.08 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c}	Con certeza baja de la evidencia, se observa que el uso de cannabis medicinal, no tiene un efecto en la mejoría del cambio de puntaje de dolor (mejoría del dolor), en comparación con no usar

Reducción en dolor de un 30 %, considerando todos los estudios aleatorizados ²	<p>OR 1.46 (1.16 a 1.84)</p> <p>1734 personas</p> <p>10 ECAs (10,26,38,43,44)</p>	259 por 1000	338 por 1000 ^d	<p>Promedio de todos los estudios (todos los tipos de dolor)</p> <p>79 más por 1.000 (de 29 más a 132 más)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA^{b,c,e}</p>	<p>El uso de cannabis podría aumentar la reducción de dolor en un 30% en comparación con no usar. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado.</p>
		75 por 1000	106 por 1000 ^d	<p>Subgrupo dolor crónico no oncológico</p> <p>31 más por 1,000 (de 11 más a 55 más)</p>		
		320 por 1000	407 por 1000 ^d	<p>Subgrupo dolor neuropático</p> <p>87 más por 1,000 (de 33 más a 144 más)</p>		
Eventos adversos serios ³	<p>OR 1.82 (0.93-3.59)*</p> <p>1974 personas</p> <p>9 ECAs (11,12,15,24,31,43,45-47)</p>				<p>⊕⊕⊕⊕ MODERADA_b</p>	<p>Con moderada certeza de la evidencia, se observa que el uso de cannabis aumenta los eventos adversos serios, en comparación a no usar.</p>
Todos los eventos adversos ⁴	<p>Los medicamentos a base de cannabis aumentaron los eventos adversos:</p>				<p>⊕⊕⊕⊕ MODERADA_{b,f}</p>	<p>Con moderada certeza de la evidencia, se observa que el uso de cannabis aumenta los eventos adversos, en comparación a no usar.</p>
	<p>Gastrointestinales (OR 1,70 IC 95% 1,30-2,22) (4 ECAs, 1163 personas) (59)</p>					
	<p>Mareos (OR 5,52 IC 95% 4,47-6,83) (23 ECAs, 3879 personas)(59)</p>					
	<p>Desórdenes psiquiátricos (OR 2.40 IC 95% 1,67-3,46)</p>					

(5 ECAs, 1288 personas) (59)

Alteración cognitiva o de atención
(OR 5,67 IC 95% 2,72-11,79)
(11 ECAs, 1946 personas) (59)

Desórdenes del sistema nervioso central (OR 2,75 IC
95% 2,13 a 3,54)
(4 ECAs, 1163 personas)(59)

IC: Intervalo de confianza; **GRADE:** *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*; **R OR:** Odds Ratio; **ECA:** Ensayo controlado aleatorizado; **DME:** Diferencia de Medias Estandarizada.

*No fue posible estimar la diferencia absoluta, ya que el metanálisis presentó el logaritmo del estimador y no se explicitan los eventos de ninguno de los grupos. Se buscó en los suplementos, pero tampoco se identificó esa información.

1. Cambio en puntaje de dolor, considerando todos los estudios (dolor neuropático, esclerosis múltiple, fibromialgia, artritis reumatoide, dolor crónico no oncológico).
2. Reducción en dolor de un 30 % en todos los estudios, considerando dolor neuropáticos, relacionado y no relacionado a esclerosis múltiple, fibromialgia, artritis y dolor crónico no oncológico)
3. Los tipos de eventos adversos serios no fueron explicitados en la revisión sistemática. La diferencia absoluta no pudo ser estimada, dado que los metanálisis no explicitan los eventos en ninguno de los grupos. Se buscó en los suplementos, pero tampoco se identificó esa información.
4. Todos los eventos adversos, fueron reportados de manera narrativa en la tabla sin efecto absoluto, dado que no se pudo obtener los riesgos de los grupos de intervención y control desde la revisión sistemática (Se buscó en los suplementos, pero tampoco se identificó esa información). Los estimadores de efecto con sus intervalos de confianza fueron extraídos directamente de la revisión sistemática.
- a. Para las estimaciones de efecto reportadas como diferencia de media estandarizada (DME), se consideraron los criterios de Cohen (valores entre 0,2 y 0,5 son considerados efectos de magnitud pequeños, de 0,5 a 0,8 son considerados efectos de magnitud moderados y de 0,8 a 1,4 se consideran efectos de magnitud grandes. En este caso no se penaliza la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza está por debajo de la diferencia clínica mínima importante (0,5 DS).
- b. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, debido a que en algunos estudios no queda claro el ocultamiento de la secuencia aleatoria, ni el cegamiento de participantes ni de quien adjudica los desenlaces.
- c. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por inconsistencia, debido a que la heterogeneidad evaluada con test I2 es mayor a un 50%.
- d. Para estimar las diferencias absolutas, se consideró el promedio de los riesgos de los grupos controles de todos los estudio para el desenlace reducción en dolor de un 30 %. El promedio de los riesgos de los controles de los estudios con población con dolor no oncológico y población con dolor neuropático. En la tabla se presentan las diferencias absolutas de los subgrupos, considerando los riesgos basales explicitados para cada uno de ellos.
- e. Se disminuyeron dos niveles de certeza de la evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza hasta 2 umbrales de magnitud del efecto. Los umbrales establecidos para disminución de eventos adversos fueron trivial/pequeño -35 eventos, pequeño/moderado -80 eventos y moderado/grande -157 eventos, y para aumento de eventos adversos fueron trivial/pequeño 35 eventos, pequeño/moderado 80 eventos y moderado/grande 157 eventos. Se consideró una utilidad de 0,6 (IC 95% 0,59 a 0,61) para personas con dolor crónico (Hogan, M. E., Taddio, A., Katz, J., Shah, V., & Krahn, M. (2017). Health utilities in people with chronic pain using a population-level survey and linked health care administrative data. *Pain*, 158(3), 408-416).
- f. Los estimadores presentados narrativamente para el desenlace de todos los eventos adversos, fueron extraídos de la revisión sistemática de Stockings, et. al., 2018. No se bajó la certeza de la evidencia por inconsistencia, dado que esta fue baja al ser evaluada con test I2. Además, todos los resultados son consistentes en el aumento del riesgo de eventos adversos. En ausencia de un estimador único, se consideraron los criterios de Murad et. at. (Murad MH, Mustafa RA, Schünemann HJ, Sultan S, Santesso N. Rating the certainty in evidence in the absence of a single estimate of effect. *Evid Based Med*. 2017 Jun;22(3):85-87. doi: 10.1136/ebmed-2017-110668. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28320705; PMCID: PMC5502230).

Hallazgo 2. Efectos del consumo de cannabis medicinal en personas con esclerosis múltiple

Para los estimadores de efecto de los desenlaces, se consideraron metanálisis ya contruidos, identificados en 2 RS relevantes (8,9). De estas 2 RS, se incluyeron 12 estudios primarios, los que reportaron efectos beneficiosos (12,13,15,21,27,38,48–50,55) y 14 estudios primarios que detallaron efectos adversos (12,13,15–25).

Los estudios primarios incluidos reportaron efectos adversos (presencia de mareos, somnolencia, presencia de náuseas) y beneficiosos (reducción de espasticidad subjetiva y reducción del dolor) del uso de cannabis medicinal en personas con esclerosis múltiple, en comparación con su no uso.

En relación a la reducción de espasticidad subjetiva y reducción del dolor, el uso de cannabis medicinal con formato de comprimido cannabinoides, en personas con esclerosis múltiple, muestran no tener efecto en la reducción de la espasticidad subjetiva (espasticidad en actividades de la vida diaria, valorada por el mismo paciente) y el dolor, sin embargo, la certeza de la evidencia es baja. Por otro lado, los efectos adversos del uso de cannabis medicinal en personas con esclerosis múltiple (presencia de mareos, somnolencia, presencia de náuseas), muestran ser doble o triplemente más frecuentes en comparación con su no uso. La certeza de la evidencia para mareos es moderada y para náuseas y somnolencia la certeza de la evidencia es baja.

Tabla 3. Efecto del consumo de cannabis medicinal en personas con esclerosis múltiple

Resultado de salud (Outcome)	Efecto relativo (IC 95%) -- Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensaje clave
		Sin intervención	Con uso de cannabis o cannabinoides	Diferencia (IC 95%)		
Efectos beneficiosos						
Reducción de espasticidad subjetiva (espasticidad en actividades de la vida diaria, valorada por el mismo paciente)	2909 personas 12 ECAs (12,13,15,21,25,27,38,48–50,55)		DME 0.25 menos (menos 0.38 a menos 0.13)* ^a		⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c}	Con certeza baja de la evidencia, se observa que el uso de cannabis medicinal, no tiene efecto en la reducción de la a espasticidad subjetiva en comparación con no usar, pero su

					significancia clínica es mínima.	
Reducción del dolor	2629 personas 12 ECAs (12,13,15,21,25,27,38,48-50,55)		DME 0.17 menos (menos 0.31 a menos 0.03)* ^a		⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c}	Con certeza baja de la evidencia, se observa que el uso de cannabis medicinal, no tiene efecto en la reducción del dolor, en comparación con no usar
Efectos adversos						
Presencia de mareos	RR 3.45 (2.71 a 4.40) 2763 personas 14 ECAs (12,13,15-25)	91 por 1000	313 por 1000	223 más por 1000 (de 155 más a 309 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c _d	Con moderada certeza de la evidencia, se observa que el uso de cannabis medicinal en personas con esclerosis múltiple, aumenta en gran medida la presencia de mareos, en comparación a su no uso.
Somnolencia	RR 2.90 (1.98 a 4.23) 1880 personas 14 ECAs (12,13,15-25)	35 por 1000	100 por 1000	65 más por 1000 (de 34 más a 111 más)	⊕⊕○○ BAJA _{c,e}	Con baja certeza de la evidencia, se observa que el uso de cannabis medicinal en personas con esclerosis múltiple, aumenta levemente la somnolencia, en comparación a su no uso.
Presencia de náuseas	RR 2.25 (1.62 a 3.13) 1666 personas 14 ECAs (12,13,15-25)	56 por 1000	126 por 1000	70 más por 1000 (de 35 más a 119 más)	⊕⊕○○ BAJA _{c,e}	Con baja certeza de la evidencia, se observa que el uso de cannabis medicinal en personas con esclerosis múltiple, aumenta levemente los eventos de náuseas, en comparación a su no uso.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

*La intervención consistió en tratamientos con cannabis medicinal o cannabinoides.

IC: Intervalo de confianza; GRADE: Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation; RR: Riesgo relativo; OR: Odds Ratio; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; DM: Diferencia de medias; DME: Diferencia de Medias Estandarizada; NA: No aplica.

1. Los estudios ECA comienzan con una certeza alta en la evidencia según la metodología GRADE.
 - a. Para las estimaciones de efecto reportadas como diferencia de media estandarizada (SMD), se consideraron los criterios de Cohen (valores entre 0.2 y 0.5 son considerados efectos de magnitud pequeños, de 0.5 a 0.8 son considerados efectos de magnitud moderados y de 0.8 a 1.4 se consideran efectos de magnitud grandes) (Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates; 1988. 567 p.).
 - b. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, debido a que en algunos estudios no queda claro el ocultamiento de la secuencia aleatoria, ni el cegamiento de participantes ni de quien adjudica los desenlaces.
 - c. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por inconsistencia, debido a que la heterogeneidad evaluada con test I2 es mayor a un 50%.
 - d. No se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto no cruza ningún umbral. Los umbrales establecidos para disminución de eventos adversos fueron trivial/pequeño -32 eventos, pequeño/moderado -73 eventos y moderado/grande -143 eventos, y para aumento de eventos adversos fueron trivial/pequeño 32 eventos, pequeño/moderado 73 eventos y moderado/grande 143 eventos. Se consideró una utilidad de 0,56 (SD 0.312) para personas con esclerosis múltiple (Hawton A, Green C. *Health Utilities for Multiple Sclerosis*. *Value Health*. 2016 Jun;19(4):460-8. doi: 10.1016/j.jval.2016.01.002. Epub 2016 Mar 10. PMID: 27325338).
 - e. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza 1 umbral de magnitud del efecto. Los umbrales establecidos para disminución de eventos adversos fueron trivial/pequeño -32 eventos, pequeño/moderado -73 eventos y moderado/grande -143 eventos, y para aumento de eventos adversos fueron trivial/pequeño 32 eventos, pequeño/moderado 73 eventos y moderado/grande 143 eventos. Se consideró una utilidad de 0,56 (SD 0.312) para personas con esclerosis múltiple (Hawton A, Green C. *Health Utilities for Multiple Sclerosis*. *Value Health*. 2016 Jun;19(4):460-8. doi: 10.1016/j.jval.2016.01.002. Epub 2016 Mar 10. PMID: 27325338).
-

Hallazgo 3. Efectos del consumo de cannabis medicinal en personas con cáncer

Se incluyeron 4 ECAs (51–54), los que fueron reportados en 2 RS (7,11) y que evaluaron la reducción del dolor en personas con cáncer que recibieron cannabis medicinal como aerosol bucal de THC/CBD (tetrahidrocannabinol/cannabidiol) en comparación al uso de un aerosol de placebo. Los estudios incluyeron sólo adultos, con una edad media entre 58 y 61 años con dolor oncológico de moderado a intenso que no habían respondido adecuadamente a tratamiento con opioides.

Los resultados de los estudios, con baja certeza en la evidencia, no evidenciaron un efecto en la intensidad del dolor SMD - 0.11 (0.25 menos a 0.02 más). Y con moderada certeza de la evidencia, no evidenciaron un aumento en la presencia de vómito, pero sí un leve aumento en la presencia de náuseas.

Tabla 4. Efectos del consumo de cannabis medicinal en personas con cáncer

Resultado de salud (Outcome)	Efecto relativo (IC 95%) -- N° de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensaje clave
		Sin intervención	Con Intervención	Diferencia (IC 95%)		
Efectos beneficiosos						
Intensidad media del dolor ¹	1331 personas 4 ECAs (51–54)			SMD -0.11 menos (0.25 menos a 0.02 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a .b,e	Con moderada certeza de la evidencia, se observa que el uso de cannabis en personas con cáncer no tiene un efecto en la intensidad del dolor en comparación con no usar.
Presencia de Vómitos	RR 1.50 (1.01 a 2.24) 1334 personas 4 ECAs (51–54),	60 por 1000	90 por 1000	30 más por 1.000 (de 1 más a 75 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{a,b}	Con moderada certeza de la evidencia, se observa que el uso de cannabis en personas con cáncer no tiene un efecto en la presencia de vómito en comparación con no usar.
Presencia de Náusea	RR 1.43 (1.04 a 1.96)	95 por 1000	136 por 1000	41 más por 1.000	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Con baja certeza de la evidencia, se observa que el uso de

1334 personas 4 ECAs (51-54)		(de 4 más a 91 más)	cannabis en personas con cáncer aumenta levemente la presencia de náuseas en comparación con no usar.
------------------------------------	--	------------------------	---

1. Evaluado con la escala "Visual Analogue Scale" (VAS) al inicio de la aleatorización de grupos comparado con final de tratamiento.

IC: Intervalo de confianza; **GRADE:** Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation; **RR:** Riesgo relativo; **OR:** Odds Ratio; **ECA:** Ensayo controlado aleatorizado;

2. Los estudios ECA comienzan con una certeza alta en la evidencia según la metodología GRADE

- a. Si bien la mayoría de los estudios tiene pérdidas superiores al 20% en el seguimiento, se decidió no bajar la certeza porque estas fueron equilibradas en ambos grupos.
- b. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza 1 umbral de magnitud del efecto. Los umbrales establecidos para disminución de eventos adversos fueron trivial/pequeño -38 eventos, pequeño/moderado -87 eventos y moderado/grande -170 eventos, y para aumento de eventos adversos fueron trivial/pequeño 38 eventos, pequeño/moderado 87 eventos y moderado/grande 170 eventos. Se consideró una utilidad de 0,63 en población oncológica con náuseas/ vómitos grados 3-4. (Havrilesky, L. J., Broadwater, G., Davis, D. M., Nolte, K. C., Barnett, J. C., Myers, E. R., & Kulasingam, S. (2009). Determination of quality of life-related utilities for health states relevant to ovarian cancer diagnosis and treatment. *Gynecologic oncology*, 113(2), 216-220).
- c. Se disminuyeron dos niveles de certeza de la evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza 2 umbrales de magnitud del efecto. Los umbrales establecidos para disminución de eventos adversos fueron trivial/pequeño -38 eventos, pequeño/moderado -87 eventos y moderado/grande -170 eventos, y para aumento de eventos adversos fueron trivial/pequeño 38 eventos, pequeño/moderado 87 eventos y moderado/grande 170 eventos. Se consideró una utilidad de 0,63 en población oncológica con náuseas/ vómitos grados 3-4 (Havrilesky, L. J., Broadwater, G., Davis, D. M., Nolte, K. C., Barnett, J. C., Myers, E. R., & Kulasingam, S. (2009). Determination of quality of life-related utilities for health states relevant to ovarian cancer diagnosis and treatment. *Gynecologic oncology*, 113(2), 216-220).
- d. Se disminuye un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que tres de los estudios presentan alto riesgo por sesgo de selección.
- e. Para las estimaciones de efecto reportadas como diferencia de media estandarizada (SMD), se consideraron los criterios de Cohen (valores entre 0,2 y 0,5 son considerados efectos de magnitud pequeños, de 0,5 a 0,8 son considerados efectos de magnitud moderados y de 0,8 a 1,4 se consideran efectos de magnitud grandes. En este caso no se penaliza la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza está por debajo de la diferencia clínica mínima importante (0,5 DS).



Hallazgo 4. Efectos del consumo de cannabis medicinal en personas con epilepsia

Se utilizó una RS (10), identificada en la revisión umbrella (4). Este estudio evaluó el efecto del uso de cannabis medicinal en personas adultas con epilepsia. De esta RS, se usaron 2 ECAs que midieron el efecto del uso de cannabis medicinal en no presentar convulsiones (60) y efectos adversos (61).

Con muy baja certeza de la evidencia, los resultados mostraron que el uso de cannabis medicinal con formato de comprimido de cannabinoides, no tiene efecto en la reducción o eliminación completa de la presencia de convulsiones o en los efectos adversos en personas con epilepsia.

Tabla 5. Efectos del consumo de cannabis medicinal en personas con epilepsia

Resultado de salud (Outcome)	Efecto relativo (IC 95%) -- N° de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensaje clave
		Sin intervención	Con uso de cannabis o cannabinoides	Diferencia (IC 95%)		
Efectos beneficiosos						
Reducción completa de convulsiones	RR 4.57 (0.66, 31.89) 15 personas 1 ECA (60)	125 por 1000	571 por 1000	446 más por 1000 (de 42 menos a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,b}	El uso de cannabis podría producir un aumento de eventos de ausencia de convulsiones en personas con epilepsia, en comparación con no usar. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado.
Efectos adversos						
Cualquier efecto adverso en personas adultas (náuseas, diarrea, vómitos, somnolencia, psicosis,	RR 5.71 (0.86, 37.91) 21 personas 1 ECA (61)	125 por 1000	714 por 1000	589 más por 1000 (de 18 menos a 4614 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,b,c}	El uso de cannabis podría aumentar los efectos adversos en personas con epilepsia, en comparación con no usar. Sin embargo, la evidencia es limitada y se

pérdida de memoria, ansiedad, boca seca, aumento frecuencia cardiaca, etc)

requieren más estudios para confirmar este resultado.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

*La intervención consistió en medicamentos basados en cannabis.

1. Los estudios ECA comienzan con una certeza alta en la evidencia según la metodología GRADE

IC: Intervalo de confianza; **GRADE:** *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*; **RR:** Riesgo relativo; **OR:** Odds Ratio; **ECA:** Ensayo controlado aleatorizado;

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, debido a que en algunos estudios no queda claro el ocultamiento de la secuencia aleatoria, ni el cegamiento de participantes ni de quien adjudica los desenlaces.
- b. Se disminuyeron tres niveles de certeza de la evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza 3 umbrales de magnitud del efecto. Los umbrales establecidos para disminución de eventos adversos fueron trivial/pequeño -53 eventos, pequeño/moderado -123 eventos y moderado/grande -242 eventos, y para aumento de eventos adversos fueron trivial/pequeño 53 eventos, pequeño/moderado 123 eventos y moderado/grande 242 eventos. Se consideró la mediana de las utilidades de método directo (VAS) de 0,74 en población adulta con epilepsia. (Foster E, Chen Z, Ofori-Asenso R, Norman R, Carney P, O'Brien TJ, Kwan P, Liew D, Ademi Z. Comparisons of direct and indirect utilities in adult epilepsy populations: A systematic review. *Epilepsia*. 2019 Dec;60(12):2466-2476. doi: 10.1111/epi.16396. Epub 2019 Nov 30. PMID: 31784994). Además la muestra es pequeña (tamaño óptimo de información).
- c. Se disminuyeron dos niveles de certeza de la evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza 2 umbrales de magnitud del efecto. Los umbrales establecidos para disminución de eventos adversos fueron trivial/pequeño -53 eventos, pequeño/moderado -123 eventos y moderado/grande -242 eventos, y para aumento de eventos adversos fueron trivial/pequeño 53 eventos, pequeño/moderado 123 eventos y moderado/grande 242 eventos. Se consideró la mediana de las utilidades de método directo (VAS) de 0,74 en población adulta con epilepsia. (Foster E, Chen Z, Ofori-Asenso R, Norman R, Carney P, O'Brien TJ, Kwan P, Liew D, Ademi Z. Comparisons of direct and indirect utilities in adult epilepsy populations: A systematic review. *Epilepsia*. 2019 Dec;60(12):2466-2476. doi: 10.1111/epi.16396. Epub 2019 Nov 30. PMID: 31784994).

Consideraciones de Implementación

Para el análisis de las consideraciones de implementación, durante la selección de títulos, resúmenes y texto completo de esta síntesis, se realizó una selección de revisiones sistemáticas que pudieran entregar antecedentes para el análisis de la aplicabilidad de la evidencia al contexto local, consideraciones económicas, equidad y de monitoreo y evaluación.

A continuación, se presentan algunas consideraciones para interpretar la evidencia mostrada en esta síntesis.

Consideraciones de Aplicabilidad

La evidencia aquí contemplada proviene de intervenciones realizadas en múltiples países (Alemania, Bélgica, Bulgaria, Canadá, Hungría, Estados Unidos, Letonia, Países Bajos, Polonia, Reino Unido, República Checa, entre otros), incluyendo países con consumo legal de cannabis recreacional y medicinal, como también en países donde se presentan diferentes tipos de restricciones en su consumo. Es necesario considerar que existen diferencias en la jurisprudencia en el uso, restricción y regulación del uso de cannabis en los diferentes países, tanto para el uso de cannabis recreativa, como para el uso de cannabis medicinal (1).

En Chile, la legislación del año 2015 despenalizó el cultivo y consumo individual de cannabis recreativa, con fines recreativos, espirituales o medicinales. Las personas que manifiesten la necesidad de consumir marihuana con fines medicinales, deberán tener una prescripción médica, detallando la descripción de la patología y justificando el requerimiento de uso de cannabis medicinal (62,63). La única droga en base a cannabis aprobada por el Instituto de Salud Pública de Chile es Sativex (solución para pulverización bucal), para uso medicinal en glaucoma, asma, cáncer, migraña, insomnio, náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia anticancerosa, esclerosis múltiple, molestias ocasionadas por neuropatías periféricas y demás padecimientos neuromusculares (64,65).

Por otro lado, este resumen incluyó únicamente poblaciones adultas con las patologías descritas (esclerosis múltiple, cáncer, dolor crónico no oncológico y epilepsia), por lo que se debe considerar que la evidencia podría ser diferente en personas sin estas patologías o de grupos etarios específicos, como niños, niñas y adolescentes y embarazadas.

Además, la evidencia aquí presentada contempla como intervención exclusivamente el uso de cannabis o cannaboides medicinales en dosis cuantificadas (ya sea como comprimidos o en aerosol), en personas con patologías crónicas de difícil manejo. Dada la imposibilidad de cuantificar el consumo de cannabis recreativo, no es posible aplicar un método científico comprobable para la evaluación de su efecto y de la certeza de la evidencia disponible.

Esta síntesis de evidencia consideró como desenlaces prioritarios a enfermedades crónicas de difícil manejo (esclerosis múltiple, cáncer, dolor crónico y epilepsia), donde la medicina tradicional no ha tenido efecto. No se incluyeron desenlaces que no se consideren crónicos



o que tengan manejo médico o medicamentoso tradicional efectivo. En este sentido, la evidencia podría ser diferente al considerar estos desenlaces no priorizados.

Consideraciones Económicas

No se identificaron estudios de costo-efectividad y evaluaciones económicas para el uso de cannabis medicinal en los RS incluídas.

Dentro de los costos directos del uso de cannabis medicinal se encuentra su alto costo (62-65), ya que estos no cuentan con cobertura en los sistemas de salud. Se estima que los años de vida saludables perdidos (AVISA) por dependencia a drogas (entre ellas cannabis) fue de 25.396 años y por accidentes de tránsito, de 121.643 al año 2006 (92). Este mismo reporte estimó que el total de costos humanos, sociales y económicos de la droga en Chile fue, en el año 2003, de US \$149 millones. Ello equivale a un 0,22 por ciento del PIB y a US \$9,9 per cápita (66).

Los costos indirectos incluirían los recursos necesarios para evaluación y monitoreo continuo de los efectos del uso de cannabis medicinal, así como una posible adicción a este tipo de medicamentos, con sus respectivos costos asociados.

Consideraciones de Equidad

El efecto del uso de cannabis medicinal podría tener otro efecto en otros grupos de la sociedad, como la población infantil y embarazadas (3,5), ya que la población infantil y adolescente está en pleno desarrollo cognitivo y orgánico. Lo mismo ocurre con las embarazadas, ya que el consumo de cannabis medicinal podría tener efecto teratogénico en el feto .

Además, es importante considerar que Chile es un país donde existe diversidad en el acceso a la salud, debido a sus condiciones geográficas aisladas (67) y falta de acceso a establecimientos de salud tipo A. Esto podría conllevar a limitaciones o brechas para acceder a medicamentos y tratamientos para patologías poco frecuentes, como sería el caso del cannabis medicinal.

Lo mismo podría ocurrir con personas de bajo nivel socioeconómico, ya que ellos tendrían menos posibilidad de acceder a medicamentos sin cobertura de salud, como lo es hasta ahora Savitex en Chile (67).

Consideraciones de Monitoreo y Evaluación

Es necesario monitorear la publicación **de nueva evidencia** que evalúe los desenlaces con baja y muy baja certeza en la evidencia.

Dado que la certeza de la evidencia es baja o muy baja, se recomienda monitorear la publicación de nueva evidencia que pueda modificar la estimación del efecto o la certeza en los desenlaces relacionados con el uso de cannabis medicinal .



En Chile, existe un registro desde 2016 para uso de Sativex, que está indicado como tratamiento para la mejoría de los síntomas en personas adultas con espasticidad moderada o grave en esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento. La última renovación fue el 05/10/2021 y la fecha de próxima renovación es el 05/10/2026. Es de receta retenida, y se expende en establecimientos de tipo A y asistencial (68).

Es importante destacar que se ha descrito que diversos estudios que favorecen tratamientos con cannabis medicinal presentan conflicto de interés, ya sea de la industria o de grupos organizados (69).

Además, en caso de implementarse la expansión del uso de Sativex o de algún otro medicamento a base de cannabis, se recomienda incorporar algún sistema de monitoreo, de modo de ir verificando que la cannabis medicinal tenga el efecto deseado y se tenga un registro de los efectos adversos.

Dentro del monitoreo, es importante evaluar constantemente la composición del cannabis producido y vendido localmente. Esta información es relevante, ya que el conocer la composición química del tipo de cannabis usada en Chile permite diseñar estrategias preventivas y terapéuticas específicas para la población que consume esta sustancia. Un estudio realizado por el Observatorio Nacional de Drogas, del Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA) (70), señala que el cannabis que se cultiva y comercializa localmente (patios y balcones), no posee concentraciones del principal compuesto terapéutico que se le atribuye (CBD), solamente posee altas concentraciones de componente psicoactivo (THC) y además puede contener CBN, sustancia de reconocido poder tóxico.



Información Adicional

Citación sugerida

Departamento ETESA-SBE - Unidad de Políticas de Salud Informadas por Evidencia. Síntesis Rápida de Evidencia ¿Cuáles son los efectos del uso de cannabis medicinal en adultos? Octubre, 2023. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Disponible en: <https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/>

Autores

- **Deborah Navarro Rosenblatt**, profesional de la Unidad de Políticas de Salud Informadas por Evidencia, Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia (ETESA-SBE).
- **Eduardo Andrés Quiñelen Rojas**, profesional del Departamento ETESA-SBE.
- **Francisco Paiva Cornejo**, profesional de la Unidad de Políticas de Salud Informadas por Evidencia, Departamento ETESA-SBE.

Palabras claves

Palabras clave de la búsqueda en inglés; medical cannabis, toxicity, adverse effects, therapeutic use.

Revisión por pares

Esta síntesis fue comentada por:

- **Nelson Vargas Malebran**, profesional Departamento ETESA-SBE.
- **Paula Nahuelhual Cares**, Jefa (s) Departamento ETESA-SBE.

Declaración de potenciales conflictos de interés de los autores de esta SRE

Los autores declaran no tener conflictos de interés al respecto.

Referencias

1. World Health Organization. The health and social effects of nonmedical cannabis use [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [citado 20 de septiembre de 2023]. 72 p. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/251056>
2. SENDA. Estudio de SENDA confirma tendencia a la baja en el consumo de marihuana y cocaína y un descenso en las personas que declaran haberse embriagado con alcohol. 2021; Disponible en: <https://www.senda.gob.cl/estudio-de-senda-confirma-tendencia-a-la-baja-en-el-consumo-de-marihuana-y-cocaina-y-un-descenso-en-las-personas-que-declaran-haberse-embriagado-con-alcohol/>
3. SENDA. Estrategia Nacional de Drogas 2021-2030 [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.senda.gob.cl/wp-content/uploads/2021/02/Estrategia-Nacional-de-Drogas-version-web.pdf>
4. Solmi M, De Toffol M, Kim JY, Choi MJ, Stubbs B, Thompson T, et al. Balancing risks and benefits of cannabis use: umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *BMJ*. 30 de agosto de 2023;e072348.
5. Office on Drugs and Crime, United Nations. Prevalence of drug use. [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2022_annex.html
6. Zeraatkar D, Cooper MA, Agarwal A, Vernooij RWM, Leung G, Loniewski K, et al. Long-term and serious harms of medical cannabis and cannabinoids for chronic pain: a systematic review of non-randomised studies. *BMJ Open*. agosto de 2022;12(8):e054282.
7. Noori A, Miroshnychenko A, Shergill Y, Ashoorion V, Rehman Y, Couban RJ, et al. Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ Open*. julio de 2021;11(7):e047717.
8. Torres-Moreno MC, Papaseit E, Torrens M, Farré M. Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 12 de octubre de 2018;1(6):e183485.
9. Da Rovare VP, Magalhães GPA, Jardim GDA, Beraldo ML, Gameiro MO, Agarwal A, et al. Cannabinoids for spasticity due to multiple sclerosis or paraplegia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complement Ther Med*. octubre de 2017;34:170-85.
10. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. julio de 2018;89(7):741-53.
11. Häuser W, Welsch P, Klose P, Radbruch L, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Schmerz*. Octubre de 2019;33(5):424-36.
12. Collin C, Ehler E, Waberszinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res*. Junio de 2010;32(5):451-9.
13. Collin C, Davies P, Mutiboko I, Ratcliffe S, Sativex Spasticity in MS Study Group.



- Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14(3):290-6.
14. Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A, Jin S, Marcotte TD, Bentley H, et al. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ Can Med Assoc J*. 10 de julio de 2012;184(10):1143-50.
 15. Freeman R, Adekanmi O, Waterfield M, Waterfield A, Wright D, Zajicek J. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomized placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *Int Urogynecology J*. 2006;17:636-41.
 16. Kavia R, De Ridder D, Constantinescu C, Stott C, Fowler C. Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2010;16(11):1349-59.
 17. Killestein J, Hoogervorst E, Reif M, Kalkers N, Van Loenen A, Staats P, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology*. 2002;58(9):1404-7.
 18. National Library of Medicine. An Investigation of Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD) in Multiple Sclerosis Patients [Internet]. 2023. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01610700>
 19. National Library of Medicine. Sativex Versus Placebo When Added to Existing Treatment for Central Neuropathic Pain in MS [Internet]. 2013. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00391079>
 20. National Library of Medicine. A Study of Sativex® for Relief of Spasticity in Subjects With Multiple Sclerosis. [Internet]. 2023. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00711646>
 21. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols*(Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18(9):1122-31.
 22. Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P, Tschopp F, Gattlen B, Hagen U, et al. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult Scler J*. 2004;10(4):417-24.
 23. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. agosto de 2004;10(4):434-41.
 24. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG, MUSEC Research Group. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Noviembre de 2012;83(11):1125-32.
 25. Zajicek JP, Sanders H, Wright D, Vickery P, Ingram W, Reilly S, et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1664-9.
 26. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomized placebo-controlled trial. *The lancet*. 2003;362(9395):1517-26.
 27. Ball S, Vickery J, Hobart J, Wright D, Green C, Shearer J, et al. The Cannabinoid Use in



- Progressive Inflammatory Brain Disease (CUPID) trial: a randomized double-blind placebo-controlled parallel-group multicentre trial and economic evaluation of cannabinoids to slow progression in multiple sclerosis. *Health Technol Assess Winch Engl*. Febrero de 2015;19(12):vii-viii, xxv-xxxi, 1-187.
28. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomized controlled trial. *PAIN*. Diciembre de 2004;112(3):299.
 29. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1 de enero de 2006;45(1):50-2.
 30. Carroll CB, Bain PG, Teare L, Liu X, Joint C, Wroath C, et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. *Neurology*. 12 de octubre de 2004;63(7):1245-50.
 31. de Vries M, Van Rijckevorsel DCM, Vissers KCP, Wilder-Smith OHG, Van Goor H. Single dose delta-9-tetrahydrocannabinol in chronic pancreatitis patients: analgesic efficacy, pharmacokinetics and tolerability. *Br J Clin Pharmacol*. marzo de 2016;81(3):525-37.
 32. de Vries M, van Rijckevorsel DCM, Vissers KCP, Wilder-Smith OHG, van Goor H, Pain and Nociception Neuroscience Research Group. Tetrahydrocannabinol Does Not Reduce Pain in Patients With Chronic Abdominal Pain in a Phase 2 Placebo-controlled Study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. julio de 2017;15(7):1079-1086.e4.
 33. Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JNS, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomized, crossover, double blind study. *BMJ*. 26 de enero de 2008;336(7637):199-201.
 34. Jazz Pharmaceuticals. A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group Study of Sativex in the Treatment of Subjects With Pain Due to Diabetic Neuropathy [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 abr [citado 31 de diciembre de 2022]. Report No.: NCT00710424. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00710424>
 35. Jazz Pharmaceuticals. A MultiCentre Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Comparison of the Effects of Cannabis Based Medicine Standardized Extracts Over 4 Weeks, in Patients With Chronic Refractory Pain Due to Multiple Sclerosis or Other Defects of Neurological Function. [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 dic [citado 31 de diciembre de 2022]. Report No.: NCT01606176. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01606176>
 36. Jazz Pharmaceuticals. A Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Comparative Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Sublingual Cannabis Based Medicine Extracts and Placebo in Patients With Intractable Neuropathic Pain Associated With Spinal Cord Injury [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 dic [citado 31 de diciembre de 2022]. Report No.: NCT01606202. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01606202>
 37. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1 de octubre de 2003;290(13):1757-62.
 38. Langford RM, Mares J, Novotna A, Vachova M, Novakova I, Notcutt W, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD



- oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. Abril de 2013;260(4):984-97.
39. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterized by allodynia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 15 de diciembre de 2007;133(1-3):210-20.
 40. Rintala DH, Fiess RN, Tan G, Holmes SA, Bruel BM. Effect of dronabinol on central neuropathic pain after spinal cord injury: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*. octubre de 2010;89(10):840-8.
 41. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 27 de septiembre de 2005;65(6):812-9.
 42. Schimrigk S, Marziniak M, Neubauer C, Kugler EM, Werner G, Abramov-Sommariva D. Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients. *Eur Neurol*. 2017;78(5-6):320-9.
 43. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, Tesfaye S. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor. *Diabetes Care*. Enero de 2010;33(1):128-30.
 44. Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, Schofield M, Taylor L, Lauder H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain Lond Engl*. agosto de 2014;18(7):999-1012.
 45. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomized double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 31 de julio de 2004;329(7460):253.
 46. van Amerongen G, Kanhai K, Baakman AC, Heuberger J, Klaassen E, Beumer TL, et al. Effects on Spasticity and Neuropathic Pain of an Oral Formulation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in Patients With Progressive Multiple Sclerosis. *Clin Ther*. septiembre de 2018;40(9):1467-82.
 47. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, et al. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain*. Junio de 2008;9(6):506-21.
 48. Aragona M, Onesti E, Tomassini V, Conte A, Gupta S, Gilio F, et al. Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(1):41-7.
 49. Leocani L, Nuara A, Houdayer E, Schiavetti I, Del Carro U, Amadio S, et al. Sativex® and clinical–neurophysiological measures of spasticity in progressive multiple sclerosis. *J Neurol*. 2015;262:2520-7.
 50. Vachová M, Novotná A, Mares J, Taláb R, Fiedler J, Lauder H, et al. A multicentre, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study of the effect of long-term Sativex® treatment on cognition and mood of patients with spasticity due to multiple sclerosis. *J Mult Scler*. 2014;1(2):10000122.
 51. Fallon MT, Albert Lux E, McQuade R, Rossetti S, Sánchez R, Sun W, et al. Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized,



- placebo-controlled phase 3 studies. *Br J Pain*. agosto de 2017;11(3):119-33.
52. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *J Pain Symptom Manage*. Febrero de 2018;55(2):179-188.e1.
53. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain. *J Pain Symptom Manage*. Febrero de 2010;39(2):167-79.
54. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for Opioid-Treated Cancer Patients With Poorly-Controlled Chronic Pain: A Randomized, Placebo-Controlled, Graded-Dose Trial. *J Pain*. mayo de 2012;13(5):438-49.
55. Tomassini V, Onesti E, Tinelli E, Frasca V, Antonilli L, Aragona M, et al. Assessing the neurophysiological effects of cannabinoids on spasticity in multiple sclerosis. *J Neurosci Rehabil*. 2014;1(2):1-13.
56. Riva N, Mora G, Sorarù G, Lunetta C, Ferraro OE, Falzone Y, et al. Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. Febrero de 2019;18(2):155-64.
57. Toth C, Mawani S, Brady S, Chan C, Liu C, Mehina E, et al. An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. Octubre de 2012;153(10):2073-82.
58. Vermersch P, Trojano M. Tetrahydrocannabinol:Cannabidiol Oromucosal Spray for Multiple Sclerosis-Related Resistant Spasticity in Daily Practice. *Eur Neurol*. 2016;76(5-6):216-26.
59. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, et al. 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*. Octubre de 2018;159(10):1932-54.
60. Massot-Tarrús A, McLachlan RS. Marijuana use in adults admitted to a Canadian epilepsy monitoring unit. *Epilepsy Behav*. octubre de 2016;63:73-8.
61. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 1980;21:175-85.
62. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. Ley 20000: SUSTITUYE LA LEY N° 19.366, QUE SANCIONA EL TRÁFICO ILÍCITO DE ESTUPEFACIENTES Y SUSTANCIAS SICOTRÓPICAS [Internet]. 2005. Disponible en: <https://bcn.cl/2f9sj>
63. Luengo Martínez C, Jara Concha P. LEGALIZACIÓN DE LA MARIHUANA EN CHILE: UN TEMA DE REFLEXIÓN PARA ENFERMERÍA. *Cienc Enferm*. 30 de agosto de 2016;22(2):151-61.
64. Instituto de Salud Pública de Chile. ISP autorizó el ingreso de Sativex a Chile [Internet]. 2014. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/noticia/isp-autorizo-el-ingreso-de-sativex-a-chile/>
65. Instituto de Salud Pública de Chile. FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



- SATIVEX SOLUCIÓN PARA NEBULIZACIÓN BUCAL [Internet]. 2016. Disponible en: https://www.ispch.cl/sites/default/files/sativex_solucion.pdf
66. Olavarria y asociados. Estudio Nacional Sobre COSTOS HUMANOS, SOCIALES Y ECONOMICOS DE LAS DROGAS EN CHILE 2006 [Internet]. 2006. Disponible en: <https://www.senda.gob.cl/wp-content/uploads/media/estudios/otrosSENDA/Costos%20Humanos%20Sociales%20y%20Economic%20Drogas%20en%20Chile%202008.pdf>
67. Aubert J, Durán D, Monsalves MJ, Zarate LF. Diferencias Geográficas En La Salud Auto-Percibida Comunal de Chile. Value Health. octubre de 2017;20(9):A906.
68. Instituto de Salud Pública de Chile. SATIVEX SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL (EXTRACTO DE HOJAS Y FLORES DE CANNABIS SATIVA L.) [Internet]. 2021. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=N-577/21>
69. Carr M, Reddy V, Anderson JM, Weaver M, Hartwell M, Vassar M. Evaluating the Relationship between Industry Sponsorship and Conflicts of Interest among Systematic Review Authors on Treatments for Cannabis Use Disorder. Subst Abuse. Diciembre de 2022;43(1):1180-9.
70. Informe de resultados Estudio análisis químico del cannabis incautado en Chile. SENDA, Chile Octubre, 2021. ISSN 2735-6973.

Anexo 1: Estrategia de Búsqueda

MEDLINE

Fecha de ejecución de la búsqueda: 30 agosto 2023

Estrategia

**cannabis.mp. [mp=ti, bt, ab, ot, nm, hw, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx, tn, dm, mf, dv, dq]
exp *Cannabis/ae, de, pd, ph, tu, to [Adverse Effects, Drug Effects, Pharmacology, Physiology,
Therapeutic Use, Toxicity]
remove duplicates from 2
limit 3 to (meta analysis or "systematic review")
limit 4 to humans**

EPISTEMONIKOS

Fecha de ejecución de la búsqueda: 31 agosto 2023

Estrategia

(title:((title:(cannabis) OR abstract:(cannabis)) AND (title:(adverse effect) OR abstract:(adverse effect))) OR abstract:((title:(cannabis) OR abstract:(cannabis)) AND (title:(adverse effect) OR abstract:(adverse effect))))