

Uso de *Cannabis sativa* L. para el dolor refractario crónico y dosis reportadas en la literatura

Use of Cannabis sativa L. for refractory chronic pain and doses reported in the literature

Sandro Córdova Linares ^{1,a}

¹ Subgerencia de Medicina Complementaria, Gerencia Central de Prestaciones de Salud, Seguro Social de Salud (EsSalud). Lima, Perú.

^a Químico Farmacéutico.

Resumen

El dolor crónico refractario, definido por la ineficacia de opioides potentes y antiinflamatorios a dosis terapéuticas, constituye un reto clínico relevante. En este contexto, el uso de *Cannabis sativa* L. ha emergido como una alternativa terapéutica complementaria, gracias a la acción de sus metabolitos activos, el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), sobre el sistema endocannabinoide. Esta revisión analiza la evidencia disponible sobre el uso clínico de derivados de *Cannabis sativa* L. en adultos con dolor crónico refractario, detallando dosis, formulaciones y vías de administración. Los estudios incluidos evidencian reducciones de intensidad e interferencia del dolor, mejorías en sueño y calidad de vida, y disminución del consumo de opioides, aunque con efectos adversos frecuentes, en su mayoría leves. Las dosis reportadas muestran gran variabilidad: combinaciones orales de THC:CBD oscilaron entre 2,5 mg+5 mg y 40 mg+40 mg diarios; en vía inhalada, las dosis fueron de 0,5–1 mg/día de THC; mientras que formulaciones oromucosas alcanzaron concentraciones de 27 mg/mL de THC y 25 mg/mL de CBD. Las recomendaciones actuales promueven iniciar con dosis bajas y escalar gradualmente, priorizando productos estandarizados y vías no inhalatorias. La certeza global de la evidencia es baja a moderada, con heterogeneidad metodológica, por lo que se requiere seguimiento clínico estrecho y uso en esquemas multimodales. No se hallaron comparaciones directas entre *C. sativa* L. y *C. indica* Lam., siendo el quimiotipo (razón THC:CBD) el principal criterio clínico de selección.

Palabras clave: Dolor crónico; dolor intratable; marihuana medicinal; dronabinol; cannabidiol (Fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Refractory chronic pain, defined by the ineffectiveness of potent opioids and anti-inflammatory drugs at therapeutic doses, represents a significant clinical challenge. In this context, the use of *Cannabis sativa* L. has emerged as a complementary therapeutic alternative, owing to the action of its active metabolites—delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD)—on the endocannabinoid system. This review analyzes the available evidence on the clinical use of *Cannabis sativa* L. derivatives in adults with refractory chronic pain, detailing dosages, formulations, and routes of administration. The included studies report reductions in pain intensity and interference, improvements in sleep and quality of life, and decreased opioid consumption, although frequent—mostly mild—adverse effects were observed. Reported doses vary widely: oral THC:CBD combinations ranged from 2.5 mg + 5 mg to 40 mg + 40 mg per day; inhaled THC doses ranged from 0.5–1 mg/day; and oromucosal formulations reached concentrations of 27 mg/mL THC and 25 mg/mL CBD. Current recommendations advocate starting with low doses and gradually titrating upwards, prioritizing standardized products and non-inhalation routes. The overall certainty of the evidence is low to moderate, with methodological heterogeneity; therefore, close clinical monitoring and use within multimodal treatment schemes are required. No direct comparisons were found between *C. sativa* L. and *C. indica* Lam., with chemotype (THC:CBD ratio) being the main clinical criterion for selection.

Keywords: Chronic pain; pain, intractable; medical marijuana; dronabinol; cannabidiol (Source: MeSH NLM).

ARTÍCULO DE REVISIÓN AR

DOI: [10.26722/rpmi.2025.v10n2.861](https://doi.org/10.26722/rpmi.2025.v10n2.861)

Información del artículo

Fecha de recibido

12 de febrero del 2025

Fecha de aprobado

27 de junio del 2025

Correspondencia

Sandro Córdova Linares

sandro.cordova@essalud.gob.pe

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Contribuciones de autoría

SCL: Conceptualización, metodología, investigación, curación de datos, análisis formal, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición, supervisión, validación, recursos, visualización, administración del proyecto y adquisición de financiamiento.

Financiamiento

Autofinanciado.

Citar como

Córdova Linares S. Uso de *Cannabis sativa* L. para el dolor refractario crónico y dosis reportadas en la literatura. Rev Per Med Integr. 2025;10(3):xx-xx.

doi:[10.26722/rpmi.2025.v10n2.861](https://doi.org/10.26722/rpmi.2025.v10n2.861)

Introducción

El dolor crónico representa un problema de salud pública de enorme magnitud por su alta prevalencia, discapacidad y costos. En 2021, el 20,9 % de los adultos en Estados Unidos (EEUU) reportó dolor crónico y el 6,9 % dolor crónico de alto impacto, con implicancias funcionales y sociales considerables, según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) [1].

En este espectro, el dolor refractario crónico se define por la ausencia de control analgésico adecuado con opioides potentes o antiinflamatorios a dosis suficientes que ocasionan efectos secundarios intolerables, a pesar de las mejores medidas disponibles, lo que describe un dolor persistente no controlable o resistente a la mayoría de fármacos [2,3]. En estos casos, se emplean estrategias multidisciplinarias y paliativas como rotación de opioides, técnicas ablativas, sedación, ketamina, lidocaína y cannabinoides [4].

El interés clínico por los derivados de *Cannabis sativa* L. se sustenta en la modulación nociceptiva del sistema endocannabinoide mediante los receptores cannabinoides tipo 1 y tipo 2 (CB1/CB2), con una vía farmacológica distinta a los analgésicos convencionales. Diversas fuentes internacionales describen heterogeneidad y falta de estandarización de formulaciones, vías y dosis, variabilidad metodológica, escasez de ensayos pragmáticos y de seguimientos prolongados, y limitaciones de certeza, junto con eventos adversos frecuentes, lo que exige valorar con cuidado el balance entre beneficios y riesgos en el dolor crónico, especialmente en la subpoblación con dolor refractario crónico, donde la necesidad clínica es mayor, y desarrollar estrategias de minimización de riesgos en combinación con otros analgésicos [5–9]. Por esto, el objetivo del estudio fue evaluar la evidencia clínica sobre el uso de *Cannabis sativa* L. y sus derivados para el manejo del dolor crónico refractario en adultos, y describir las dosis, concentraciones, vías de administración y esquemas de titulación reportados en la literatura.

Aspectos botánicos

Cannabis sativa L. es una angiosperma descrita por Carl von Linnaeus en la obra *Species Plantarum*, volumen 2, página 1 027, el uno de mayo de 1 753, y se clasifica según Angiosperm Phylogeny Group IV (APG IV) en el orden Rosales Bercht. & J. Presl, familia Cannabaceae Martinov, género *Cannabis* L. y especie *Cannabis sativa* L. [10–14] (Figura 1).

La especie se describe como una hierba con hojas digitadas y porte de 0,2 m a 6 m de alto. El tallo es acostillado, se vuelve hueco al madurar y muestra tricomas glandulares; las plantas estaminadas son laxamente ramificadas y las

pistiladas son compactas. Las hojas son decusadas en la base del tallo y alternas hacia el ápice; los folíolos son de tres a cinco, en ocasiones hasta nueve, de tres a diez centímetros de largo, a veces hasta veinte, por uno a dos centímetros de ancho, en ocasiones hasta cuatro, con borde aserrado, forma linear lanceolada, nervación pinnada, envés blanquecino estrigoso con puntos glandulares, estípulas triangulares de hasta seis milímetros y pecíolos de dos a siete centímetros. La inflorescencia masculina alcanza hasta 25 cm; la flor masculina presenta sépalos de hasta cuatro milímetros, de ovados a lanceolados y de aspecto pulverulento, con estambres de aproximadamente uno milímetro. La inflorescencia femenina es axilar y la flor pistilada es sésil y abrazada por una bráctea. El fruto corresponde a aquenios ovoides de dos a seis milímetros, pubescentes, con perianto más o menos persistente [14–17] (Figura 1).



Figura 1. Muestra de *Cannabis sativa* L. tomado de *Flora de Nicaragua (Tropicos, Missouri Botanical Garden)* [17].

En los últimos años se han precisado rasgos morfo-ontogénicos clave: en plantas adultas, los fotoperíodos cortos desencadenan la ramificación del ápice, acortan los entrenudos y generan inflorescencias condensadas; niveles elevados de giberelinas revierten esa compactación, lo que confirma un control foto-hormonal del patrón de florogénesis [18]. Asimismo, la caracterización del ciclo completo ha

documentado el cambio de filotaxia de opuesta a alterna hacia el nudo 12, el pico de área foliar en las hojas 12 y el incremento marcado de la densidad de tricomas sobre las brácteas durante la floración, con elongación del pedicelo glandular y expansión de la cabeza secretora [19]. En paralelo, se ha demostrado que la distribución, número y maduración de los tricomas capitata varían según el genotipo y la edad del tejido bracteal, con trayectorias temporales reproducibles a lo largo de 3–8 semanas de floración [20]. Finalmente, revisiones recientes sintetizan un modelo celular de “biofactorías” para los tricomas glandulares de cannabis, destacando fases pre-secretora, secretora y post-secretora, y la coordinación de la maquinaria metabólica y de transporte para acumular cannabinoides y terpenos [21].

Así también, presenta numerosos sinónimos nomenclaturales [10–13], entre ellos:

- *Cannabis americana* Pharm. ex Wehmer.
- *Cannabis chinensis* Delile
- *Cannabis erratica* Siev.
- *Cannabis foetens* Gilib.
- *Cannabis generalis* E.H.L.Krause
- *Cannabis gigantea* Delile ex Vilm.
- *Cannabis indica* Lam.
- *Cannabis indica* f. *afghanica* Vavilov
- *Cannabis indica* var. *afghanica* Vavilov
- *Cannabis indica* var. *kafiristanica* Vavilov
- *Cannabis intersita* Soják
- *Cannabis kafiristanica* (Vavilov) Chrtk
- *Cannabis lupulus* Scop.
- *Cannabis macrosperma* Stokes
- *Cannabis ruderalis* Janisch.
- *Cannabis sativa* f. *afghanica* Vavilov
- *Cannabis sativa* f. *chinensis* (Delile) A.DC.
- *Cannabis sativa* f. *pedemontana* A.DC.
- *Cannabis sativa* f. *vulgaris* (Alef.) Voss
- *Cannabis sativa* subsp. *culta* Serebr.
- *Cannabis sativa* subsp. *indica* (Lam.) E.Small & Cronquist
- *Cannabis sativa* subsp. *intersita* (Soják) Soják
- *Cannabis sativa* subvar. *indica* (Lam.) Asch. & Graebn.
- *Cannabis sativa* var. *afghanica* (Vavilov) McPartl. & E.Small
- *Cannabis sativa* var. *gigantea* (Delile ex Vilm.) Alef.
- *Cannabis sativa* var. *indica* (Lam.) E.Small & Cronquist
- *Cannabis sativa* var. *indica* (Lam.) Wehmer
- *Cannabis sativa* var. *kafiristanica* (Vavilov) E.Small & Cronquist
- *Cannabis sativa* var. *kif* A.DC.
- *Cannabis sativa* var. *macrosperma* (Stokes) Asch. & Graebn.
- *Cannabis sativa* var. *monoica* Holuby
- *Cannabis sativa* var. *praecox* Serebr.
- *Cannabis sativa* var. *ruderalis* (Janisch.) S.Z.Liou
- *Cannabis sativa* var. *ruderalis* Janisch.
- *Cannabis sativa* var. *sativa*, *Cannabis sativa* var. *spontanea* Vavilov
- *Cannabis sativa* var. *vulgaris* Alef.
- *Polygonum viridiflorum* Poir.

Por otro lado, los nombres comunes muestran variación lingüística amplia. En francés se conoce como Chanvre [22]. En inglés se emplean Cannabis, Hemp, Indian hemp, Marijuana, Marihuana, pot, grass y maryjane [23,24]. En italiano se usa Canapa, en retrorromance Chonv, en alemán Hanf, en irlandés Caineab y caineab, en tailandés kancha chin y kancha, y en chino Huo Ma Ren [22,23,25].

Respecto a la distribución geográfica de *Cannabis sativa* L., presenta distribución amplia a escala global y es nativa de regiones de Asia central y occidental. Se encuentra introducida y en muchos casos naturalizada en numerosos países de Europa, Asia, África, Oceanía y América. La Figura 1 muestra el detalle por país y distingue áreas de origen y regiones de introducción [12,23,26,27].

Los países en color verde corresponden al área nativa y los países en color morado al área de introducción [12]. *Cannabis sativa* L. es nativa de Afganistán, Kazajistán, Kirguistán, Pakistán, Tayikistán, Turkmenistán, Uzbekistán y Xinjiang. Se encuentra introducida en Albania, Argelia, Altái, Amur, Islas Andamán, Angola, Arkansas, Assam, Austria, Bangladés, Bielorrusia, Bélgica, Benín, Bolivia, Botsuana, Bulgaria, Buriatia, Camboya, Camerún, República Centroafricana, Rusia europea central, Chad, China norte central, China sur central, China sudeste, Chitá, Colombia, Córcega, Costa Rica, Cuba, Chipre, Checoslovaquia, Dinamarca, República Dominicana, Islas del Egeo oriental, Rusia europea oriental, Himalaya oriental, Ecuador, Eritrea, Etiopía, Fiyi, Finlandia, Francia, Estado Libre, Gambia, Alemania, Ghana, Gran Bretaña, Grecia, Guinea, Islas del golfo de Guinea, Hainan, Hungría, India, Mongolia Interior, Irán, Irak, Irlanda, Irkutsk, Italia, Jamaica, Java, Kamchatka, Kenia, Jabárovsk, Corea, Krasnoyarsk, KwaZulu Natal, Líbano Siria, Islas de So-tavento, Lesoto, Islas de la Sonda Menores, Magadán, Maine, Malauí, Marquesas, Mauricio, México, Marruecos, Mozambique, Nepal, Nevada, Nuevo Hampshire, Nueva Jersey, Nuevo México, Nueva York, Isla Norte de Nueva Zelanda, Isla Sur de Nueva Zelanda, Nicaragua, Islas Nicobar, Cáucaso septentrional, Provincias del Norte, Rusia europea noroccidental, Noruega, Perú, Polonia, Primorie, Puerto

Rico, Rumanía, Ruanda, Reunión, Sajalín, Cerdeña, Senegal, Sicilia, Islas de la Sociedad, Rusia europea meridional, España, Sudán, Suecia, Suiza, Tanzania, Tennessee, Tailandia, Tíbet, Transcaucasia, Trinidad y Tobago, Tuamotu, Islas Tuvalu, Turquía, Turquía europea, Tuvá, Uganda, Vanuatu,

Vermont, Vietnam, Virginia, Washington, Himalaya occidental, Siberia occidental, Virginia Occidental, Islas de Barlovento, Yakutia, Yugoslavia, Zambia, Zaire y Zimbabue [12,23,26,27].

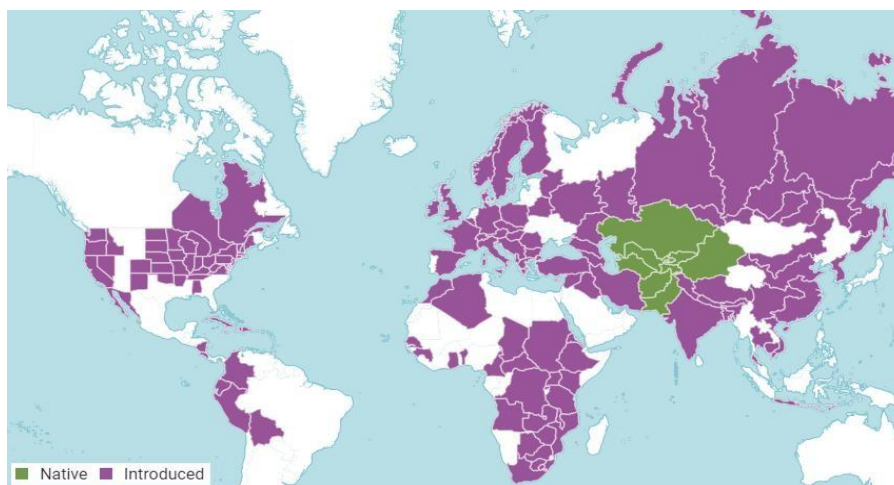


Figura 2. Mapa de distribución de *Cannabis sativa* L. tomado de *Plants of the World Online (POWO)*, Royal Botanic Gardens, Kew [12].

Aspectos fitoquímicos

La composición química de *Cannabis sativa* L. muestra gran diversidad y comprende múltiples clases de metabolitos con distribución diferencial según órgano, etapa de desarrollo y condiciones de poscosecha [28]. En cuanto a los alcaloides, se trata de compuestos nitrogenados con actividad biológica a dosis bajas y con origen en aminoácidos, con al menos diez identificados en raíces, tallos, hojas, polen y semillas. Las amidas fenólicas y las lignanamidas exhiben actividades citotóxica, antiinflamatoria, antineoplásica y analgésica, y en algunos casos citotoxicidad destacada, como en grossamida, cannabisina D y cannabisina G.

Los estilbenoides constituyen un grupo fenólico implicado en mecanismos de defensa vegetal, con alrededor de 19 compuestos identificados y posibles efectos antibacterianos, antifúngicos, antiinflamatorios, antineoplásicos, neuroprotectores, cardioprotectores y antioxidantes. Entre los flavonoides, presentes en forma libre o conjugada con azúcares y localizados principalmente en las hojas, se han descrito más de 20 metabolitos; la canflavina A y la canflavina B han mostrado inhibición de la producción de prostaglandina E, y otros estudios sugieren modulación de la acción de los cannabinoides.

El perfil terpénico comprende alrededor de 120 compuestos responsables del aroma y del sabor de las diferentes variedades, con influencia en la preferencia de los usuarios. El

óxido de cariofileno constituye un volátil aromático destacado que permite la detección con perros entrenados. Estos compuestos se concentran en el aceite esencial, que se obtiene por destilación por arrastre de vapor; el rendimiento depende de la especie y la variedad, del estado fresco o seco del material vegetal y del órgano empleado, ya sean hojas, tallos o inflorescencias.

Los cannabinoides representan los metabolitos más abundantes y exclusivos de la especie, con alrededor de 70 compuestos descritos. El tetrahidrocannabinol (THC) es el más estudiado. Se trata de moléculas de naturaleza terpenofenólica que interactúan con el sistema canabinoide endógeno, se localizan principalmente en la resina de los tricomas y alcanzan mayor concentración en las inflorescencias femeninas. La biosíntesis y el almacenamiento ocurren en forma de ácidos cannabinoides, que se descarboxilan durante el secado y el almacenamiento hasta las formas neutras, como el tetrahidrocannabinol (THC) y el canabidiol (CBD) [28].

Usos de cannabis en salud

El cultivo de *Cannabis sativa* L. se remonta a miles de años, con evidencia de uso en Asia central alrededor del 2 800 a. C., y con aplicaciones médicas y utilitarias en China, India y Persia, donde aportó fibras para textiles y cuerdas y donde recibió valor terapéutico y ritual. En décadas recientes, el interés por su empleo terapéutico aumentó en paralelo con

estudios que resaltan la interacción de sus principales fito-componentes, el THC y el CBD, con el sistema endocannabinoide, lo que sustenta diversos usos en salud.

Además del manejo del dolor, incluido el dolor neuropático, inflamatorio y el dolor crónico refractario, se describen usos como antiemético en náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, como coadyuvante en trastornos espásticos del sistema músculo esquelético y en situaciones de caquexia o desnutrición asociadas a SIDA o cáncer avanzado, donde se busca estimular el apetito y favorecer el estado nutricional [25,28,29]. En cuidados dermatológicos se ha empleado el aceite en preparaciones tópicas, como bálsamo labial, con fines emolientes y protectores de la barrera cutánea [30]. En el ámbito digestivo tradicional se han utilizado las semillas como laxante suave para facilitar el tránsito intestinal y aliviar el estreñimiento, práctica documentada en fuentes clásicas de medicina china [25].

La base mecanística propuesta vincula el THC con la modulación de la percepción nociceptiva a través de receptores CB1 en el sistema nervioso central y al CBD con efectos antiinflamatorios y analgésicos que pueden complementar la acción del THC. Estas aplicaciones se reportan con especial interés cuando los tratamientos convencionales resultan insuficientes, en particular con opioides y antiinflamatorios, y forman parte del repertorio de usos medicinales compilados para *Cannabis sativa* L. en fuentes etnobotánicas y contemporáneas [28,29].

Método de Búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Google Académico, en la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y en MEDLINE/PubMed desde el inicio de cada base hasta el 30 de enero de 2025, en español, inglés y portugués. La BVS aportó literatura regional e internacional a través de LILACS y otras colecciones. Se aplicaron filtros para humanos y adultos cuando la plataforma lo permitió.

La estrategia combinó descriptores Medical Subject Headings (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) con términos libres y sinónimos taxonómicos y vernáculos. Ejemplo para MEDLINE/PubMed: ("Cannabis"[MeSH] OR "*Cannabis sativa*" OR cannabis OR marihuana OR marijuana OR cannabinoid* OR tetrahydrocannabinol OR THC OR cannabidiol OR CBD OR nabiximols OR dronabinol OR nabilone) AND ("Chronic Pain"[MeSH] OR "chronic pain" OR "neuropathic pain" OR "cancer pain") AND (refractory OR refractario OR resistant OR "opioid-refractory") AND (dosis OR

dose OR dosage OR dosing OR titration OR mg OR "mg/mL" OR posología). Para la BVS y Google Académico se usó el mismo bloque temático en español, inglés y portugués, con operadores booleanos equivalentes y comillas para frases exactas.

Se definieron como elegibles estudios en adultos con dolor crónico refractario según criterio clínico, con intervenciones basadas en derivados de *Cannabis sativa* L. (Δ^9 -tetrahydrocannabinol [THC], cannabidiol [CBD], formulaciones balanceadas THC:CBD o análogos autorizados) por cualquier vía y con dosificación explícita en mg, mg/mL o equivalente. Se consideraron ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios no aleatorizados, cohortes, series y reportes de caso cuando informaron dosis, pauta de titulación y desenlaces clínicos. Los desenlaces de interés incluyeron intensidad del dolor en la Escala Visual Analógica (EVA) u otras métricas validadas, interferencia del dolor, consumo de opioides, sueño, calidad de vida y eventos adversos. Se excluyeron estudios en animales o *in vitro*, poblaciones pediátricas, dolor agudo, uso recreativo, artículos sin datos originales y trabajos sin información de dosis o composición de cannabinoides.

Se eliminaron duplicados antes del cribado. Un autor (SCL) revisó títulos y resúmenes, leyó el texto completo de los artículos potencialmente relevantes y extrajo los datos en una plantilla predefinida con: diseño, población, formulación y vía, dosis y esquema de titulación, desenlaces y seguridad, además de fuente de financiamiento cuando estuvo disponible. Una relectura del texto completo sirvió para verificar coherencia y reducir errores de transcripción.

Resultados

La Tabla 1 resume dos ensayos doble ciego sobre cannabinoides en dolor crónico con perfiles de eficacia y seguridad divergentes: en el estudio cruzado de Almog et al. (n=27), una sola inhalación de THC mediante un inhalador de dosis medidas produjo un descenso del dolor frente al basal sostenido hasta 150 minutos, con superioridad de 1,0 mg frente a placebo y reducciones medias cercanas al 39 % con 1,0 mg y 25 % con 0,5 mg; farmacocinéticamente, el THC mostró absorción rápida con T_{max} ~4 min y aumentos dosis-dependientes de C_{max} (14,3 y 33,8 ng/mL) y AUC (300 y 769 ng·min/mL), acompañado de buena tolerabilidad, cambios hemodinámicos pequeños y ausencia de deterioro cognitivo consistente; entre las limitaciones figuran el tamaño muestral reducido, la exposición única, la inclusión

de usuarios experimentados, la falta de registro por un error administrativo y el financiamiento/participación del fabricante del dispositivo, factores que matizan la interpretación; en contraste, el ensayo fase 3 de Lichtman et al. (n=397) con nabiximols oromucosal como coadyuvante en cáncer avanzado no alcanzó significación en la población por intención de tratar para el desenlace primario (mejora mediana del dolor 10,7 % vs 4,5 %; $p=0,0854$), aunque sí

mostró diferencias en el análisis per-protocolo (15,5 % vs 6,3 %; $p=0,0378$) y beneficios en sueño e impresiones globales, sin efecto ahorrador de opioides; los análisis exploratorios sugirieron mayor beneficio en sitios de EE. UU., y el perfil de seguridad fue congruente con eventos esperados (náuseas y mareo) y muertes atribuibles a la progresión oncológica.

Tabla 1. Resumen de diseño y resultados de ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego de cannabinoides en dolor crónico refractario.

Autor y año	Diseño de estudio	Población de estudio	Grupos de comparación	Principales resultados
Almog S et al., 2020	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de diseño cruzado; tres brazos; una inhalación por visita.	27 adultos con dolor neuropático crónico o con síndrome doloroso regional complejo; 25 completaron las tres sesiones.	Placebo (0 mg de THC), 0,5 mg de THC inhalado, 1,0 mg de THC inhalado (dispositivo de dosis medidas).	Ambas dosis redujeron el dolor frente al basal y mantuvieron el efecto hasta 150 min; la dosis de 1,0 mg fue superior a placebo en la EVA (reducción media $\approx$ 39 % con 1,0 mg y $\approx$ 25 % con 0,5 mg; $\geq$ 2 puntos de descenso en un alto porcentaje de participantes). Farmacocinética: C_{max} 14,3 y 33,8 ng/mL; T_{max} $\sim$ 4 min; AUC 300 y 769 ng·min/mL (para 0,5 y 1,0 mg, respectivamente). Seguridad favorable, con eventos leves autolimitados y sin deterioro cognitivo consistente.
Lichtman AH et al., 2018	Ensayo fase 3, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos, como coadyuvante de analgesia.	397 adultos con cáncer avanzado y dolor crónico no controlado pese a opioides optimizados.	Nabiximols en spray oromucosal (THC 27 mg/mL + CBD 25 mg/mL), autotitulación hasta 10 pulverizaciones/día por 2 semanas y luego 3 semanas a dosis estable (n = 199) vs placebo (n = 198), ambos sobre opioides de base optimizados.	Desenlace primario en intención de tratar no significativo: mejora mediana del dolor promedio 10,7 % con nabiximols vs 4,5 % con placebo ($p = 0,0854$). En per-protocolo sí hubo diferencia: 15,5 % vs 6,3 % ($p = 0,0378$). Mejoró el sueño y la impresión global del cambio a favor de nabiximols; no se observó reducción del uso de opioides. Perfil de seguridad esperado (más náuseas y mareo con nabiximols), sin muertes relacionadas al tratamiento.

THC: delta-9-tetrahidrocannabinol. CBD: cannabidiol. C_{max} : concentración máxima. T_{max} : tiempo hasta la concentración máxima. AUC: área bajo la curva. EVA: Escala visual analógica. Intención de tratar: análisis que incluye a todos los pacientes aleatorizados según su asignación original. Per-protocolo: análisis que incluye a los pacientes que cumplieron el protocolo asignado.

En la cohorte australiana de Abelev et al. (2022), adultos con dolor crónico refractario tratados en práctica real con una formulación oral 1:1 de THC y CBD (10 mg/mL cada uno; dosis medias $\approx$ 22,4 mg/día de cada componente) mostraron una reducción significativa del impacto del dolor ($-2,3$ puntos; $p=0,034$) y una tendencia favorable en la

intensidad ($-0,6$; $p=0,053$) durante un seguimiento promedio de $\sim$ 4,5 meses, con mejoras clínicamente relevantes en sueño ($\approx$ 49,3%) y fatiga ($\approx$ 35,6%); la seguridad fue aceptable, pues $\sim$ 60,3% reportó eventos adversos predominantemente leves (somnolencia, boca seca, náuseas, mareo) y no se observaron eventos graves, si bien la ausencia de grupo

control y la heterogeneidad de seguimiento limitan la inferencia causal. En paralelo, el estudio retrospectivo uruguayo de Galzerano-Guida et al. (2019), que empleó aceites sublinguales ricos en CBD (típicamente 5% de CBD y 0,2% de THC) en 355 adultos mayoritariamente mujeres y de edad avanzada, describió a ~7 meses que 60,6% refirió mejoría sintomática (18,9% importante; 41,7% leve-moderada), con un perfil de seguridad favorable (16,3% con eventos leves y una suspensión por rash), aunque el acceso y los costos constituyeron barreras frecuentes y el diseño sin comparador, con evaluación subjetiva y pérdidas al seguimiento, impide atribuir eficacia más allá de señales observacionales.

En el análisis intermedio del estudio CACOS (Schubert et al., 2023), realizado en práctica clínica real, se observaron reducciones estadísticamente significativas en la interferencia del dolor ($p=0,007$), la intensidad ($p=0,003$) y el “pain impact” ($p=0,02$), con 22% de pacientes alcanzando una mejoría clínicamente relevante en la intensidad; los productos balanceados concentraron las mejoras en más dominios y, en artritis, también se apreciaron beneficios con CBD solo, mientras que los preparados dominantes en THC no mostraron ventajas claras, en un contexto de tolerabilidad aceptable (~51% con eventos, principalmente boca seca 24%, somnolencia 19% y fatiga 12%) y limitaciones inherentes a la ausencia de control, la heterogeneidad de dosis/vías y el autoinforme. Por su parte, la serie de casos del UK Medical Cannabis Registry (Harris et al., 2022) documentó a 1, 3 y 6 meses mejoras consistentes en múltiples PROMs de dolor, ansiedad, sueño y calidad de vida ($p<0,05$), junto con reducciones de la dosis equivalente de morfina a 3 meses (mediana -15 mg/día; $p=0,004$) y 6 meses (mediana -10,5 mg/día; $p=0,030$); la seguridad fue globalmente favorable (18,7% con eventos leves-moderados, náuseas la más frecuente), aunque se reportó un evento incapacitante de insomnio transitorio y la pérdida de seguimiento sustancial limita la inferencia causal.

En la cohorte retrospectiva de Horsted T et al., el dolor medio en escala 0–10 disminuyó -1,4 en el primer control ($n=529$; mediana 56 días) y -1,8 en el segundo ($n=214$; mediana 126 días; $p<0,0001$), con 32% y 45% de respondedores $\geq 30\%$ (análisis por protocolo) y ventajas consistentes para la combinación THC/CBD frente a las monoterapias ($p=0,04$ – $0,05$); mejoraron el sueño (~55% y ~49%) y la

calidad de vida (~57% y ~56%), mientras que los eventos adversos fueron frecuentes pero mayormente leves-moderados (42% y 34%), más en THC al primer control, y se registró una hospitalización por alucinaciones tras sobredosis; en dolor oncológico, la proporción con reducciones $\geq 50\%$ fue mayor (42% vs 16%; $p=0,0003$), aunque con posible confusión por mayor uso de THC. A su vez, el estudio transversal en dolor oncológico refractario (Sharon et al., 2024) mostró que aproximadamente 70% de los usuarios de cannabis medicinal refirió mejoría subjetiva y ~40% reportó mejor afrontamiento, con un perfil de seguridad predominantemente leve (fatiga y mareo) y sin requerimientos de atención médica, aunque entre los no usuarios 65% había probado previamente el tratamiento y lo suspendió por ineffectividad o por eventos adversos, lo que resalta la heterogeneidad de respuesta y las limitaciones del diseño para inferir causalidad.

En el análisis retrospectivo del German Pain e-Registry (Ueberall et al., 2022), tras apareamiento por propensión, nabiximols en spray oromucosal (THC:CBD) fue superior a dronabinol oral en adultos con dolor neuropático periférico severo seguidos 24 semanas, con mayor mejoría compuesta (ASR-9: mediana 55,4% vs 40,5%; $p<0,001$), más reducciones clínicamente relevantes del dolor y mayor suspensión de analgésicos de base y de rescate, especialmente opioides, junto con mejor tolerabilidad (eventos relacionados 21,1% vs 35,0% y abandonos por eventos 5,9% vs 14,8%; ambos $p<0,001$), si bien el carácter observacional exige cautela interpretativa; de forma complementaria, el reporte de caso de Helfenstein (2024) en un varón de 61 años con síndrome talámico posictus mostró que el aceite de cannabis de espectro completo, titulado hasta CBD 50 mg/día+THC 2,2 mg/día, se asoció con una reducción del dolor de 9–10/10 a 4/10 ($>50\%$), desaparición de la alodinia gingival, incremento de la independencia funcional de 71 a 97 (+26 puntos) y desescalamiento de polifarmacia, sin eventos adversos atribuibles, lo que ilustra un posible papel adyuvante de la combinación CBD/THC que merece evaluación en ensayos controlados.

En la Tabla 3 se puede observar que las dosis de THC y CBD varían ampliamente según el estudio y la vía de administración, destacando concentraciones combinadas como 22,4 mg/día de cada compuesto en Abelev et al., o rangos porcentuales de 0,2–0,9%V de THC y 5–7,5%V de

CBD en Galzarena et al. Asimismo, Schubert et al. reportaron tanto administración oral (17,5 mg/día de THC y 20 mg/día de CBD) como inhalada (12 mg/día de cada uno), mientras que Harris et al. y Horsted et al. emplearon dosis más bajas (2 mg/día de THC con 20 mg/día de CBD, y 2,5 mg/día de THC con 5 mg/día de CBD, respectivamente).

También se describen esquemas con dosis máximas elevadas, como en Bhaskar et al., con hasta 40 mg/día de THC y 40 mg/día de CBD, y en Helfenstein et al., con 2,2 mg/día de THC junto con 50 mg/día de CBD. Finalmente, Almog et al. registraron la utilización de THC en monoterapia con un rango de 0,5–1 mg/día.

Tabla 2. Resumen de diseño y resultados de estudios observacionales de cannabinoides en dolor crónico refractario.

Autor y año	Diseño de estudio	Población de estudio	Grupos de comparación	Principales resultados
Abelev S et al., 2022	Observacional, prospectivo, abierto y multicéntrico, con análisis transversal de la cohorte para efectividad y seguridad.	Adultos con dolor crónico refractario atendidos en una red de clínicas; seguridad n = 151; calidad de vida n = 71.	Cohorte única sin control externo; comparación intra-paciente entre la primera y la última evaluación. Formulación oral 1:1 (10 mg/mL de THC + 10 mg/mL de CBD); dosis media $\approx$ 22,4 mg/día de THC y 22,4 mg/día de CBD.	El impacto del dolor disminuyó de modo significativo ($-2,3$ puntos; $p = 0,034$) y la intensidad del dolor mostró tendencia ($-0,6$; $p = 0,053$). Mejoraron el sueño ($\approx 49,3\%$) y la fatiga ($\approx 35,6\%$). Aproximadamente el 60,3 % reportó al menos un evento adverso, en su mayoría leve (somnolencia, boca seca, náuseas, mareo).
Galzarena-Guida J et al., 2019	Epidemiológico, observacional, retrospectivo, de cohorte.	355 adultos con patologías crónicas refractarias, mayoría mujeres y personas mayores, seguidos ≈ 7 meses.	Cohorte única sin control; aceite sublingual rico en CBD (típicamente 5 % de CBD y 0,2 % de THC).	El 60,6 % refirió mejoría sintomática (18,9 % importante; 41,7 % leve-moderada); 7,9 % sin cambios. Seguridad favorable (16,3 % con eventos leves; suspensión por rash peribucal en 1 caso). Barreras de acceso y costos fueron motivos frecuentes de abandono.
Schubert EA et al., 2023	Observacional, prospectivo, abierto (análisis intermedio de un estudio de práctica clínica real).	Dolor crónico: seguridad n = 718, calidad de vida n = 296; subcohorte con artritis: seguridad n = 199, calidad de vida n = 92.	Sin grupo control; comparación por proporción CBD:THC del producto (solo CBD, CBD dominante, balanceado, THC dominante).	Reducciones significativas en interferencia del dolor ($p = 0,007$), intensidad del dolor ($p = 0,003$) y "pain impact" ($p = 0,02$). El 22 % logró mejoría clínicamente significativa en la intensidad del dolor. Los productos balanceados se asociaron con mejorías en más dominios. En artritis, mejoraron intensidad e interferencia del dolor, sueño, función social y "pain impact". Aproximadamente el 51 % reportó al menos un evento adverso (boca seca 24 %, somnolencia 19 %, fatiga 12 %).
Harris M et al., 2022	Observacional, longitudinal, serie de casos de registro.	190 adultos con dolor crónico de etiologías variadas en un registro nacional; seguimiento a 1, 3 y 6 meses.	Cohorte única sin control; comparaciones intra-paciente (línea basal vs 1/3/6 meses). Predominaron aceites orales; $\sim 20\%$ utilizó flor vaporizada.	Mejoras significativas en múltiples instrumentos de dolor, ansiedad, sueño y calidad de vida a 1, 3 y 6 meses ($p < 0,05$ en la mayoría). Reducción de la dosis equivalente de morfina a 3 meses (mediana -15 mg/día; $p = 0,004$) y 6 meses

				(mediana -10,5 mg/día; $p = 0,030$) en quienes aportaron datos. Eventos adversos en 18,7 %; la mayoría leves-moderados (náuseas la más frecuente).
Autores no disponibles, s. f.	Observacional, retrospectivo, de un solo centro (práctica clínica real).	826 elegibles en clínica del dolor; analizados 529 en el primer control (mediana 56 días) y 214 en el segundo (mediana 126 días).	Tres esquemas de cannabinoides orales: THC en monoterapia, CBD en monoterapia, combinación THC/CBD; subanálisis por dolor oncológico vs no oncológico.	Reducción media del dolor (escala 0–10) de -1,4 en el primer control y -1,8 en el segundo ($p < 0,0001$). Respuesta ≥ 30 %: 32 % y 45 % (análisis por protocolo), con ventajas consistentes para la combinación. El sueño mejoró en ≈ 55 % y ≈ 49 %; la calidad de vida en ≈ 57 % y ≈ 56 %. Eventos adversos en 42 % y 34 %, más frecuentes con THC en monoterapia al primer control; 1 hospitalización por alucinaciones tras sobredosis.
Sharon H et al., 2024	Observacional, transversal.	252 pacientes con dolor oncológico refractario; 55 % usuarios de cannabis medicinal y 45 % no usuarios en el momento de la encuesta.	Comparación entre usuarios actuales de cannabis medicinal y no usuarios.	Aproximadamente el 70 % de los usuarios informó mejoría subjetiva; ~ 40 % refirió mejor afrontamiento de la enfermedad. Eventos adversos en general leves (fatiga y mareos como los más comunes); ningún caso requirió atención médica por eventos adversos. Entre los no usuarios, el 65 % había probado cannabis medicinal y lo suspendió por ineficacia o por eventos adversos.
Uebera II MA et al., 2022	Observacional, no intervencional, retrospectivo, con cohortes paralelas y apareamiento por puntaje de propensión.	674 adultos (337 por grupo) con dolor neuropático periférico severo refractario, seguidos 24 semanas.	Nabiximols en spray oromucosal (THC:CBD) como coadyuvante vs dronabinol oral (THC) como coadyuvante; dosis medias de THC similares entre grupos.	Mejoría compuesta mayor con nabiximols (mediana 55,4 %) que con dronabinol (40,5 %; $p < 0,001$). Menos eventos relacionados con el tratamiento (21,1 % vs 35,0 %) y menos abandonos por eventos relacionados (5,9 % vs 14,8 %; ambos $p < 0,001$) con nabiximols. Más reducciones clínicamente relevantes del dolor y mayor suspensión de analgésicos, especialmente de opioides potentes de base, con nabiximols.
 Helfenstein T, 2024	Reporte de caso ($n = 1$).	Varón de 61 años con síndrome talámico pos accidente cerebrovascular, dolor neuropático central severo y limitación funcional marcada.	Comparación intra-paciente (línea basal vs 6 meses). Aceite de cannabis de espectro completo, titulado hasta 50 mg/día de CBD + 2,2 mg/día de THC en dos tomas.	El dolor disminuyó de 9–10/10 a 4/10 (> 50 % de reducción) y desapareció la alodinia gingival. La medida de independencia funcional aumentó de 71 a 97 (+ 26 puntos). Se redujo la polifarmacia (suspensión de nortriptilina, codeína y zolpidem; reducción de gabapentina

y dipirona). No se reportaron eventos adversos atribuibles al cannabis.

THC: delta-9-tetrahidrocannabinol. CBD: cannabidiol. PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, cuestionario de 29 ítems. BPI: Brief Pain Inventory. SF-MPQ-2: Short-Form McGill Pain Questionnaire-2. Escala Visual Analógica: escala de 0 a 10 para intensidad de dolor. EQ-5D-5L: EuroQol de 5 dimensiones y 5 niveles. GAD-7: Generalized Anxiety Disorder-7. SQS: Sleep Quality Scale. Apareamiento por puntaje de propensión: técnica de balanceo de covariables para comparar cohortes observacionales.

Tabla 3. Dosis y vías de administración de THC y CBD reportadas en los estudios incluidos.

Cannabinoide	Dosis	Vía de administración	Frecuencia	Autor (ref.)
THC + CBD	22,4 mg/día + 22,4 mg/día	Oral (aceite 1:1; LGP Clásic 10:10)	Diario	Abelev S. et al. (32)
THC + CBD	THC: 0,2–0,9 % v/v + CBD: 5–7,5 % v/v	Sublingual (aceite; titulación)	Diario	Galzerano J. et al. (33) *
THC + CBD	17,5 mg/día + 20 mg/día	Oral	Diario	Schubert E. et al. (34) †
THC + CBD	12 mg/día + 12 mg/día	Inhalado	Diario	Schubert E. et al. (34) †
THC + CBD	2 mg/día + 20 mg/día	Oral/Sublingual (predominante)	Diario	Harris M. et al. (35)
THC + CBD	2,5 mg/día + 5 mg/día	Oral	Diario	Horsted T. et al. (36)
THC	0,5–1 mg/día	Inhalado (dispositivo dosificado)	Diario	Almog S. et al. (38) ‡
THC + CBD	Hasta 40 mg/día + 40 mg/día	No reportado	Diario (máximo)	Bhaskar et al. (39)
THC + CBD	2,2 mg/día + 50 mg/día	Oral (aceite; 2 tomas/día)	Diario	Helfenstein T. (40)
THC + CBD	27 mg/mL + 25 mg/mL	Oromucosal (spray)	Diario	Lichtman A. et al. (41) §

* En la fila de Galzerano J et al. la notación % v/v indica la fracción de volumen del principio activo respecto del volumen total de la solución; por ejemplo, 5 % v/v de CBD equivale a 5 mL de CBD por cada 100 mL de aceite, y 0,2–0,9 % v/v de THC corresponde a 0,2–0,9 mL de THC por cada 100 mL de la formulación.

† El estudio de Schubert E et al. reportó dos esquemas correspondientes al mismo protocolo, uno por vía oral y otro por vía inhalada.

‡ En el ensayo de Almog S et al. la administración de THC se realizó mediante un inhalador de dosis medidas con una sola inhalación por visita, por lo que la posología consignada no representa un régimen crónico diario mantenido, sino microdosis agudas estandarizadas.

§ En el ensayo de Lichtman A et al. el tratamiento correspondió a nabiximols (spray oromucosal con THC 27 mg/mL y CBD 25 mg/mL); los participantes se autotitularon hasta un máximo de 10 pulverizaciones diarias durante dos semanas y continuaron luego con tres semanas a dosis estable.

THC: delta-9-tetrahidrocannabinol. CBD: cannabidiol.

Discusión

El conjunto de señales clínicas respalda que los derivados de *Cannabis sativa* L., en particular las formulaciones con THC y CBD, constituyen una alternativa razonable en el dolor crónico refractario cuando han fallado analgésicos

opioides, antiinflamatorios no esteroideos y esteroides. En la cohorte y en las series de práctica clínica real se documentan reducciones de intensidad e interferencia del dolor, mejoría del sueño y de dominios de calidad de vida, así como suspensión o reducción de analgésicos no cannabinoides en una fracción de pacientes, con un perfil de

seguridad predominantemente leve a moderado, en concordancia con lo observado en ensayos pragmáticos y en registros de uso compasivo [31–40]. Este patrón de beneficios modestos pero clínicamente perceptibles se alinea con la recomendación de British Medical Journal (BMJ) de ofrecer un ensayo terapéutico de cannabinoides no inhalados en dolor crónico cuando la atención estándar no es suficiente [6], siempre que se evalúe de manera explícita el balance beneficio–riesgo y que se apliquen estrategias de minimización de daños.

La racionalidad farmacológica se sustenta en la modulación del sistema endocannabinoide a través de los receptores cannabinoides tipo 1 y tipo 2 (CB1/CB2), con mecanismos distintos a los de los analgésicos convencionales. En este marco, el enfoque clínico recomendable en población refractaria consiste en iniciar con dosis bajas y titular de forma gradual hasta el menor nivel que proporcione alivio clínicamente relevante sin eventos adversos que impidan la adherencia, y con prioridad por preparaciones estandarizadas y por vías no inhalatorias cuando resulte posible. La certeza global de la evidencia para dolor crónico general sugiere efectos analgésicos pequeños a moderados y heterogéneos, con incertidumbre relevante en magnitud y persistencia, y con eventos adversos frecuentes pero usualmente autolimitados como somnolencia, mareos y boca seca; por lo tanto, el uso debe integrarse en esquemas multimodales con objetivos definidos y con seguimiento cercano de eficacia y seguridad [8].

En relación con la comparación entre *Cannabis sativa* L. y *Cannabis indica* Lam., el corpus biomédico reciente utiliza de manera casi universal *C. sativa* L. como paraguas taxonómico para productos medicinales, mientras que *C. indica* Lam. se reconoce con mayor frecuencia como sinónimo o como subespecie dentro de *C. sativa* según propuestas taxonómicas clásicas, lo que refleja una nomenclatura cambiante y no exenta de controversia. La clasificación moderna basada en genómica y metabolómica ha demostrado que las etiquetas comerciales “sativa” e “indica” describen de forma deficiente la variación genética y química, y que la diferenciación que mejor predice respuesta clínica es el quimiotipo, en especial la relación THC:CBD y el perfil de terpenos, más que el epíteto específico o subespecífico [41,42]. A efectos prácticos, los informes de efectividad y seguridad en dolor crónico agrupan los productos por razón THC:CBD en categorías de alto THC, balanceadas y bajas en THC, sin comparaciones formales y directas entre *C. sativa* L. y *C. indica* Lam. en ensayos clínicos, lo que impide afirmar superioridad intrínseca de una sobre otra. En consecuencia, la elección clínica debe centrarse en el quimiotipo, en la estandarización del preparado y en la calidad del control de

fabricación, lo que refuerza el diseño de estudios que comparen perfiles químicos equivalentes en indicaciones homogéneas.

Entre las limitaciones y los asuntos no resueltos de esta revisión se deben resaltar varios aspectos. Primero, la heterogeneidad entre estudios en cuanto a diagnósticos, formulaciones, vías de administración, dosis y escalas de resultado limita la síntesis cuantitativa y la extrapolación, con riesgo de sesgo de selección y de información en cohortes y series. Segundo, el seguimiento suele ser breve y la evidencia sobre sostenibilidad del efecto, tolerancia, trastornos por uso de cannabis, desempeño al conducir y efectos cognitivos a largo plazo permanece incompleta, en particular en adultos mayores y en personas con comorbilidades neuropsiquiátricas o cardiovasculares. Tercero, aunque parte de los ensayos muestra señales favorables, otros no alcanzan significación en análisis por intención de tratar, como ocurrió en cáncer avanzado con nabiximols, lo que subraya la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) pragmáticos bien dimensionados en poblaciones refractarias definidas y con desenlaces centrados en el paciente, adheridos a reportes de dosis y de composición química transparentes [43]. Cuarto, las revisiones sistemáticas vivas y metaanálisis recientes sostienen que los beneficios promedio son pequeños y que los eventos adversos no graves son más frecuentes que con placebo, por lo que la certeza global permanece baja a moderada y dependiente del contexto clínico; este punto exige planificación de discontinuación si no se alcanzan metas predefinidas y empleo de escalas validadas para documentar respuesta [7,44,45]. Finalmente, la regulación heterogénea, la variabilidad de calidad entre productos y la falta de estandarización interlaboratorio añaden incertidumbre operacional que se debe considerar al interpretar resultados y al formular recomendaciones locales.

Conclusión

El uso de CBD y THC obtenidos de *Cannabis sativa* L. para el dolor crónico refractario puede considerarse una alternativa clínica, con señales de beneficio en una proporción de pacientes y un perfil de seguridad caracterizado, en general, por eventos adversos leves a moderados. Dada la heterogeneidad de diagnósticos, formulaciones y métodos, su indicación debe integrarse en abordajes multimodales, con objetivos claros y seguimiento cercano de eficacia y seguridad.

En cuanto a las dosis reportadas, se observaron esquemas variables según formulación y vía. En combinaciones THC:CBD por vía oral, las dosis diarias oscilaron entre 2,5 mg+5 mg y 40 mg+40 mg; para la vía inhalada se notificaron

dosis bajas de THC (aproximadamente 0,5–1 mg/día) y combinaciones hasta 12 mg/día+12 mg/día; en presentaciones oromucosas en spray se describieron concentraciones de 27 mg/mL de THC y 25 mg/mL de CBD con autotitulación; en monoterapia con THC se informaron rangos de 16,6–17,2 mg/día. Estas variaciones respaldan comenzar con dosis bajas y ajustar de forma gradual hasta la mínima dosis eficaz, con preferencia por productos estandarizados y documentación explícita de la pauta utilizada.

Referencias Bibliográficas

- Rikard SM, Strahan AE, Schmit KM, Guy GP. Chronic Pain Among Adults - United States, 2019-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(15):379–85. doi:[10.15585/mmwr.mm7215a1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7215a1)
- Carrillo-Torres O, Medina-Hernández PJ. Entendiendo el concepto de dolor refractario a opioides. *Rev Mex Anestesiología*. 2017;40(2):90-102
- Carrillo Torres O, Gallegos Allier MM, Jiménez Olvera M. Comparación entre dexmedetomidina en infusión intravenosa vs. lidocaína en infusión intravenosa para el control de dolor refractario a tratamiento opioide en pacientes de cuidados paliativos. *Rev Soc Esp Dolor*. 2015;22(1):7–12. doi:[10.4321/S1134-80462015000100002](https://doi.org/10.4321/S1134-80462015000100002)
- Pérez Hernández C, Alonso Babarro A, Ramos Aguerri A, Villegas Estévez F, Virizuela Echaburu JA, eds. GADO: guía para el abordaje interdisciplinar del dolor oncológico [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2017 [citado el 15 de febrero de 2025]. 355 p. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Guia_GADO_dolor_oncologico.pdf
- Sic A, George C, Gonzalez DF, Tseriotis V-S, Knezevic NN. Cannabinoids in Chronic Pain: Clinical Outcomes, Adverse Effects and Legal Challenges. *Neurol Int*. 2025;17(9):141. doi: [10.3390/neurolint17090141](https://doi.org/10.3390/neurolint17090141)
- Busse JW, Vankrunkelsven P, Zeng L, Heen AF, Merglen A, Campbell F, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2021;374:n2040. doi: [10.1136/bmj.n2040](https://doi.org/10.1136/bmj.n2040)
- Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2021;374:n1034. doi: [10.1136/bmj.n1034](https://doi.org/10.1136/bmj.n1034)
- McDonagh MS, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, Morasco B, Kansagara D, et al. Living Systematic Review on Cannabis and Other Plant-Based Treatments for Chronic Pain [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021 [citado el 15 de febrero de 2025]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK575762/>
- Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD012182. doi: [10.1002/14651858.CD012182.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2)
- International Plant Names Index. *Cannabis sativa* L., Sp. Pl. 2: 1027 (1753) [Internet]. 2025 [citado el 15 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.ipni.org/n/306087-2>
- World Flora Online. *Cannabis sativa* L. [Internet]. World Flora Online Consortium; 2025 [citado el 15 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000584001>
- Royal Botanic Gardens, Kew. Plants of the World Online. *Cannabis sativa* L. [Internet]. 2025 [citado el 15 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:306087-2>
- Missouri Botanical Garden. Tropicos: Cannabis sativa L. [Internet]. St. Louis (MO): Missouri Botanical Garden; 2025 [citado el 15 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.tropicos.org/name/21302042>
- Linnaeus C. *Species plantarum* [Internet]. Holmiae: Impensis Laurentii Salvii; 1753 [citado el 15 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://doi.org/10.5962/bhl.title.669>
- Flora of North America Editorial Committee. *Cannabis* Linnaeus, Sp. Pl. 2: 1027. 1753; Gen. Pl. ed. 5, 453, 1754 [Internet]. St. Louis: eFloras.org; 2025 [citado el 15 de febrero de 2025]. Disponible en: http://www.eflora.org/florataxon.aspx?flora_id=1&taxon_id=105522
- Missouri Botanical Garden. Flora Mesoamericana [Internet]. 2025 [citado el 15 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.mobot.org/MOBOT/fm/>
- Missouri Botanical Garden. Flora de Nicaragua [Internet]. 2025 [citado el 15 de febrero de 2025]. Disponible en: <http://legacy.tropicos.org/projectwebportal.aspx?projectid=7&pagename=Home&langid=66>
- Alter H, Sade Y, Sood A, Carmeli-Weissberg M, Shaya F, Kamenetsky-Goldstein R, et al. Inflorescence

development in female cannabis plants is mediated by photoperiod and gibberellin. *Hortic Res.* 2024;11(11):uhae245. doi: [10.1093/hr/uhae245](https://doi.org/10.1093/hr/uhae245)

19. Hesami M, Pepe M, Jones AMP. Morphological Characterization of *Cannabis sativa* L. Throughout Its Complete Life Cycle. *Plants.* 2023;12(20):3646. doi: [10.3390/plants12203646](https://doi.org/10.3390/plants12203646)

20. Punja ZK, Sutton DB, Kim T. Glandular trichome development, morphology, and maturation are influenced by plant age and genotype in high THC-containing cannabis (*Cannabis sativa* L.) inflorescences. *J Cannabis Res.* 2023;5(1):12. doi: [10.1186/s42238-023-00178-9](https://doi.org/10.1186/s42238-023-00178-9)

21. Hancock J, Livingston SJ, Samuels L. Building a biofactory: Constructing glandular trichomes in *Cannabis sativa*. *Curr Opin Plant Biol.* 2024;80:102549. doi: [10.1016/j.pbi.2024.102549](https://doi.org/10.1016/j.pbi.2024.102549)

22. Haupt Verlag AG. *Flora Helvetica* [Internet]. 2025 [citado el 15 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.flora-helvetica.ch/>

23. Missouri Botanical Garden. Wyse Jackson, Peter S. [Internet]. 2025 [citado el 15 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.missouribotanicalgarden.org/plant-science/plant-science/about-science-conservation/research-staff/article/380/wyse-jackson-peter-s>

24. Flora of North America Editorial Committee. *Flora of North America* [Internet]. St. Louis: eFloras.org; 2025 [citado el 15 de febrero de 2025]. Disponible en: http://www.efloras.org/flora_page.aspx?flora_id=1

25. Missouri Botanical Garden. Ethnobotany: *Cannabis sativa* L. – Huo Ma Ren [Internet]. 2025 [citado el 15 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.tropicos.org/ethnobotany/6487>

26. Royal Botanic Gardens, Kew. Sitio web oficial [Internet]. 2025 [citado el 15 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.kew.org/>

27. Govaerts R, Nic Lughadha E, Black N, Turner R, Paton A. The World Checklist of Vascular Plants, a continuously updated resource for exploring global plant diversity. *Sci Data.* 2021;8(1):215. doi: [10.1038/s41597-021-00997-6](https://doi.org/10.1038/s41597-021-00997-6)

28. Ángeles López GE, Brindis F, Cristians Niizawa S, Ventura Martínez R. *Cannabis sativa* L., una planta singular. *Rev Mex Cienc Farm.* 2014;45(4):1–6.

29. Avello L M, Pastene N E, Fernández R P, Córdova M P. Potencial uso terapéutico de cannabis. *Rev Médica Chile.*

2017;145(3):360–7. doi: [10.4067/S0034-98872017000300010](https://doi.org/10.4067/S0034-98872017000300010)

30. Missouri Botanical Garden. Ethnobotany: *Cannabis sativa* L. – Hemp Lip Balm [Internet]. 2025 [citado el 15 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.tropicos.org/ethnobotany/1705>

31. Abelev S, Warne LN, Benson M, Hardy M, Nayee S, Barlow J. Medicinal Cannabis for the Treatment of Chronic Refractory Pain: An Investigation of the Adverse Event Profile and Health-Related Quality of Life Impact of an Oral Formulation. *Med Cannabis Cannabinoids.* 2022;5(1):20–31. doi: [10.1159/000521492](https://doi.org/10.1159/000521492)

32. Galzerano Guida J, Orellana Navone CC, Ríos Pérez MD, Coitiño González AL, Velázquez Ramos PM, Galzerano Guida J, et al. Cannabis medicinal como recurso terapéutico: estudio preliminar. *Rev Médica Urug.* 2019;35(4):113–37. doi: [10.29193/rmu.35.4.5](https://doi.org/10.29193/rmu.35.4.5)

33. Schubert EA, Johnstone MT, Benson MJ, Alffenaar JC, Wheate NJ. Medicinal cannabis for Australian patients with chronic refractory pain including arthritis. *Br J Pain.* 2023;17(2):206–17. doi: [10.1177/20494637221147115](https://doi.org/10.1177/20494637221147115)

34. Horsted T, Hesthaven KL, Leutscher PDC. Safety and effectiveness of cannabinoids to Danish patients with treatment refractory chronic pain—A retrospective observational real-world study. *Eur J Pain.* 2023;27(2):234–47. doi: [10.1002/ejp.2054](https://doi.org/10.1002/ejp.2054)

35. Sharon H, Agbaria Y, Brill S, Santiago J de, Hochberg U. Medical cannabis for refractory cancer-related pain in a specialised clinical service: a cross-sectional study. *BMJ Support Palliat Care.* 2024;14(3):345–52. doi: [10.1136/spcare-2023-004421](https://doi.org/10.1136/spcare-2023-004421)

36. Almog S, Aharon-Peretz J, Vulfsons S, Ogintz M, Abalia H, Lupo T, et al. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur J Pain.* 2020;24(8):1505–16. doi: [10.1002/ejp.1605](https://doi.org/10.1002/ejp.1605)

37. Bhaskar A, Bell A, Boivin M, Briques W, Brown M, Clarke H, et al. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *J Cannabis Res.* 2021;3(1):22. doi: [10.1186/s42238-021-00073-1](https://doi.org/10.1186/s42238-021-00073-1)

38. Helfenstein T. A Cannabis medicinal na reabilitação da Síndrome talâmica: relato de caso. *Rev Bras Cannabis.* 2024;3(1):17–17. doi: [10.58731/2965-0771.2024.20](https://doi.org/10.58731/2965-0771.2024.20)

39. 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*. 2018;55(2):179-188.e1. doi:[10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001)
40. Ueberall MA, Essner U, Silván CV, Mueller-Schwefe GH. Comparison of the effectiveness and tolerability of Nabiximols (THC:CBD) oromucosal spray versus oral dronabinol (THC) as add-on treatment for severe neuropathic pain in real-world clinical practice: retrospective analysis of the German Pain e-Registry. *J Pain Res*. 2022;15:267–86. doi: [10.2147/JPR.S340968](https://doi.org/10.2147/JPR.S340968)
41. Watts S, McElroy M, Migicovsky Z, Maassen H, van Velzen R, Myles S. Cannabis labelling is associated with genetic variation in terpene synthase genes. *Nat Plants*. 2021;7(10):1330–4. doi:[10.1038/s41477-021-01003-y](https://doi.org/10.1038/s41477-021-01003-y)
42. Schwabe AL, Hansen CJ, Hyslop RM, McGlaughlin ME. Comparative genetic structure of *Cannabis sativa* including federally produced, wild collected, and cultivated samples. *Front Plant Sci*. 2021;12:675770. doi: [10.3389/fpls.2021.675770](https://doi.org/10.3389/fpls.2021.675770)
43. GW Pharmaceuticals Ltd. Sativex® for Relieving Persistent Pain in Participants With Advanced Cancer [Internet]. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01262651. 2010 [citado el 15 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01262651>
44. Barakji J, Korang SK, Feinberg J, Maagaard M, Mathiesen O, Gluud C, et al. Cannabinoids versus placebo for pain: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *PloS One*. 2023;18(1):e0267420. doi:[10.1371/journal.pone.0267420](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267420)
45. Chou R, Ahmed AY, Iyer S, Dana T, Bougatsos C, Morasco BJ. Living systematic reviews: examining excluded full-text articles to better understand the evidence base on plant-based treatments for chronic pain [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2024 [citado el 15 de febrero de 2025]. Report No.: 24-EHC007. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599563/>