



Cannabis medicinal en el tratamiento del dolor crónico visceral

Medical cannabis treatment in patients with visceral chronic pain

R. Abalo Delgado¹ y J. de Santiago Moraga²

¹Área de Farmacología y Nutrición y Bromatología. Departamento de Ciencias Básicas de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos (URJC). Alcorcón. Grupo de Investigación de Alto Rendimiento en Fisiopatología y Farmacología del Sistema Digestivo (NeuGut-URJC). Alcorcón. Unidad Asociada I+D+i del Instituto de Química Médica (IQM). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. Grupo de Trabajo de Ciencias Básicas en Dolor y Analgesia de la Sociedad Española del Dolor (SED) Madrid. Grupo de Trabajo de Cannabinoides de la Sociedad Española del Dolor. Madrid, España. ²Departamento de Anestesiología y Unidad del Dolor. Hospital Quironsalud Tenerife. Grupo de Trabajo de Cannabinoides de la Sociedad Española del Dolor. Madrid, España

RESUMEN

El dolor visceral crónico es muy frecuente e incapacitante. El dolor visceral secundario crónico debe distinguirse de los estados de dolor visceral primario crónico, que se consideran enfermedades por derecho propio. El dolor visceral crónico primario es una categoría del dolor de tipo nociplástico, que se caracteriza por una nocicepción alterada sin evidencia clara de daño tisular real o potencial.

El manejo del dolor visceral crónico primario es un desafío, ya sea por falta de eficacia farmacológica o por intolerancia de los efectos secundarios. En este contexto, el tratamiento con cannabinoides puede ser una alternativa útil en estos pacientes.

En esta revisión, tras explicar brevemente los mecanismos fisiopatológicos implicados en el dolor visceral crónico y su relación con el sistema endocannabinoide, revisaremos la evidencia actual sobre la utilización de cannabinoides en el tratamiento del dolor crónico visceral.

Palabras clave: Cannabis medicinal, dolor crónico, dolor visceral, evidencia.

ABSTRACT

Chronic visceral pain is very common and disabling. Chronic secondary visceral pain must be distinguished from chronic primary visceral pain states that are considered diseases in their own right. Primary chronic visceral pain is a category of nociplastic-like pain, characterized by impaired nociception without clear evidence of actual or potential tissue damage. Management of primary chronic visceral pain is challenging, either due to lack of pharmacological efficacy or intolerance to side effects. In this context, treatment with cannabinoids can be a useful alternative in these patients.

In this review, after briefly explaining the pathophysiological mechanisms involved in chronic visceral pain and its relationship with the endocannabinoid system, we will show the current evidence on the use of cannabinoids in the treatment of chronic visceral pain.

Key words: Medical cannabis, chronic pain, visceral pain, evidence.

INTRODUCCIÓN

El dolor crónico visceral es muy prevalente. Este se puede dividir, según su etiología, en orgánico o funcional. El dolor visceral crónico primario, o funcional, es el dolor sin evidencia de anomalía anatómica, inflamatoria, metabólica o neoplásica. El dolor visceral crónico primario es una categoría de dolor de tipo nociplástico [1]. El dolor nociplástico se debe a una nocicepción alterada, sin evidencia clara de daño tisular real o potencial [2].

El manejo de estas afecciones de dolor crónico primario es un desafío, y los medicamentos actuales brindan en su mayoría solo un alivio modesto [3]. El tratamiento con gabapentinoides, antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina debe titularse para evitar efectos adversos intolerables, y debe individualizarse debido a las importantes diferencias interindividuales [3]. Es en este contexto en el que los medicamentos a base de cannabis pueden tener su sitio para el tratamiento del dolor visceral crónico refractario [2].

En esta revisión describiremos primero sucintamente las características básicas del dolor visceral y el papel

del cannabis medicinal en este contexto. En segundo lugar, revisaremos la evidencia sobre la utilización del cannabis medicinal en el tratamiento del dolor crónico visceral.

CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR VISCERAL

El dolor visceral se define como el tipo de dolor que se origina en los órganos internos, dentro de las cavidades abdominal y pélvica, además de la cabeza y la región del cuello [4,5]. El dolor visceral es una causa frecuente de consulta y atención médica, sea por un proceso agudo, como angina de pecho, úlcera de estómago, apendicitis o cólicos biliares o nefríticos, o asociado a trastornos crónicos, sean estos de tipo funcional (sin evidencia clara de base orgánica que pueda explicar el trastorno), inflamatorio o, incluso, canceroso. Además, puede generarse también, directa o indirectamente, por tratamientos médicos, como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia [4].

Como se resume en la Tabla I, el dolor visceral presenta una serie de características anatómicas y funcionales

TABLA I
CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS Y FUNCIONALES DEL DOLOR VISCERAL [4]

<i>Características anatómicas*</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de terminales nerviosas especializadas - Campos receptivos con alto solapamiento - Sistema aferente extrínseco dual (las aferentes sensoriales ascienden junto con las proyecciones neuronales parasimpáticas y simpáticas del SNA) - Dicotomización de fibras, de manera que una única neurona aferente puede inervar dos vísceras - Los somas de las neuronas aferentes de los GRD que inervan las vísceras son más grandes que los de las que inervan estructuras somáticas - Las neuronas aferentes viscerales de los GRD presentan una mayor expresión de CGRP y de canales TRPV1, Na 1.8 y ASIC3 que las somáticas - Las aferencias de primer orden llevan información a varios segmentos espinales - La localización de las terminales aferentes de primer orden en la médula espinal es relativamente discreta (asta dorsal superficial, lámina V y central) - Las aferencias de segundo orden ascienden por la columna dorsal - Organización no somatotópica de las aferentes en la columna dorsal espinal y el tálamo centrolateral (en contraste con las vías espinotalámicas laterales) - Pobre representación en la corteza sensorial S1 - Extensa divergencia en el SNC
<i>Características funcionales</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Número relativamente pequeño de estímulos que ocasionan respuestas de dolor visceral: distensión, inflamación, isquemia - Hiperalgnesia e hipersensibilidad cruzada (viscerovisceral) - Respuestas visceromotoras y dolor referido a estructuras somáticas dentro del mismo segmento metamérico - Respuestas más intensas a los estímulos nociceptivos que las respuestas de dolor somático, tanto emocionales (afectivas: ansiedad, depresión) como del SNA (palidez, sudoración profusa, náuseas, alteraciones GI, cambios en la temperatura corporal, en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca y respiratoria)

*Ver Figuras 1 y 2 para completar información.

ASIC3: canal iónico sensible a ácido, tipo 3. CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina. GI: gastrointestinal. GRD: ganglios de las raíces dorsales. Na: canales de sodio. SNA: sistema nervioso autónomo. SNC: sistema nervioso central. TRPV1, receptor vanilloide de tipo 1.

diferenciales que conviene recordar para establecer un manejo adecuado [4]. Esencialmente, el dolor visceral es difícil de localizar de manera precisa, se acompaña frecuentemente de dolor referido a estructuras somáticas, produce respuestas motoras inespecíficas (regionales o de todo el organismo), así como respuestas autonómicas y afectivas intensas, por lo que se puede acompañar de ansiedad y depresión, o verse reforzado (o incluso provocado) por la presencia de estas condiciones psicológicas adversas. De hecho, aunque algunos tipos de dolor funcional podrían ser la “secuela” de una infección o inflamación previa en la víscera (habrían sido “orgánicos” en origen); otros parecen derivar de factores como el estrés [6], que parece producir una modulación epigenética de la nocicepción visceral [7].

En lo que se refiere al sistema nervioso autónomo (SNA) (Figura 1) conviene recordar que el sistema nervioso simpático (SNS) moviliza al organismo para responder a situaciones de “lucha o huida” y se activa, por ejemplo, cuando se produce estrés ortostático, cambios de temperatura, hipoglucemia, hemorragias, ejercicio físico o determinadas emociones. En cambio, el sistema nervioso parasimpático (SNPS) es el que está activado en condiciones de reposo, favoreciendo la digestión, la diuresis y la defecación. Una tercera división del SNA es el sistema nervioso entérico (SNE), que reside en la pared del tracto gastrointestinal y controla la digestión. Las funciones del SNA están bajo la influencia de diversos centros encefálicos (Tabla II) [8]. En líneas generales, se puede decir que la activación

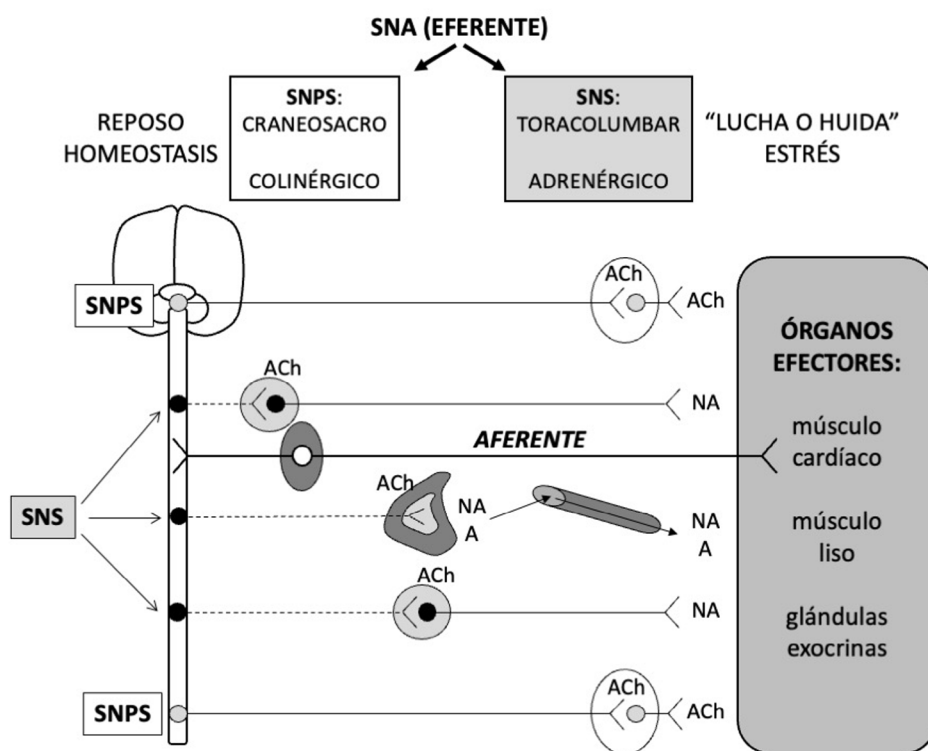


Fig. 1. Representación anatómica del sistema nervioso autónomo (SNA). Las vías eferentes del SNA están formadas por dos neuronas, una que parte del sistema nervioso central (SNC) y hace sinapsis en un ganglio intermedio, y otra que parte de dicho ganglio y llega hasta el órgano efector. Se diferencian en: su origen anatómico en el SNC, localización del ganglio intermedio en el que hace sinapsis la neurona preganglionar (y, por tanto, longitud de ambas neuronas), y el neurotransmisor que liberan en la sinapsis con el órgano efector. El sistema nervioso parasimpático (SNPS) es también conocido como craneosacro (la neurona preganglionar, muy larga, parte de los núcleos III, VII, IX y X del encéfalo y segmentos S2-S4 de la médula espinal), o colinérgico (libera acetilcolina, ACh) y sus ganglios se sitúan muy cerca del órgano efector, incluso en su pared. El sistema nervioso simpático (SNS) se conoce también como toracolumbar (la neurona preganglionar, mucho más corta que la del SNPS, parte de los segmentos T1-L2 de la médula espinal) o adrenérgico (libera noradrenalina, NA, salvo en las glándulas sudoríparas, en que libera ACh); los ganglios del SNS están relativamente cerca de la médula espinal (ganglios prevertebrales y/o paravertebrales o cadena simpática); la médula adrenal (glándula endocrina que funciona como un ganglio modificado del SNS), que, además de NA, también libera adrenalina (A) a la sangre, también forma parte del SNS. Las vías aferentes del SNA recogen la información desde el órgano efector y la envían al SNC, acompañando a las vías eferentes; están formadas por una sola neurona, y su soma está situado en un ganglio relativamente cercano a la estructura del SNC correspondiente (Figura 2). El SNPS está encargado de mantener la homeostasis de las vísceras y su actividad predomina en situaciones de reposo. El SNS, en cambio, se activa en situaciones de “lucha o huida” (estrés, en sentido amplio del término).

TABLA II
CONTROL CENTRAL DE LAS FUNCIONES DEL SNA (8)

Localización	Núcleo o área del SNC	Control sobre el SNA
Cerebro anterior	Ínsula	Recibe e integra sensaciones desde las vísceras, incluyendo las de dolor, y temperatura; envía la información a la corteza cingular anterior
	Corteza cingular anterior	Procesamiento emocional y cognitivo de las señales recibidas desde la ínsula
	Corteza cingular media	Está implicada en la localización del esfuerzo para controlar el comportamiento
	Amígdala	Proporciona un valor afectivo o emocional a la información sensorial recibida desde las cortezas insular y cingular anterior y media
	Hipotálamo	Inicia patrones de actividad del SNA: respuestas endocrinas y de excitación frente a los estresores internos o externos
Cerebro medio	Sustancia gris periacueductal	Coordina y regula las respuestas autonómicas, somatomotoras y de dolor frente al estrés
Puente de Varolio dorsolateral	Núcleo parabraquial	Controla los reflejos cardiovasculares, respiratorios y gastrointestinales

SNA: sistema nervioso autónomo. SNC: sistema nervioso central.

simpática induce, facilita o potencia el dolor crónico, mientras que el SNPS parece tener efectos inhibidores del dolor y antiinflamatorios [8,9]. La relación, bidireccional, del SNE con el sistema nervioso central (SNC) es lo que se conoce como eje intestino-cerebro, y los trastornos funcionales digestivos, en los que el dolor visceral es un síntoma cardinal, se consideran trastornos de este eje [10].

El dolor visceral ocasionado en una víscera concreta puede sensibilizar otras estructuras viscerales y también las somáticas, del mismo segmento metamérico. En grandes líneas, se puede producir una hipersensibilización visceral por sensibilización de las aferentes sensoriales primarias que inervan las vísceras, por hiperexcitabilidad de las neuronas ascendentes espinales (sensibilización central), que reciben la información sensorial de las aferentes viscerales y la transmiten a centros superiores, o por la desregulación de las vías descendentes que modulan la transmisión nociceptiva espinal [4,8].

Todas estas características se pueden observar también en animales de experimentación, en los que se realiza la evaluación preclínica de nuevas estrategias de tratamiento [4,11,12]. Los estudios preclínicos han empleado diferentes métodos para evaluar nuevas estrategias para paliar el dolor visceral (Tabla III). El primero es un método que produce un dolor visceral agudo inespecífico, y se emplea para una identificación rápida de nuevos fármacos con capacidad analgésica. Se trata del test del ácido acético o test de las contorsiones (en inglés, *writhing test*), en el que la inyección intraperitoneal de ácido acético diluido (aunque también se pueden usar otros agentes) ocasiona una irritación aguda de la cavidad peritoneal que, debido a la consiguiente liberación de prostaglandinas y de citoquinas proinflamatorias, se traduce en un comportamiento alterado (hiperextensión del abdomen y de las patas

traseras) del animal (generalmente ratón), fácilmente cuantificable.

Los demás métodos tratan de simular tipos de dolor visceral específicos, generalmente, mediante la estimulación directa de la víscera de interés, como los diferentes órganos gastrointestinales, genitourinarios, el páncreas o el corazón. Los estímulos que se emplean en este caso son muy variados (isquemia, estimulación química irritativa o inflamatoria, distensión mecánica de órganos huecos, infección o parasitosis, estrés...) y se pueden aplicar de manera única o combinada (Tabla III). Mención aparte merecen los modelos de endometriosis [12], en los que se implanta tejido uterino en la cavidad abdominal/pélvica o en otras localizaciones (músculo gastrocnemio, por ejemplo), y de calculosis, en el que se instila cemento dental en el uréter y se deja que fragüe en él para ocasionar piedras artificiales y mimetizar dolores cólicos que, a veces, se combinan en el mismo animal con endometriosis experimental [26]. En todos estos modelos de dolor "específico", se pueden valorar muchos tipos de respuestas distintas [4,11,12]: cambios en el comportamiento del animal (espontáneo o en respuesta a estímulos específicos), reactividad muscular, cambios en la función cardiovascular, en la temperatura o en la frecuencia respiratoria, modificaciones en la actividad electrofisiológica de las neuronas periféricas o centrales implicadas en la transmisión del dolor, activación de regiones cerebrales específicas mediante técnicas inmunohistoquímicas (c-fos) o imagen biomédica (micro-PET), etc. Por supuesto, además de estos estudios funcionales, en los que se pueden aplicar fármacos para determinar los mecanismos implicados en las distintas respuestas de dolor, se pueden obtener muestras de plasma/suero y tisulares para su análisis mediante técnicas de anatomía patológica, inmunohistoquímica, bioquímica y biomolecular, que ayuden a dilucidar dichos mecanismos.

TABLA III
PRINCIPALES MODELOS PRECLÍNICOS DE DOLOR VISCERAL [4,11]

<i>Nombre del test o modelo (ejemplos)</i>	<i>Órgano implicado</i>	<i>Estímulo empleado</i>	<i>Parámetro que se registra (in vivo)</i>	<i>Observaciones</i>
Test de las contorsiones (<i>writhing test</i>) [13-16]	Cavidad peritoneal*	Ácido acético diluido (0,6 %), ip	Número de contorsiones (hiperextensiones de abdomen y patas traseras), durante 20 min tras el estímulo	Uso para identificación rápida ("screening") de fármacos analgésicos. Generalmente, en ratón Pueden emplearse otros agentes irritantes (p-fenilquinona)
Pancreatitis [17,18]	Páncreas	Ceruleína TNBS Exposición crónica a dieta hipergrasa + alcohol	Dolor somático referido (por ejemplo, test de los filamentos de Von Frey aplicado sobre el abdomen rasurado)	La ceruleína se administra por vía ip en el cuadrante inferior derecho del abdomen (por ejemplo, 10 dosis de 0,05 mg/kg, 1/hora) para producir pancreatitis aguda El TNBS se emplea para producir pancreatitis crónica, tras su inyección intraductal La pancreatitis crónica se puede producir también en animales expuestos crónicamente a una dieta hipergrasa y alcohol
Distensión mecánica [19-21]	Órganos huecos: - GI: estómago, intestino delgado, colorrecto - GU: vejiga urinaria, útero, vagina	Aumentos de presión/volumen de la cavidad mediante un balón que se infla con aire o con agua mediante un esfigmomanómetro, un baróstato, etc.	Cambios en el comportamiento: contracciones abdominales Cambios en la reactividad muscular: electromiografía Cambios en los parámetros del SNA: función cardiovascular, temperatura, frecuencia respiratoria... Actividad neuronal: electrofisiología, imagen biomédica...	El protocolo de estimulación puede ser tónico (sostenido durante un intervalo prolongado hasta el siguiente estímulo) o fásico (breve, con descansos prolongados entre estímulos) Se pueden usar estímulos no nocivos o nocivos, de modo que, ante una hipersensibilización, se observarán alodinia o hiperalgesia, respectivamente Se puede repetir el protocolo de estimulación en diferentes momentos para detectar sensibilización mecánica o realizarlo en un órgano previamente sensibilizado mediante irritación química, inflamación, infección o estrés
Irritación química, inflamación [20,22]		Ácido acético más o menos diluido, aceite de ricino (<i>croton oil</i>), aceite de mostaza, DNBS, TNBS, DSS		Estos estímulos habitualmente se emplean para sensibilizar el órgano antes de evaluar su respuesta a la estimulación mecánica La instilación intracolónica de ácido acético al 0,4 % y al 4 % se usan para simular SII o EII, respectivamente DNBS y TNBS se emplean en instilación intracolónica (mediante una sonda rectal o directamente en el colon proximal, tras cirugía) para simular enfermedad de Crohn El DSS administrado en el agua de bebida se emplea para simular colitis ulcerosa

(Continúa en la página siguiente)

TABLA III (CONT.)
PRINCIPALES MODELOS PRECLÍNICOS DE DOLOR VISCERAL [4,11]

Nombre del test o modelo (ejemplos)	Órgano implicado	Estímulo empleado	Parámetro que se registra (in vivo)	Observaciones
Infección [23]	GI	Bacterias (<i>E. coli...</i>), virus, parásitos (<i>Trichinella spiralis</i> , <i>Giardia...</i>)		El agente infeccioso se inocula en el órgano de interés para el estudio (en el tracto GI, habitualmente mediante una sonda intragástrica o intracolónica) Estos estímulos se emplean habitualmente para sensibilizar el órgano antes de evaluar su respuesta a la estimulación mecánica
Estrés [24,25]	GI	Estresores de muy diversos tipos, tanto físicos como "psicológicos": aislamiento, cambio de ciclo de luz, estímulos eléctricos dolorosos en las patas, poco serrín en la jaula o dejarlo empapado o impregnado con el olor de un predador, natación forzada, exposición a un entorno inescapable cubierto de agua, frío y restricción de movimiento, retirada de comida o de bebida, situar la jaula con determinada inclinación...		Se pueden aplicar paradigmas de estrés agudo o repetido, en cuyo caso puede ser homotípico (se repite un solo estresor) o heterotípico (se aplican diferentes estresores en orden impredecible, uno al día o a la semana) Se pueden aplicar en individuos adultos o durante la etapa neonatal (a las crías) o prenatal (a las madres gestantes) El nivel de estrés se valora mediante cambios en el comportamiento (congelación, tigmotaxia...), en las defecaciones (aumenta el número de bolos fecales y su grado de hidratación, hasta generar diarrea) o en los niveles de corticosterona en plasma o heces Un estresor frecuentemente aplicado durante la lactancia (estrés neonatal) para mimetizar en la descendencia adulta los signos de SII, es la separación materna, que puede ser de 2 h/día a lo largo de varios días o de 24 h un solo día

*El dolor generado en el test de las contorsiones es relativamente inespecífico y agudo, y, aunque muchos autores lo consideran dolor visceral, se suele emplear en la búsqueda de nuevos analgésicos, independientemente de su uso final (dolor somático o visceral).

DNBS: ácido dinitrobenzeno sulfónico. DSS: sulfato de dextrano sódico. EI: enfermedad inflamatoria intestinal. GI: gastrointestinal. GU: Genitourinario. Ip: intraperitoneal. SII: síndrome de intestino irritable. SNA: sistema nervioso autónomo. TNBS: ácido trinitrobenzeno sulfónico.

Idealmente, en estos modelos, las nuevas estrategias de tratamiento deberían ser eficaces para aliviar y/o prevenir las respuestas de dolor, y seguras (sin efectos adversos), del mismo modo que se espera lo sean, si progresan hacia estudios clínicos, en el humano. Además, sea cual sea la víscera en la que se origina el dolor, es importante tener en cuenta que cualquier estrategia de tratamiento del dolor visceral debería ser capaz de preservar la función de la víscera (o, idealmente, normalizarla, en caso de que el proceso patológico causante del dolor la hubiera afectado). Esto no es siempre posible, debido a los efectos colaterales que cualquier estrategia terapéutica puede ocasionar. De

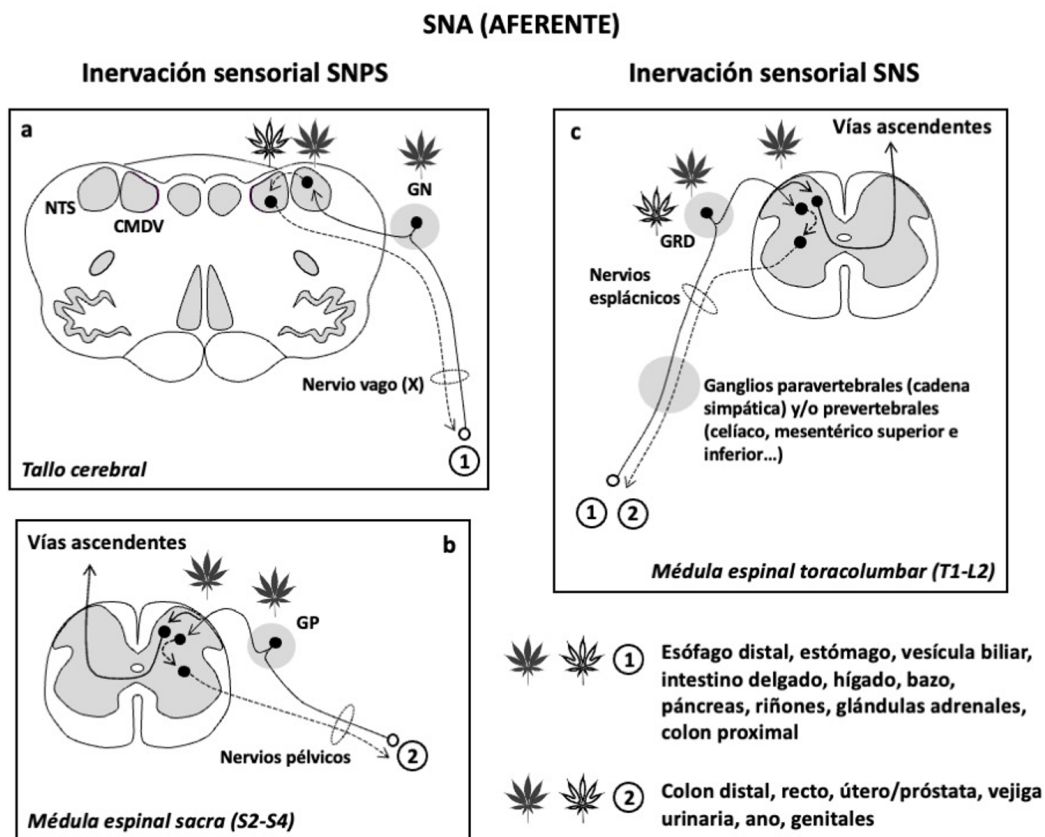
hecho, el uso de fármacos analgésicos típicos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o los opioides, deriva frecuentemente en la aparición de alteraciones en la función y/o la integridad de algunas vísceras, como los órganos del tracto gastrointestinal, lo cual limita su utilidad clínica y justifica y alienta la búsqueda de alternativas, entre ellas, los cannabinoides y el cannabis medicinal. En todo caso, dado el importante impacto del dolor visceral en la calidad de vida de los pacientes, incluso si sirven "únicamente" para aumentar la eficacia y seguridad de estos fármacos tradicionales, por su uso en combinación, la investigación en estas nuevas alternativas ya merece la pena.

CANNABINOIDES Y DOLOR VISCERAL

Una premisa previa importante para entender los estudios funcionales preclínicos y clínicos es el marco anatómico. La distribución de los componentes (receptores, ligandos, enzimas de síntesis y metabólicas...) del sistema cannabinoide endógeno (SCE) en los órganos viscerales y en las vías implicadas en la transmisión del dolor visceral fue descrita ya tempranamente mediante ensayos de unión a receptor, autorradiografía, inmu-

nocitoquímica e hibridación *in situ* [4,27]. Además de los componentes del SCE "canónico", el endocannabinoide o SCE "expandido" incluye otros receptores y ligandos relacionados, cuya expresión también se ha descrito en distintas vísceras (como el tracto gastrointestinal [28]).

En general, la activación de los receptores CB1 y CB2 (representados en la Figura 2 a lo largo de las vías de dolor visceral [4,29]) produce efectos antinociceptivos en distintos modelos preclínicos de dolor



CMDV: complejo motor dorsal del vago. NTS: núcleo del tracto solitario.

Fig. 2. Representación de las vías de dolor visceral y situación de los receptores cannabinoide CB1 y CB2 en las distintas estructuras nerviosas y viscerales implicadas. Las vías del dolor visceral forman parte de las aferencias sensoriales del sistema nervioso autónomo (SNA). Como corresponde a su paralelo eferente, las aferentes del sistema nervioso parasimpático (SNPS) se subdividen anatómicamente en dos partes, en función de las vísceras que inervan (señaladas en la imagen como 1 y 2), y llevan la información al sistema nervioso central (SNC) a través de: a) los nervios craneales (en la imagen está representado el nervio vago, X; las aferentes sensoriales vageles tienen su soma en el ganglio nodoso [GN] y llevan la información a núcleos del tallo cerebral); b) los nervios pélvicos (las aferentes sensoriales pélvicas tienen su soma en los ganglios pélvicos, GP, y llevan la información al asta dorsal de la médula espinal sacra). En condiciones normales, las aferentes del SNPS llevan información fisiológica, y solo contribuyen a la sensación dolorosa ante estímulos muy intensos o cuando las vísceras están hipersensibilizadas. En c se representan las vías aferentes del SNS, que llevan la información sensorial, a través de los nervios espláncnicos, hasta el asta dorsal de la médula espinal toracolumbar. Las aferentes del SNS tienen su soma en los ganglios de las raíces dorsales (GRD) de la médula espinal y pueden transmitir información dolorosa visceral de cualquier intensidad. La información sensorial que llega a cualquier segmento de la médula espinal (toracolumbar o sacro) se transmite hasta el encéfalo a través de las vías ascendentes del dolor. Las hojas de cannabis representan los receptores CB1 (negra) y CB2 (blanca), en el tracto gastrointestinal; aunque en condiciones basales, los niveles de expresión de los receptores CB2 pueden ser bajos o muy bajos en el tracto gastrointestinal, pueden aumentar mucho en condiciones de inflamación o de estrés y facilitar un efecto antinociceptivo de este receptor, por ejemplo, en los GRD.

visceral (ver ejemplos en la Tabla III). Por otra parte, el receptor TRPV1 está implicado en la sensibilización mecánica e inflamatoria de vísceras huecas, como el colon [19,22,23]. Sin embargo, la participación de otros componentes del endocannabidioma en el desarrollo y/o transmisión del dolor visceral no está tan claramente establecida.

Factores como el sexo [30], la edad [31,32], o la carga genética (polimorfismos genéticos [33,34]) pueden tener una influencia importante en la distribución y la actividad de los componentes del endocannabinoide en los individuos, pero esta no se ha estudiado en profundidad, ni en animales ni en humanos, especialmente en lo que se refiere al dolor visceral. Además, el endocannabinoide es muy dinámico, y la expresión de sus componentes en los distintos órganos se modifica en respuesta a distintas circunstancias. La inflamación es una de las causas que más alteran esta expresión [27,29,35], pero también lo hace el estrés [24,36] o las variaciones en la microbiota intestinal [37]. Por ejemplo, la expresión del receptor CB2 y la liberación de endocannabinoides aumentan mucho en el intestino inflamado, y se ha propuesto que este receptor es clave en los mecanismos de “freno” y reparación del proceso inflamatorio, así como el alivio de sus síntomas, incluyendo el dolor visceral, dado que también se expresa en las vías del dolor [29] (Figura 2). En definitiva, los cambios fisiopatológicos en la expresión de los componentes del endocannabinoide deben tenerse en cuenta a la hora de desarrollar cualquier nueva estrategia de tratamiento, de acuerdo con los principios de la medicina personalizada.

EVIDENCIA CLÍNICA

Material y métodos

Hemos realizado una búsqueda desde enero de 2017 a agosto de 2022 en Pubmed, Ovid y Google Scholar, utilizando las palabras clave “chronic pain”, “visceral pain”, “chronic pelvic pain”, “irritable bowel syndrome”, “endometriosis”, “inflammatory bowel disease”, junto con las palabras clave “cannabis”, “medical cannabis” y “cannabis-based medicines”.

Resultados

En general ha habido un extenso estudio preclínico de los efectos de los cannabinoides sobre el dolor crónico visceral (se mencionan algunos ejemplos en la Tabla III), pero el estudio clínico sigue siendo limitado. Hay muchos informes de estudios observacionales, informes anecdóticos e incluso revisiones sistemáticas, pero muy pocos ensayos clínicos aleatorizados.

El dolor visceral crónico se clasifica según su etiopatogenia en dolor crónico visceral primario o funcional y en secundario u orgánico (Tabla IV) [38]. El dolor crónico visceral secundario se clasifica según el mecanismo etiopatogénico en: 1) inflamación persistente; 2) mecanismo vascular; y 3) factores mecánicos; y se subdivide según la región anatómica afectada en 4 áreas: cabeza o región del cuello, región torácica, región abdominal y región pélvica [5]. Entre las causas más frecuentes

TABLA IV
CLASIFICACIÓN DEL DOLOR VISCERAL CRÓNICO PRIMARIO O FUNCIONAL [38]

Síndrome del colon irritable
Síndrome de dolor pélvico crónico primario
Síndrome de dolor torácico crónico primario
Síndrome de dolor epigástrico crónico primario
Síndrome de dolor abdominal crónico primario
Síndrome de dolor vesical crónico primario
Dolor intestinal crónico
Dolor pélvico crónico en mujeres y hombres

de dolor visceral crónico secundario que suelen recibir tratamiento con cannabinoides se encuentran, entre otras, la endometriosis, la cistitis intersticial, la enfermedad inflamatoria intestinal y la patología oncológica abdominal. El dolor visceral crónico secundario de origen oncológico será tratado en esta monografía en el artículo titulado “Cannabis medicinal y dolor oncológico”.

Dolor visceral crónico primario

Síndrome del colon irritable

El síndrome del colon irritable (SCI) es un trastorno gastrointestinal funcional que se caracteriza por dolor, distensión abdominal y anomalías en el hábito intestinal. Su prevalencia mundial es de alrededor del 10 %, siendo uno de los trastornos gastrointestinales más comunes. Su fisiopatología es diversa y variable, e incluye alteraciones en las interacciones intestino-SNC (es un trastorno del eje intestino-cerebro [10]), como se ha mencionado más arriba), alteración de la motilidad y de la secreción, hipersensibilidad visceral, aumento de la permeabilidad intestinal, activación inmunitaria y cambios en la microbiota intestinal. Estos síntomas, sus comorbilidades (alrededor del 80 % de los pacientes desarrollan patología psiquiátrica), sumado a que los tratamientos disponibles a menudo son insatisfactorios, producen un gran deterioro en la calidad de vida de estos pacientes [39].

La investigación preclínica, junto con estudios observacionales, sugiere que el sistema endocannabinoide podría ofrecer dianas de tratamiento. En un estudio se utilizó el cannabidiol (CBD) para evaluar el efecto sobre el dolor abdominal y el bienestar en un ensayo clínico aleatorizado en 32 mujeres con SCI [40]. No se encontraron diferencias estadísticas entre el CBD y el placebo a nivel de grupo, aunque las respuestas individuales fueron muy variables. En vista de la gran variación en los síntomas del SCI y también de la variación de las respuestas individuales, los autores sugieren cambios en la metodología (diseño más personalizado).

En otro estudio se evaluó el impacto del consumo de cannabis en la duración de la estancia hospitalaria y la utilización de recursos en pacientes con SCI. Para ello, se utilizó una base de datos de pacientes hospitalizados a nivel nacional (Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatient Sample database),

de 2010 a 2014 para todos los pacientes, con un diagnóstico de alta de SCI [41]. Los consumidores de cannabis ($n = 246$) frente a los no consumidores ($n = 9147$) tenían menos probabilidades de someterse a lo siguiente: endoscopia digestiva alta (17,9 % frente a 26,1 %; adjusted odds ratio [aOR]: 0,51 [0,36-0,73]; $p < 0,001$) y endoscopia digestiva baja (21,1 % vs. 28,7 %; aOR: 0,54 [0,39-0,75]; $p < 0,001$). La estancia hospitalaria fue más corta para los consumidores de cannabis (2,8 días frente a 3,6 días; $p = 0,004$) y los costes hospitalarios totales fueron menores (20 388 USD frente a 23 624 USD). Se concluyó que la utilización de cannabis medicinal pudo disminuir la utilización de la atención médica hospitalaria en pacientes con SCI.

Por lo tanto, los datos existentes hasta la fecha son mínimos para poder realizar cualquier recomendación en relación con la utilización de medicamentos a base de cannabis para el tratamiento del dolor asociado con el SCI.

Dolor pélvico crónico primario en mujeres y hombres

El dolor pélvico crónico primario es muy prevalente, afectando hasta al 15 % de las mujeres. El útero presenta gran cantidad de receptores de cannabinoides, sin embargo, no existen ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de cannabinoides para el tratamiento del dolor pélvico crónico en mujeres. En un estudio observacional en 113 mujeres con dolor pélvico, perineal, dispareunia y endometriosis, 26 pacientes (23 %) utilizaron cannabis medicinal al menos una vez a la semana [42]. La mayoría de las usuarias informaron una mejoría de los síntomas, incluido dolor, espasmos musculares, ansiedad, depresión, trastornos del sueño, libido e irritabilidad, aunque el 84 % presentó efectos secundarios.

Se ha planteado la hipótesis de que los cannabinoides reducen la excitabilidad de los aferentes del tracto urinario, así como de las neuronas nociceptoras [3]. En un ensayo clínico reciente en hombres adultos con prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico, que examinaba el efecto de un inhibidor de la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) con actividad periférica, después de la aleatorización de 239 pacientes, el medicamento no mostró eficacia sobre el dolor, pero se hipotetizó que, al mejorar los resultados de la micción, la inhibición de FAAH podría atenuar los síntomas del tracto urinario inferior en este grupo de pacientes [43].

Por lo tanto, actualmente, falta evidencia a nivel clínico sobre el efecto de los cannabinoides en el dolor pélvico crónico primario en hombres y mujeres.

Dolor vesical primario crónico, epigástrico, torácico y abdominal

No se encontraron estudios para estos síndromes de dolor visceral.

Dolor visceral crónico secundario u orgánico

Cistitis intersticial/Síndrome de vejiga dolorosa

Existen estudios a nivel experimental básico que demuestran las propiedades antiinflamatorias y protec-

toras de los cannabinoides en el tejido urológico, así como la capacidad de estos de atenuar la hiperalgesia y revertir la hiperreflexia de la vejiga inflamada [44,45].

Los resultados de estos estudios sugieren que tanto los receptores CB1 como los CB2 son potenciales dianas terapéuticas. Sin embargo, todos estos resultados prometedores se encuentran aún en fase preclínica.

Endometriosis

En una revisión sistemática de 59 estudios sobre el tema se acabaron incluyendo para revisión completa un total de 16. La prevalencia del consumo de cannabis osciló entre el 13 % y el 27 %. La mayoría de las mujeres ingirieron o inhalaban cannabis y consumieron cannabis varias veces por semana, con un consumo semanal total de THC y CBD de hasta 70 mg y 2000 mg, respectivamente. Los seis estudios de cohortes prospectivos y un ensayo clínico aleatorizado de medicamentos combinados con palmitoiletanolamida (PEA) (una amida de ácido graso que potencia los cannabinoides endógenos a través de diversos mecanismos, incluyendo la activación de los receptores intranucleares PPAR- α , los receptores acoplados a proteínas G de tipo cannabinoide GPR55 y los canales TRPV1 [46]) informaron una disminución significativa del dolor, siendo la disminución promedio del dolor después de 3 meses de tratamiento de $3,35 \pm 1,39$ [47]. Por otra parte, en un metanálisis realizado para demostrar la eficacia clínica de la combinación de palmitoiletanolamida-trans-polidatina (PEA) micronizada para reducir el dolor pélvico crónico endometriósico, se concluyó que la administración de PEA (400 mg/40 mg) dos veces al día durante tres meses proporcionaba una mejoría clínicamente relevante del dolor pélvico crónico y la dismenorrea, al tiempo que mejoraba la dispareunia [48].

Finalmente, en una revisión sobre el efecto de los cannabinoides (especialmente el CBD) en la endometriosis, se analizaron 264 artículos, incluyendo al final un total de 41. Los autores argumentaron que la mayor parte de la evidencia disponible proviene de estudios de laboratorio y que, en realidad, existen pocos ensayos clínicos que analicen el efecto del cannabis o sus productos derivados en mujeres con endometriosis, siendo la mayoría estudios observacionales o en forma de encuestas. Concluyeron que, en la actualidad, los productos a base de cannabis en la endometriosis, solo se pueden recetar cuando se han agotado todas las demás opciones de tratamiento [49].

Enfermedad inflamatoria intestinal

El uso de cannabis o derivados del cannabis es común entre los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) para el alivio sintomático, a menudo específicamente para el alivio del dolor abdominal [50]. Se ha demostrado que la utilización prolongada de cannabis en la EII producía una mejoría en los síntomas relacionados con la EII, una disminución del uso de medicamentos alternativos y un aumento de peso [51]. Se utilizaron para ello dosis altas (CBD 200 mg/d). En un ensayo clínico controlado aleatorizado realizado en pacientes con colitis ulcerosa leve a moderada se

utilizó aceite de CBD (50-250 mg dos veces al día), obteniendo una disminución del dolor abdominal [52].

En resumen, en la actualidad, los datos clínicos relacionados con el uso de cannabinoides en la EII son aún limitados. Sin embargo, los estudios actualmente disponibles demuestran mejoría en la percepción del dolor abdominal, pero no en la inflamación intestinal o en el curso de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

El cannabis y sus derivados tienen un gran potencial terapéutico en el contexto del tratamiento del dolor visceral crónico. Un número cada vez mayor de pacientes tiene acceso al cannabis y a los medicamentos basados en cannabinoides, y es muy común que las personas aquejadas de dolor visceral crónico pregunten sobre la utilidad de estos tratamientos para controlar su enfermedad.

Existe una amplia variedad y cantidad de estudios en animales que han demostrado, no solo el impacto positivo que los cannabinoides pueden tener en este contexto, sino también la multitud de vías por las que los cannabinoides pueden actuar para inducir sus efectos analgésicos. Sin embargo, aún existen pocos ensayos clínicos en humanos, por lo que, en la actualidad, no existe evidencia para poder recomendar el tratamiento del dolor visceral crónico con cannabinoides.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

La investigación de la Dra. Abalo está financiada por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, España (PID2019-111510RB-I00), Universidad Rey Juan Carlos-Banco de Santander (Proyectos de Investigación COVID-19, convocatoria 2020) y la Asociación Española de Gastroenterología (Beca del Grupo de Trabajo de Neurogastroenterología y Motilidad AEG 2021).

BIBLIOGRAFÍA

- Olesen AE, Farmer AD, Olesen SS, Aziz Q, Drewes AM. Management of chronic visceral pain. *Pain Manag.* 2016;6(5):469-86.
- Fitzcharles MA, Petzke F, Tölle TR, Häuser W. Cannabis-Based Medicines and Medical Cannabis in the Treatment of Nociceptive Pain. *Drugs.* 2021;81(18):2103-16.
- Taylor C, Birch B. Cannabinoids in Urology. Which Benign Conditions Might They Be Appropriate to Treat: A Systematic Review. *Urology.* 2021;148:8-25.
- Abalo R, Martín-Fontelles MI. Cannabis, cannabinoids and visceral pain. En: Preedy VR (editor). *The comprehensive handbook of Cannabis related pathology.* UK: Elsevier; 2017. p. 439-49.
- Aziz Q, Giamberardino MA, Barke A, Korwisi B, Baranowski AP, Wesselmann U, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary visceral pain. *Pain.* 2019;160(1):69-76.
- Labanski A, Langhorst J, Engler H, Eisenbruch S. Stress and the brain-gut axis in functional and chronic-inflammatory gastrointestinal diseases: A transdisciplinary challenge. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;111:104501.
- Zhou Q, Verne GN. Epigenetic modulation of visceral nociception. *Neurogastroenterol Motil.* 2022:e14443.
- Arslan D, Ünal Çevik I. Interactions between the painful disorders and the autonomic nervous system. *Agri.* 2022;34(3):155-65.
- Gottfried-Blackmore A, Habtezion A, Nguyen L. Noninvasive vagal nerve stimulation for gastroenterology pain disorders. *Pain Manag.* 2021;11(1):89-96.
- Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16)00223-7.
- López-Gómez L, Bagúés A, Uranga JA, Abalo R. Preclinical models of irritable bowel syndrome. En: Fichna J (Coord.). *A Comprehensive Overview of Irritable Bowel Syndrome: Clinical and Basic Science Aspects.* Ed. Elsevier; 2020. p. 233-76.
- Greaves E, Rosser M, Saunders PTK. Endometriosis-Associated Pain - Do Preclinical Rodent Models Provide a Good Platform for Translation? *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2020;232:25-55.
- Sofia RD, Vassar HB, Knobloch LC. Comparative analgesic activity of various naturally occurring cannabinoids in mice and rats. *Psychopharmacologia.* 1975;40(4):285-95.
- Booker L, Naidu PS, Razdan RK, Mahadevan A, Lichtman AH. Evaluation of prevalent phytocannabinoids in the acetic acid model of visceral nociception. *Drug Alcohol Depend.* 2009;105(1-2):42-7.
- Fowler CJ, Naidu PS, Lichtman A, Onnis V. The case for the development of novel analgesic agents targeting both fatty acid amide hydrolase and either cyclooxygenase or TRPV1. *Br J Pharmacol.* 2009;156(3):412-9.
- Harris HM, Rousseau MA, Wanas AS, Radwan MM, Caldwell S, Sufka KJ, et al. Role of Cannabinoids and Terpenes in Cannabis-Mediated Analgesia in Rats. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2019;4(3):177-82.
- Michalski CW, Laukert T, Sauliunaite D, Pacher P, Bergmann F, Agarwal N, et al. Cannabinoids ameliorate pain and reduce disease pathology in cerulein-induced acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2007;132(5):1968-78.
- Zhang L, Kline RH 4th, McNearney TA, Johnson MP, Westlund KN. Cannabinoid receptor 2 agonist attenuates pain related behavior in rats with chronic alcohol/high fat diet induced pancreatitis. *Mol Pain.* 2014;10:66.
- Ravnefjord A, Brusberg M, Kang D, Bauer U, Larsson H, Lindström E, et al. Involvement of the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) in the development of acute visceral hyperalgesia during colorectal distension in rats. *Eur J Pharmacol.* 2009;611(1-3):85-91.
- Sanson M, Bueno L, Fioramonti J. Involvement of cannabinoid receptors in inflammatory hypersensitivity to colonic distension in rats. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18(10):949-56.
- Yu Y, Tsang QK, Jaramillo-Polanco J, Lomax AE, Vanner SJ, Reed DE. Cannabinoid 1 and mu-Opioid Receptor Agonists Synergistically Inhibit Abdominal Pain and Lack Side Effects in Mice. *J Neurosci.* 2022;42(33):6313-24.
- Coelho A, Wolf-Johnston AS, Shinde S, Cruz CD, Cruz F, Avellino A, et al. Urinary bladder inflammation induces changes in urothelial nerve growth factor and TRPV1 channels. *Br J Pharmacol.* 2015;172(7):1691-9.

23. Bercik P, Wang L, Verdú EF, Mao YK, Blennerhassett P, Khan WI, et al. Visceral hyperalgesia and intestinal dysmotility in a mouse model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology*. 2004;127(1):179-87.
24. Hong S, Fan J, Kemmerer ES, Evans S, Li Y, Wiley JW. Reciprocal changes in vanilloid (TRPV1) and endocannabinoid (CB1) receptors contribute to visceral hyperalgesia in the water avoidance stressed rat. *Gut*. 2009;58(2):202-10.
25. Pierce AN, Di Silvestro ER, Eller OC, Wang R, Ryals JM, Christianson JA. Urinary bladder hypersensitivity and dysfunction in female mice following early life and adult stress. *Brain Res*. 2016;1639:58-73.
26. Iuvone T, Affaitati G, De Filippis D, Lopopolo M, Grassia G, Lapenna D, et al. Ultramicrosized palmitoylethanolamide reduces viscerovisceral hyperalgesia in a rat model of endometriosis plus ureteral calculosis: role of mast cells. *Pain*. 2016;157(1):80-91.
27. Hohmann AG. Spinal and peripheral mechanisms of cannabinoid antinociception: behavioral, neurophysiological and neuroanatomical perspectives. *Chem Phys Lipids*. 2002;121(1-2):173-90.
28. Lian J, Casari I, Falasca M. Modulatory role of the endocannabinoidome in the pathophysiology of the gastrointestinal tract. *Pharmacol Res*. 2022;175:106025.
29. Wright KL, Duncan M, Sharkey KA. Cannabinoid CB2 receptors in the gastrointestinal tract: a regulatory system in states of inflammation. *Br J Pharmacol*. 2008;153(2):263-70.
30. Blanton HL, Barnes RC, McHann MC, Bilbrey JA, Wilkerson JL, Guindon J. Sex differences and the endocannabinoid system in pain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2021;202:173107.
31. Kwok CH, Devonshire IM, Imraish A, Greenspon CM, Lockwood S, Fielden C, et al. Age-dependent plasticity in endocannabinoid modulation of pain processing through postnatal development. *Pain*. 2017;158(11):2222-32.
32. Park Y, Watkins BA. Endocannabinoids and aging-Inflammation, neuroplasticity, mood and pain. *Vitam Horm*. 2021;115:129-72.
33. Vasileiou I, Fotopoulou G, Matzourani M, Patsouris E, Theocharis S. Evidence for the involvement of cannabinoid receptors' polymorphisms in the pathophysiology of human diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 2013;17(4):363-77.
34. Weaver KR, Melkus GD, Fletcher J, Henderson WA. Relevance of Sex and Subtype in Patients With IBS: An Exploratory Study of Gene Expression. *Biol Res Nurs*. 2020;22(1):13-23.
35. Rice AS, Farquhar-Smith WP, Nagy I. Endocannabinoids and pain: spinal and peripheral analgesia in inflammation and neuropathy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002;66(2-3):243-56.
36. Sharkey KA, Wiley JW. The Role of the Endocannabinoid System in the Brain-Gut Axis. *Gastroenterology*. 2016;151(2):252-66.
37. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L, et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2007;13(1):35-7.
38. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019;160(1):28-37.
39. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376:2566-78.
40. van Orten-Luiten AB, de Roos NM, Majait S, Witterman BJM, Witkamp RF. Effects of Cannabidiol Chewing Gum on Perceived Pain and Well-Being of Irritable Bowel Syndrome Patients: A Placebo-Controlled Crossover Exploratory Intervention Study with Symptom-Driven Dosing. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2022;7(4):436-44.
41. Desai P, Mbachi C, Vohra I, Salazar M, Mathew M, Randhawa T, et al. Association Between Cannabis Use and Healthcare Utilization in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Cureus*. 2020;12(5):e8008.
42. Carrubba AR, Ebbert JO, Spaulding AC, DeStephano D, DeStephano CC. Use of Cannabis for Self-Management of Chronic Pelvic Pain. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021;30(9):1344-51.
43. Wagenlehner FME, van Till JWO, Houbiers JGA, Martina RV, Cerneus DP, Melis JHJM, et al. Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitor Treatment in Men With Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: An Adaptive Double-blind, Randomized Controlled Trial. *Randomized Controlled Trial*. *Urology*. 2017;103:191-7.
44. Burstein SH. Ajulemic acid: potential treatment for chronic inflammation. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(2):e00394.
45. Farquhar-Smith WP, Rice AS. Administration of endocannabinoids prevents a referred hyperalgesia associated with inflammation of the urinary bladder. *Anesthesiology*. 2001;94(3):507-13.
46. Rankin L, Fowler CJ. The Basal Pharmacology of Palmitoylethanolamide. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):7942.
47. Liang AL, Ginger EL, Coleman JS. Medical Cannabis for Gynecologic Pain Conditions: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2022;139(2):287-96.
48. Indraccolo U, Indraccolo SR, Mignini F. Micronized palmitoylethanolamide/trans-polydatin treatment of endometriosis-related pain: a meta-analysis. *Ann Ist Super Sanita*. 2017;53(2):125-34.
49. Mistry M, Simpson P, Morris E, Fritz AK, Karavadra B, Lennox C, et al. Cannabidiol for the Management of Endometriosis and Chronic Pelvic Pain. *J Minim Invasive Gynecol*. 2022;29(2):169-76.
50. Lal S, Prasad N, Ryan M, Tangri S, Silverberg MS, Gordon A, et al. Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(10):891-6.
51. Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Sklerovsky Benjaminov F, Lish I, Konikoff FM, Ringel Y. Medical cannabis for inflammatory bowel disease: real-life experience of mode of consumption and assessment of side-effects. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(11):1376-81.
52. Irving PM, Iqbal T, Nwokolo C, Subramanian S, Bloom S, Prasad N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, pilot study of cannabidiol-rich botanical extract in the symptomatic treatment of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):714-24.