



Documento técnico para el desarrollo de una Revisión Sistemática de Literatura de Efectividad y Seguridad de grupo para aplicaciones médicas de cannabis y productos terminados derivados del cannabis

Diciembre de 2022



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

Entrega diciembre 2022

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social – MinSalud, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación – MinCiencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Epidemiólogos a cargo de la revisión - IETS

Alzate Ángel, Juan Carlos. Médico y Cirujano. Magíster en Ciencias Clínicas. PhD(c) en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Caicedo Roa, Mónica. Enfermera. Magíster en Epidemiología Clínica. PhD Saúde Coletiva – Epidemiologia. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Chávez Bejarano, Diana Rocío. Bacterióloga y laboratorista clínico. Especialista en Epidemiología. Estudiante Máster en Metodología de la Investigación. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Góngora, David. Químico Farmacéutico. MSc Health Economics, policy & Law. Magíster en Administración en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Madera Anaya, Meisser. Odontólogo. MSc en Epidemiología Clínica. MSc En Bioquímica. MSc en Dental Public Health. PhD en Metodología de Investigaciones Biomédica y Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Mena Muñoz, Jorge Humberto. Médico. MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Moreno Drada, Johana Alejandra. Odontóloga. MSc Epidemiología. PhD Odontología (Salud Pública). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Vargas González, Juan Camilo. Médico y cirujano, Especialista en Neurología Clínica, subespecialista en enfermedad vascular cerebral, Máster en Epidemiología Clínica, estudiante de PhD. en Epidemiología y Bioestadística. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Segura Sandino, Diana. Química Farmacéutica. Especialista en economía de la salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS.

Revisores pares IETS

Robayo, Adriana María. Médico, Especialista Clínica en Medicina Interna, Especialista Clínica en Nefrología, Especialista en Epidemiología, Especialista en Economía Social, Especialista en Gerencia de la Salud Pública, Especialista en Salud Ocupacional.

Epidemióloga de campo FETP. Directora Ejecutiva. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Barragán, Luz Mery. Abogado. Magíster en Comercio Internacional, Magíster en Protección de Datos Personales, Especialista en Derecho Administrativo, Especialista en Derecho Informático y Nuevas Tecnologías, Especialista en Derecho Comercial. Subdirectora de Operaciones. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Salamanca Rincón, Javier. Enfermero jefe, Especialista en Gerencia de Servicios de Salud, Auditor Interno, Magister en Salud Pública, Doctorando en Gerencia Pública y Política Social. Jefe de Calidad, Gestión del Riesgo y Proyectos. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Revisores pares MinSalud

Acevedo Pérez, Sandra Milena. Química farmacéutica, Especialista en Epidemiología. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

Boude, Liliana. Médico Cirujano, Especialista en Gerencia Hospitalaria. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

Chaparro, German Raúl. Director Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) - Ministerio de Salud y Protección Social.

Herrera Eslava, Ana María. Química Farmacéutica. MSc. Farmacología. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

Montaña, William. Médico Cirujano, Especialista en Epidemiología Clínica, MSc en Bioestadística. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

Pinto Álvarez, Mariana. Médica y cirujana. MSc. Magister en Salud Pública. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud - Ministerio de Salud y Protección Social.

Rozo Morales, Anny Patricia. Química farmacéutica. Especialista en Gerencia de Calidad en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Tocaruncho Ariza, Luis Hernando. Químico farmacéutico, MSc. en Economía de la Salud y Farmacoeconomía. Estudiante Doctorado en modelado de política y gestión pública. Ministerio de Salud y Protección Social.

Vargas Peláez, Claudia Marcela. Química Farmacéutica. MSc. Farmacología. PhD en Farmacia. Directora de Medicamentos y Tecnologías en Salud - Ministerio de Salud y Protección Social.

Entidad que solicita la metodología

Ministerio de Salud y Protección Social.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato Interadministrativo No 311 de 2022 – Ejecución 26 de octubre a 15 de diciembre de 2022.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este documento metodológico.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este documento, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Documento técnico para el desarrollo de una Revisión Sistemática de Literatura de Efectividad y Seguridad de grupo para aplicaciones médicas de cannabis y productos terminados derivados del cannabis. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2022

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS y Ministerio de Salud y Protección Social – MinSalud, 2022.

Tabla de contenido

Resumen	8
1 Introducción	10
2 Alcance y objetivos.....	11
2.1 Objetivo General	11
2.2 Objetivos Específicos	11
3 Descripción de las condiciones de salud en las que son usadas el cannabis y sus derivados.....	11
3.1 Indicaciones médicas.....	11
4 Descripción de la tecnología.....	13
4.1. Descripción de productos derivados del cannabis de elaboración industrial	16
4.1.1 Grupo farmacológico	16
4.1.2 Clasificación ATC	17
4.1.3 Mecanismo de acción	18
4.1.4 Información de la agencia sanitaria INVIMA	19
4.1.5 Forma farmacéutica y concentración	19
4.1.6 Indicaciones	19
4.1.7 Contraindicaciones	20
4.1.8 Dosificación y forma de administración aprobadas	20
4.1.9 Precauciones.....	21
4.2 Identificación y descripción de derivados de cannabis de elaboración industrial, que aún no cuentan con registro sanitario y no han sido aprobados para su comercialización por la agencia sanitaria en Colombia.....	22
4.2.1 Clasificación ATC.	23
4.2.2 Mecanismo de acción	23
4.2.3 Nombres de productos aprobados en otros países.....	24
4.2.4 Indicaciones aprobadas en otros países.....	24
4.2.5 Contraindicaciones	24
4.2.6 Precauciones.....	25
4.3. Otros cannabinoides de interés en preparados de cannabis (Cannabinol):...	26
4.4. Regulación colombiana sobre fórmulas magistrales con derivados del cannabis. Decreto 613 de 2017 capítulo 3.....	27
5 Preguntas de la Revisión.....	28
5.1 Pregunta principal.....	28
5.2 Subpreguntas.....	28
6 Métodos	28
6.1 Criterios de inclusión	28
6.2 Criterios de exclusión.....	28



6.3 Métodos de búsqueda para identificación de estudios	28
6.3.1 Búsqueda en bases de datos indexadas	28
6.3.2 Términos y estrategias de búsqueda	29
6.4 Tamización y selección de documentos	30
6.5 Evaluación de calidad de los estudios incluidos y extracción de resultados.	30
6.6 Análisis	30
7 Resultados	30
7.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios	30
7.2 Resultados de la Síntesis de literatura	31
8 Conclusiones	38
9 Referencias	39
9. Anexos	46
Anexo 1. Registros sanitarios derivados a base de cannabis.....	46
Anexo 2. Listado de comparadores según registros sanitarios vigentes en Colombia.	47
Anexo 3. Estrategias de búsqueda en bases de datos	52
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.	56
Anexo 5. Listado de estudios excluidos	57
Anexo 6. Síntesis de RSL incluidas.....	76

Listado de Tablas

Tabla 1. Listado de Indicaciones médicas.....	12
Tabla 2 Condiciones médicas y conclusiones de las RSL acerca del uso médico del cannabis y sus derivados.....	32

Listado de Figuras

Figura 1. Clasificación ATC de cannabidiol.....	17
Figura 2. Clasificación ATC de la combinación de cannabinoides (TCH+CBD)	18
Figura 3. Clasificación ATC de dronabinol y nabilona (28).....	23

Resumen

Introducción

En Colombia, el uso medicinal del Cannabis se ha legislado por el Congreso de la Republica y la Ley 1787 de 2016, que tiene como objeto “(...) crear un marco regulatorio que permita el acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis y sus derivados en el territorio nacional colombiano”. La Resolución 315 de 2020 actualizó además “(...) los listados de estupefacentes, psicotrópicos, precursores y demás sustancias sometidas a fiscalización, de aquellas como monopolio del Estado y de los medicamentos de control especial de uso humano y veterinario”.

Como un paso previo a la expedición de lineamientos, guías y protocolos, se llevó a cabo una revisión sistemática de literatura (RSL) para evaluar el uso médico del cannabis y sus derivados, en cualquier presentación y dosis que sean usadas para este fin. Este documento, si bien no es un lineamiento, ni guía, ni protocolo, puede ser un insumo para la elaboración de estos, si se considera pertinente¹.

Métodos

Con el fin de responder a la pregunta ¿Cuál es la eficacia/efectividad y seguridad del uso médico del Cannabis y sus derivados, en comparación con placebo u otros medicamentos con aprobación vigente para las mismas indicaciones? se llevó a cabo una RSL, buscando sistemáticamente RSL publicadas en los últimos 5 años que dieran cuenta de estudios primarios con diseños experimentales y observacionales, incluyendo analíticos y descriptivos. Se excluyeron publicaciones en formato resumen que no hubieran sido evaluadas por pares previamente.

La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos Medline, Embase, Cochrane Library, Lilacs y Open Grey. La tamización y selección de las RSL fue llevada a cabo por metodólogos, pareada y cegada, resolviendo desacuerdos en la selección entre ellos. Las RSL seleccionadas, fueron sometidas a una evaluación del riesgo de sesgos, a través de la herramienta ROBIS, excluyendo aquellas con alta preocupación en cuanto al riesgo de sesgos en su desarrollo.

La síntesis se desarrolló de manera cualitativa, describiendo todas las condiciones médicas en las cuales se han encontrado estudios experimentales y observacionales, las intervenciones estudiadas, su presentación y dosis, y los comparadores utilizados en cualquier estudio, que podían ser placebo o cualquier intervención activa para tratar la misma condición.

Resultados

La búsqueda en bases de datos permitió identificar 450 referencias. Luego de remover duplicados se revisó el título y resumen de 363. De estas, 336 se revisaron en texto

¹ Decreto 811 de 2021 Ministerio de Salud y Protección Social, Artículo 2.8.11.5.3. Clasificación de los productos terminados fiscalizados. (...) Parágrafo 3, El Instituto de Evaluaciones Tecnológicas en Salud -IETS- de acuerdo con sus funciones y competencias, establecerá las guías y protocolos de atención a pacientes con productos terminados con fines médicos.



completo, se evaluó su riesgo de sesgos y se seleccionaron 37 para extracción de información. Aunque las RSL fueron publicadas entre 2018 y 2022, los estudios que incluían fueron publicados entre el año 1974 y el 2022.

La evidencia encontrada soporta que, comparado con placebo, los derivados del cannabis son efectivos en epilepsia refractaria, tipo síndromes de Lennox-Gastaut, Davet y Doose.

En los casos de insomnio crónico se reporta una mejoría en la calidad del sueño comparado con el placebo y en el trastorno por uso de cannabis, una menor frecuencia e intensidad de los síntomas de abstinencia.

En dolor crónico no asociado a cáncer y asociado a cáncer se reportó una mejoría pequeña del dolor medido por EVA con aumento en los eventos adversos, en su mayoría leves. En caquexia por cáncer se reportó una mejoría en el apetito de estas personas frente a placebo, pero con una disminución en la calidad de vida, posiblemente por eventos adversos.

En las demás condiciones, la evidencia proveniente de los estudios realizados, publicados y sintetizados en RSL no es suficiente aún para concluir acerca de la efectividad con el uso de cannabis y sus derivados. En todas las condiciones, se reportó una mayor frecuencia de eventos adversos con el uso de estas sustancias frente a sus comparadores.

Conclusiones/

La evidencia proviene en su mayoría de estudios con certeza de la evidencia baja o muy baja, de estudios observacionales sin control o comparador, e incluso de ensayos clínicos, pero con tamaños de muestra insuficientes para poder concluir acerca de los desenlaces evaluados en estos.

Teniendo en cuenta que los derivados del cannabis para uso médico se formulan en diferentes presentaciones y dosis a partir de las concentraciones permitidas para su uso, es importante plantear la necesidad de continuar evaluando su efectividad y seguridad a partir de estudios con el diseño adecuado y que permitan cada vez tener mayor claridad acerca de estos efectos.

Finalmente, la evidencia en el uso médico del cannabis y sus derivados es un tópico de alta investigación a nivel local e internacional y, por lo tanto, es necesario realizar una actualización periódica (al menos anual) de la presente revisión sistemática.

Este resumen presenta los hallazgos principales de la revisión. Los detalles sobre estudios, intervenciones, presentaciones, dosis y resultados estadísticos se encuentran en el documento y tablas suplementarias, por lo cual se recomienda que, para una adecuada interpretación de los resultados, el lector interesado se dirija al documento completo.

1 Introducción

En Colombia el uso medicinal del Cannabis se ha legislado por el Congreso de la República y la Ley 1787 de 2016 tuvo como objeto “crear un marco regulatorio que permita el acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis y sus derivados en el territorio nacional colombiano”. La Resolución 315 de 2020 actualizó además “los listados de estupefacientes, psicotrópicos, precursores y demás sustancias sometidas a fiscalización, de aquellas como monopolio del Estado y de los medicamentos de control especial de uso humano y veterinario”.

En adición, el Ministerio de Salud y Protección Social expidió regulación en la materia en el Decreto 780 de 2016 y el Decreto 811 de 2021. Esta regulación establece que “El Instituto de Evaluaciones Tecnológicas en Salud -IETS- de acuerdo con sus funciones y competencias, establecerá las guías y protocolos de atención a pacientes con productos terminados con fines médicos”.

Para este fin, el primer paso consiste en elaborar una revisión sistemática de la literatura amplia y suficiente que permita informar la evidencia disponible y acompañar la mejor decisión sobre los futuros objetivos que deberán resolver los protocolos y guías de práctica clínica en el uso medicinal del Cannabis y los derivados terminados derivados del Cannabis. Esta revisión sistemática de grupo de la literatura incluyó las múltiples intervenciones y los múltiples desenlaces que potencialmente se encuentran ligados a este tema. Se ha denominado de grupo porque incluye múltiples condiciones de salud, lo cual implica a su vez un grupo humano mayor para realizar los procesos respectivos de búsqueda de evidencia, tamización de referencias, selección de textos completos y evaluación de calidad y extracción de la información.

Este documento no es un lineamiento, ni guía, ni protocolo, pero puede ser un insumo para la elaboración de estos, si se considera pertinente.

2 Alcance y objetivos

El presente documento describe los métodos y resultados de una Revisión Sistemática de la Literatura de grupo sobre la seguridad y efectividad para el uso médico del Cannabis y sus derivados.

Este documento, no es un lineamiento, ni guía, ni protocolo, pero puede ser un insumo para la elaboración de estos, si se considera pertinente. Los detalles sobre estudios, intervenciones, presentaciones, dosis y resultados estadísticos se encuentran en el documento y tablas suplementarias, por lo cual se recomienda que, para una adecuada interpretación de los resultados, el lector interesado se dirija el documento completo.

2.1 Objetivo General

Evaluar la eficacia/efectividad y seguridad del uso médico del cannabis y sus derivados, a través de una revisión sistemática de grupo de la literatura.

2.2 Objetivos Específicos

- Evaluar la eficacia/efectividad del uso médico del cannabis y sus derivados.
- Evaluar la seguridad del uso médico del cannabis y sus derivados.
- Describir y evaluar los resultados para cada una de las indicaciones médicas en las cuales se han evaluado estos productos.

3 Descripción de las condiciones de salud en las que son usadas el cannabis y sus derivados

Los cannabinoides son tratamientos utilizados para varias indicaciones médicas. El término de cannabinoides médicos abarca todos los derivados sintéticos y derivados del cannabis, que difieren en su farmacología y pueden tener diferentes efectos terapéuticos (1). Una descripción detallada de estas sustancias se encuentra en el capítulo 4. A continuación, se presenta una breve descripción de sus indicaciones médicas.

3.1 Indicaciones médicas

Las condiciones médicas para las que con mayor frecuencia se han utilizado incluyen al dolor severo oncológico y no oncológico. Además del manejo del dolor, se han realizado estudios de utilidad clínica en epilepsia y síndrome convulsivo, afecciones inflamatorias del sistema nervioso central y periférico, distonía refractaria, ansiedad, trastornos del sueño y estrés postraumático; así como en el cuidado de fin de vida; hiporexia, caquexia, anorexia, pérdida de peso y/o náuseas por cáncer o por infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (1).

Una revisión de evidencia realizada por investigadores de la Universidad de Antioquia, sobre demanda y usos aprobados, permite identificar las condiciones médicas para el uso del cannabis medicinal en diferentes jurisdicciones (Tabla 1) (1).

Tabla 1. Listado de Indicaciones médicas

Condiciones médicas en las cuáles se ha identificado prescripción de productos de cannabis medicinal.
Anemia de células falciformes
Ansiedad
Afecciones neuropáticas
Agitación relacionada con la demencia
Anorexia
Anorexia inducida por quimioterapia
Apnea del sueño
Artritis reumatoide u otros trastornos inflamatorios auto inmunitarios crónicos
Autismo / Autismo con comportamientos agresivos
Ataxia de Friedrich
Bulimia nerviosa
Cáncer
Cáncer terminal
Caquexia
Condiciones epilépticas debilitantes
Convulsiones intratables
Colitis ulcerativa
Degeneración macular relacionada con la edad
Dependencia a opioides
Dismenorrea
Distrofia muscular
Dolor Crónico
Dolor neuropático
Dolor persistente en cáncer
Enfermedad de Alzheimer
Enfermedad de Crohn
Enfermedad de Huntington
Enfermedad de Lou Gehrig
Enfermedad de Parkinson
Enfermedades inflamatorias intestinales
Enfermedad mitocondrial
Epilepsia o trastornos convulsivos
Epilepsia refractaria
Esclerosis lateral amiotrófica
Esclerosis múltiple
Espasmos dolorosos causados por daño a la médula espinal
Espasmos musculares severos y persistentes
Espasticidad por esclerosis múltiple
Espasticidad severa en esclerosis múltiple resistente a tratamiento estándar
Fibromialgia
Glaucoma
Hepatitis C
Insomnio
Lesión cerebral
Lesión en la médula espinal
Manejo de opioides
Migraña intratable
Náuseas intratables
Náuseas por tratamientos por VIH
Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia

Condiciones médicas en las cuáles se ha identificado prescripción de productos de cannabis medicinal.
Neuropatía periférica grave o en etapa terminal
Pacientes en cuidados paliativos
Pancreatitis crónica
Parálisis cerebral
Paraplejía
Pérdida de apetito por cáncer o SIDA
Psoriasis
Síndrome de Dravet
Síndrome de Ehlers-Danlos,
Síndrome del intestino irritable
Síndrome de Lennox-Gastaut
Trastorno Obsesivo compulsivo
Trastorno crónico de tic motor o vocal
Trastornos autoinmunes
Trastorno de estrés postraumático
Trastornos neurodegenerativos incurables
Trastornos de movimientos
VIH/SIDA
Casos donde no hay otros medicamentos disponibles para el tratamiento
Enfermedades debilitantes graves o potencialmente mortales y sin terapia alternativa

Tomado y modificado de (1)

4 Descripción de la tecnología

La planta de cannabis puede producir más de cien compuestos conocidos como cannabinoides (2), los cuales son sustancias que actúan generando efectos sobre el sistema endocannabinoide humano. Los cannabinoides con mayor objeto de investigación para uso médico han sido el Δ -tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) (3).

Varios de los productos elaborados y aprobados a base de cannabis para uso medicinal contienen derivados de la planta de cannabis e incluyen generalmente aislados de THC, CBD o combinaciones de THC y CBD. Algunos de estos productos se han aprobado en países como Estados Unidos por la Food & Drug Administration (FDA), en Canadá por Health Canada, en el Reino Unido por la Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), en Alemania por la Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) o en Australia por la Therapeutic Goods Administration (TGA), entre otros. Estos productos pueden diferir en cuanto al contenido de cannabinoides, su forma farmacéutica, indicaciones aprobadas y condiciones de prescripción (4).

Se puede hacer una distinción importante entre las diferentes formas de los preparados de cannabis y los cannabinoides para uso médico diferenciando entre las que han obtenido una autorización de comercialización para uso médico y las que no. La obtención de una autorización de comercialización supone que se presentó una solicitud para un medicamento a una autoridad de registro sanitario y que, tras la evaluación de la solicitud, la autoridad sanitaria concedió la autorización. Esto implica normalmente que el producto se investigó en ensayos clínicos exhaustivos y que se evaluaron su seguridad, eficacia y efectos adversos. Las autoridades de registro sanitario también tienen en cuenta si el producto puede fabricarse con un nivel de calidad exigido (5). Para efectos del presente

documento se utilizará el término “medicamentos elaborados a partir de derivados de cannabis”; para los productos caracterizados por su elaboración a nivel industrial a concentraciones fijas estandarizadas, y como se mencionó anteriormente, su comercialización se da mediante la aprobación de un registro sanitario por la respectiva autoridad regulatoria.

En Colombia, el Decreto 811 de 2021 reglamenta el acceso seguro e informado al uso del cannabis y de la planta de cannabis, sus derivados y productos (6). Los productos de cannabis para uso medicinal en Colombia son aprobados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Para el caso de los medicamentos elaborados a partir de derivados de cannabis, estos productos contienen metabolitos de cannabinoides aislados, caracterizados y purificados, provenientes de la planta de cannabis, tanto en sus variedades psicoactivas como no psicoactivas. En Colombia se encuentran aprobados por la agencia sanitaria local INVIMA, mediante aprobación de registro sanitario, el cannabidiol y la combinación de cannabinoides (THC+CBD).

El CBD es un cannabinoide con indicaciones terapéuticas y mecanismos de acción distintos a los de THC; sin embargo, este compuesto no genera psicoactividad. Por otra parte, el THC es un cannabinoide con propiedades terapéuticas que a altas dosis puede generar efectos psicoactivos, por lo que, a pesar de sus usos médicos, se encuentra bajo fiscalización, es decir bajo vigilancia de las autoridades sanitarias. Aun así, distintas preparaciones farmacéuticas contrastan los efectos de CBD y THC para lograr efectos terapéuticos (7).

Teniendo en cuenta que actualmente varios de los principios activos aún no se encuentran incluidos en las normas farmacológicas colombianas bajo una concentración y una forma farmacéutica específica, se considera que se deberá dar trámite a los mismos como medicamentos nuevos conforme a lo señalado por la normatividad del Decreto 677 de 1995 (8). Dentro de los cannabinoides que aún no se encuentran aprobados solos o en combinación como medicamentos elaborados a partir de derivados de cannabis por parte de la agencia regulatoria, mediante registro sanitario se encuentran los derivados sintéticos que mimetizan la acción del THC, tales como el dronabinol y la nabilona (9).

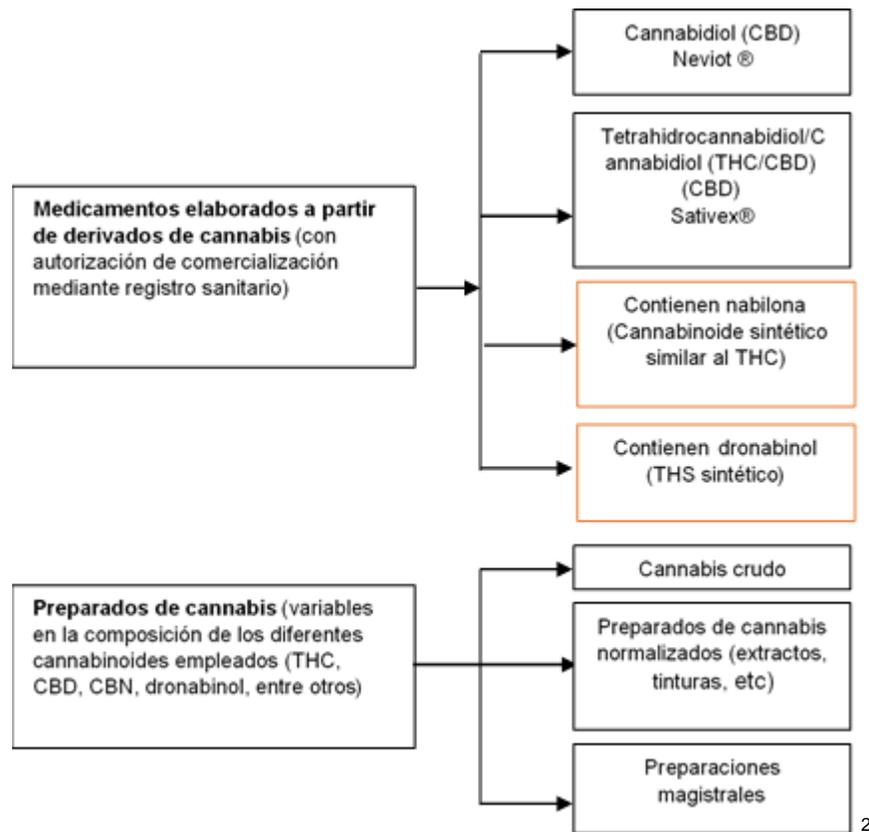
Por otra parte, el término “preparados de cannabis” se utiliza para referirse a los productos derivados de la planta *Cannabis sativa* que no tienen una autorización de comercialización (aprobación de registro sanitario) para uso médico. Pueden incluir el cannabis crudo, como la parte florida de la planta, la resina comprimida o hachís, los aceites extraídos de la planta, los extractos de cannabis concentrados y otros preparados de cannabis, como geles blandos, tinturas o comestibles. De esta forma, para efectos del documento, cuando se haga referencia a “preparados de cannabis”, se refiere a aquellos productos distintos a los medicamentos elaborados a partir de derivados de cannabis, que tienen un uso médico dentro del contexto colombiano (estos incluyen las preparaciones magistrales).

Los preparados de cannabis pueden tener una composición muy variable, dependiendo, por ejemplo, de la variedad de cannabis, de las condiciones de cultivo y de cómo se almacenan los preparados. Esto significa que puede ser complicado evaluar su eficacia en ensayos clínicos (5). Actualmente, los preparados de Cannabis, específicamente el uso de preparados magistrales son la opción disponible para muchos pacientes para acceder a derivados del cannabis, los cuales deben ser elaborados bajo fórmula médica, por parte de

un químico farmacéutico, en establecimientos farmacéuticos certificados por el INVIMA en Buenas Prácticas de Elaboración (BPE), y que estén inscritos en el Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE) (10).

A manera de resumen y para dar claridad sobre los distintos productos derivados de cannabis utilizados con fines médicos, en la Figura 1 se esquematiza los dos tipos de productos derivados de cannabis de acuerdo a si se comercializan por medio de autorización de registro sanitario o no.

Figura 1. Derivados de cannabis utilizados con fines médicos



Fuente: elaboración propia, a partir de (5).

De acuerdo con lo anterior en la sección 4.1. se realiza la descripción de los medicamentos elaborados a partir de derivados de cannabis, como lo son el cannabidiol y la combinación tetrahidrocannabinol/cannabidiol, que se encuentran autorizados por la agencia reguladora local (INVIMA), mediante registro sanitario; en la sección 4.2. se describen aquellos medicamentos elaborados a partir de derivados de cannabis que aún no se encuentran autorizados en el país, bajo la autorización de un registro sanitario para una composición fija (dronabinol y nabilona); en la sección 4.3. se describe el cannabinol como derivado

² Los medicamentos elaborados a partir de derivados de cannabis resaltados en rojo, no se encuentran actualmente comercializados en Colombia.



adicional a los mencionados en los dos apartados anteriores, que son de interés en la elaboración de preparados de cannabis (incluyendo las preparaciones magistrales)³; y finalmente, en la sección 4.4. se describe la regulación colombiana sobre preparaciones magistrales provenientes de cannabis .

4.1. Descripción de medicamentos elaborados a partir de derivados del cannabis

De acuerdo con el Instituto Noruego de Salud Pública, como centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cannabidiol (CBD) es una tecnología en salud que pertenece a un grupo de medicamentos llamados antiepilépticos. Se usa para el tratamiento de convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet. El cannabidiol actúa en los receptores de cannabinoides del sistema endocannabinoide, regulando distintas respuestas moduladoras de neurotransmisión neuronal durante la epilepsia (11).

En contraste, la combinación de cannabinoides (THC+CBD), se clasifica dentro del grupo de medicamentos analgésicos. Se usa como tratamiento coadyuvante para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple. Las combinaciones de cannabinoides actúan sobre el complejo de vías del dolor en el cerebro y la medula espinal donde se modula la analgesia (11).

4.1.1 Grupo farmacológico

El uso del CBD se da dentro de una clase de medicamentos llamados antiepilépticos. Los antiepilépticos son fármacos utilizados para el tratamiento de epilepsias. Los medicamentos disponibles actualmente permiten controlar los síntomas, que son las crisis epilépticas, aunque no existe un tratamiento que cure la enfermedad. Este grupo de fármacos modula la neurotransmisión actuando mayoritariamente sobre canales iónicos o sobre receptores de canales (12).

La elección del fármaco se basará en el tipo de epilepsia, la edad, el sexo, las propiedades farmacológicas y los posibles efectos secundarios. Una vez instaurado el tratamiento antiepiléptico, será necesario evaluar su eficacia y su tolerancia clínica. Los antiepilépticos no tienen, por lo general, un mecanismo de acción único. En la mayoría de los fármacos utilizados, no se conocen completamente los mecanismos exactos. El CBD, por ejemplo, no tiene un mecanismo claro de acción. Se cree que el mecanismo es a través de distintas dianas terapéuticas, que a través de distintos receptores y transportadores de canales de calcio, permite el control de episodios epilépticos en ciertos pacientes (13,14).

Por su parte, la combinación de cannabinoides (THC+CBD) se encuentra clasificada dentro del grupo de analgésicos. La terapia inicial dependerá de: la intensidad, el tipo y la causa del dolor. La decisión de manejo farmacológico del dolor se basa en el escalafón analgésico

³ Se hace la claridad que aunque en este apartado solo se describe en cannabinoide (CBN), son de interés para la elaboración de preparados de cannabis (incluyendo las preparaciones magistrales), los demás cannabinoides mencionados en las secciones 4.1 (THC, CBD) y 4.2 (dronabinol, nabilona); sin embargo dado que ya se describieron en los apartados anteriores, no se realiza nuevamente la descripción de los mismos. Adicionalmente, dronabinol y nabilona, no se encuentran comercializados como medicamentos elaborados a partir de derivados de cannabis (es decir, mediante registro sanitario otorgado por el INVIMA); sin embargo, el dronabinol está disponible bajo la modalidad de preparados de cannabis (en preparaciones magistrales).

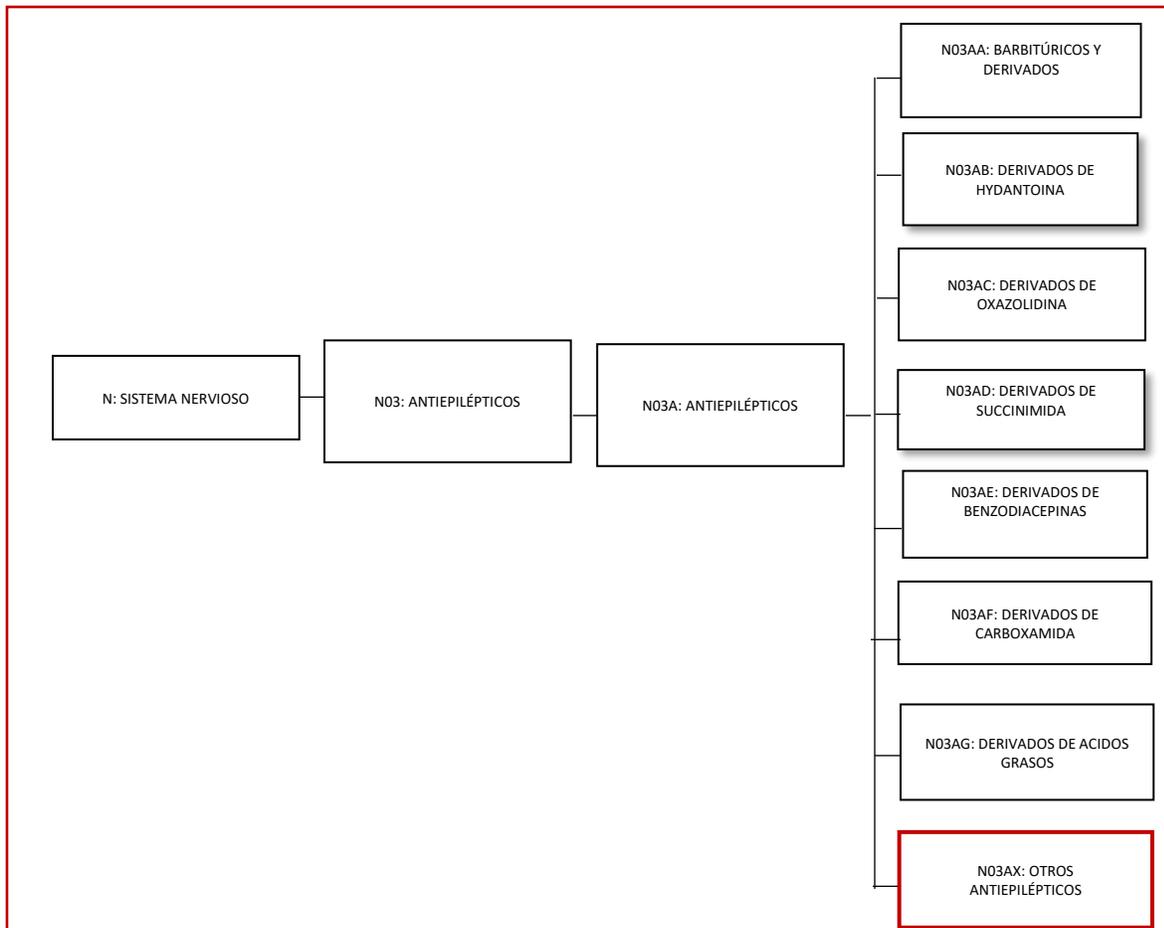
promulgado por la OMS. Dentro del primer escalón analgésico se distinguen los tratamientos para dolor leve, en los cuales se encuentran analgésicos y antiinflamatorios. El segundo escalón analgésico incluye a opioides menores para el tratamiento de dolor moderado. El tercer escalón analgésico incluye a opioides mayores para el tratamiento de dolor intenso (15).

Cuando no hay una adecuada respuesta clínica al tratamiento analgésico o ante la aparición de efectos adversos intolerables, las alternativas terapéuticas pasan por realizar un tratamiento más agresivo de los efectos adversos, recurrir al uso de coadyuvantes analgésicos u otras intervenciones, o bien cambiar a otro opioide alternativo. Dentro de estas alternativas, la combinación de cannabinoides (THC+CBD), tiene un mecanismo de acción distinto a los analgésicos tradicionales, al estimular el complejo de vías del dolor en el cerebro y la medula espinal del sistema endocannabinoide, el cual se encuentra en numerosas áreas del cuerpo, incluidos los sistemas nerviosos central y periférico (16).

4.1.2 Clasificación ATC

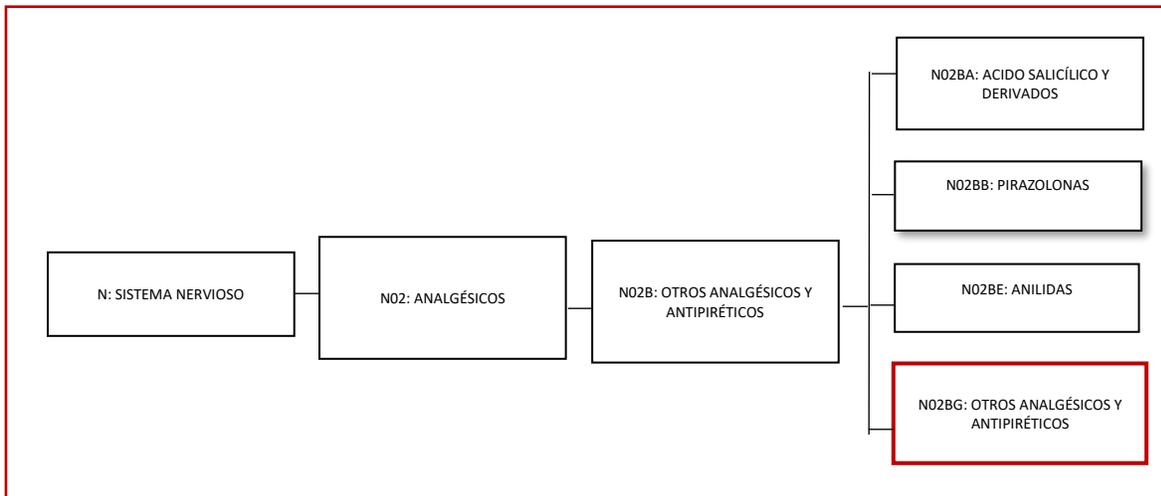
De acuerdo con la clasificación ATC, el cannabidiol pertenece al sistema orgánico del grupo: sistema nervioso; grupo farmacológico: antiepilépticos; subgrupo farmacológico: antiepilépticos; subgrupo químico: otros antiepilépticos. En la Figura 1, se observa la clasificación ATC de esta tecnología (11):

Figura 2. Clasificación ATC de cannabidiol



En cuanto a la combinación de cannabinoides (THC+CBD), la clasificación ATC corresponde al sistema orgánico del grupo: sistema nervioso; grupo farmacológico: analgésicos; subgrupo farmacológico: otros analgésicos y antipiréticos; subgrupo químico: otros analgésicos y antipiréticos. En la Figura 2, se observa la clasificación ATC de esta tecnología (11):

Figura 3. Clasificación ATC de la combinación de cannabinoides (THC+CBD)



4.1.3 Mecanismo de acción

Se cree que el mecanismo de acción del cannabidiol ocurre mediante la modulación alostérica negativa del receptor cannabinoide CB1, el receptor acoplado a proteína G más abundante del cuerpo humano. Los efectos moduladores alostéricos negativos del cannabidiol son importantes desde el punto de vista terapéutico, puesto que otros medicamentos agonistas directos tienen limitaciones debido a que generan efectos psicomiméticos, tales como cambios en el estado de ánimo, la memoria y la ansiedad, mientras que los medicamentos antagonistas directos están limitados por sus efectos depresores (17).

Además de la actividad sobre receptores CB1, hay pruebas de que el cannabidiol también activa los receptores vaniloideos 5-HT1A/2A/3A serotoninérgicos y TRPV1–2, antagoniza los receptores alfa-1 adrenérgicos y μ -opioides, inhibe los receptores sinaptosómicos de captación de noradrenalina, dopamina, serotonina y ácido gamma-aminobutírico y la captación celular de anandamida, actúa sobre las reservas de calcio de las mitocondrias, bloquea los canales de calcio activados por bajo voltaje tipo T, estimula la actividad del receptor inhibitor de glicina e inhibe la actividad de la amida hidrolasa grasa (18,19).

El sistema endocannabinoide regula muchas respuestas fisiológicas del cuerpo, incluido el dolor, la memoria, el apetito y el estado de ánimo. Más específicamente, los receptores CB1 se pueden encontrar dentro de las vías del dolor del cerebro y la médula espinal, donde pueden afectar la analgesia y la ansiólisis inducidas por el CBD, y los receptores CB2 tienen un efecto sobre las células inmunitarias, donde pueden afectar los procesos

antiinflamatorios inducidos por el CBD. A través de su modulación de la liberación de neurotransmisores, el sistema endocannabinoide regula la cognición, la sensación de dolor, el apetito, la memoria, el sueño, la función inmunológica y el estado de ánimo, entre muchos otros sistemas corporales (20).

Los efectos fisiológicos del consumo de cannabis tienen sentido en el contexto de su actividad receptora, ya que el hipocampo y la amígdala están principalmente involucrados en la regulación de la memoria, el miedo y la emoción. Por el contrario, los receptores CB2 se encuentran principalmente en la periferia de las células inmunitarias, el tejido linfoide y las terminaciones nerviosas periféricas (21).

Por otra parte, el principal componente psicoactivo del Cannabis, delta 9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), demuestra sus efectos a través de una débil actividad agonista parcial en los receptores CB1 y CB2. Esta actividad da como resultado los conocidos efectos de fumar cannabis, como aumento del apetito, reducción del dolor y cambios en los procesos emocionales y cognitivos (17).

En Colombia, el cannabidiol o la combinación de cannabinoides THC+CBD no pertenecen a ningún listado de medicamentos vitales no disponibles, listado UNIRS o listado de medicamentos esenciales de la OMS (22–24). Como medicamento elaborado a partir de derivados del cannabis, autorizado bajo registro sanitario, actualmente se encuentra dentro del listado de medicamentos financiados con cargo a recursos de la unidad de pago por capitación (UPC), cuando se presenta en combinación de cannabinoides THC+CBD, para las indicaciones aprobadas por la autoridad sanitaria INVIMA en dicho registro sanitario. Ahora bien, el cannabidiol, como principio activo aislado no se encuentra dentro del listado de medicamentos financiados con cargo a recursos de la UPC (25), y como medicamento elaborado a partir de derivados del cannabis, autorizado bajo registro sanitario se encuentra financiado con recursos del Presupuesto Máximo.

4.1.4 Información de la agencia sanitaria INVIMA

Al realizar la revisión de las bases de datos de registros sanitarios en Colombia (26), se identificaron cuatro registros sanitarios, todos ellos vigentes (ver . Anexo 1.).

4.1.5 Forma farmacéutica y concentración

Solución oral CBD 10g /100mL; Capsula blanda de CBD 100mg; Capsula blanda de CBD 200mg, Solución bucal (THC+CBD) - (27mg/mL-THC)-(25mg/mL-CBD) (26).

4.1.6 Indicaciones

CBD: Neviot®: Tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el Síndrome de Lennox-Gastaut y el Síndrome de Dravet en pacientes de 2 o más años de edad que no han respondido a combinaciones convencionales de terapias anticonvulsivas quienes persisten con 2 o más episodios convulsivos por semana. Los diagnósticos deben ser confirmados por el especialista.

THC+CBD: Sativex®: Está indicado en el tratamiento coadyuvante para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos anti espásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento (26).

4.1.7 Contraindicaciones

Cannabidiol

Hipersensibilidad a los componentes del medicamento.
Pacientes con aumentos de las transaminasas superiores al triple del límite superior de la normalidad y aumentos de bilirrubina superiores al doble del límite superior de la normalidad (27).

Tetrahidrocannabinol + cannabidiol

Hipersensibilidad a los componentes del medicamento.
Con antecedentes personales conocidos o sospechados o antecedentes familiares de esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, antecedentes de trastorno grave de la personalidad u otros trastornos psiquiátricos importantes distintos de la depresión asociada a la enfermedad subyacente.
En mujeres en período de lactancia, debido a la probabilidad de niveles considerables de cannabinoides en la leche materna y a los posibles efectos adversos en el desarrollo del lactante (27).

4.1.8 Dosificación y forma de administración aprobadas

Cannabidiol

Convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet:

Oral: Inicial: 2,5 mg/kg dos veces al día; puede aumentar después de 1 semana a una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg dos veces al día; si es necesario y tolerado, puede aumentar en incrementos semanales de 2,5 mg/kg dos veces al día hasta una dosis máxima de 10 mg/kg dos veces al día. En pacientes que necesitan una titulación más rápida de 5 mg/kg dos veces al día a 10 mg/kg dos veces al día, se puede aumentar la dosis tan rápido como cada dos días en incrementos de 2,5 mg/kg dos veces al día.

La dosis de 20 mg/kg/día puede reducir las tasas de convulsiones, pero con aumento en las reacciones adversas. Al suspender el medicamento la dosis debe disminuirse de forma gradual y evitar la interrupción abrupta (28).

Indicaciones no aprobadas por la entidad sanitaria de vigilancia, pero aprobadas en otros países:

Convulsiones asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa:

Oral: Inicial: 2,5 mg/kg dos veces al día; puede aumentar la dosis en incrementos semanales de 2,5 mg/kg dos veces al día hasta una dosis de mantenimiento de 12,5 mg/kg dos veces al día. En pacientes que necesitan una titulación más rápida de 2,5 mg/kg dos veces al día a 12,5 mg/kg dos veces al día, se puede aumentar la dosis tan rápido como cada dos días en incrementos de 2,5 mg/kg dos veces al día. Al suspender, la dosis debe disminuirse gradualmente; evitar la interrupción abrupta (28).

Tetrahidrocannabinol + cannabidiol:

Espasticidad asociada a esclerosis múltiple:

Aerosol bucal: Inicial: Día 1: Una pulverización por la mañana y una pulverización por la tarde o noche (dosis inicial máxima: 2 pulverizaciones el primer día).

Titulación e individualización: La dosificación es auto titulada por el paciente. Después del inicio de la terapia, la dosis se puede aumentar cada día subsiguiente en una pulverización según sea necesario y se tolere. Dosis habitual: 4 a 8 pulverizaciones diarias. La mayoría de los pacientes requieren ≤ 12 pulverizaciones diarias. La experiencia es limitada con dosis de >12 pulverizaciones diarias, aunque algunos pacientes pueden requerir y tolerar dosis más altas. Los aerosoles deben distribuirse uniformemente a lo largo del día durante la titulación inicial (28).

4.1.9 Precauciones

Cannabidiol

El cannabidiol puede provocar aumentos dosis dependiente de las transaminasas hepáticas (alanina-aminotransaminasa [ALT] o aspartato-aminotransaminasa [AST]). Estos aumentos suelen producirse durante los dos primeros meses del inicio del tratamiento; especialmente en pacientes con un tratamiento concomitante de valproato o clobazam, por lo que debe considerarse ajuste de la dosis o la interrupción de estos medicamentos si se producen aumentos de transaminasas.

Las transaminasas en suero y los niveles de bilirrubina total deben analizarse tras el inicio del tratamiento con cannabidiol y de forma periódica en adelante o de acuerdo con las indicaciones médicas.

Cannabidiol puede causar somnolencia y sedación, lo que suele ocurrir con mayor frecuencia de forma temprana durante el tratamiento y puede disminuir con la continuación del tratamiento.

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, podría producirse un aumento de la frecuencia de convulsiones con relevancia clínica durante el tratamiento con cannabidiol, lo que podría requerir que se ajustase la dosis de cannabidiol y/o del medicamento antiepiléptico concomitante, o que se interrumpa el tratamiento con cannabidiol en caso de que la relación beneficio/riesgo sea negativa.

Cannabidiol puede causar pérdida de peso o una disminución en el aumento de peso. Deberá comprobarse periódicamente si existe una pérdida de peso continuada o la ausencia de ganancia de peso para evaluar si el tratamiento con cannabidiol debe interrumpirse(27,28).

Tetrahidrocannabinol y cannabidiol

Mareos leves o moderados, a menudo en las primeras semanas de tratamiento.



No se recomienda el uso de tetrahidrocannabinol y cannabidiol en niños o adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pueden ocurrir alteraciones en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial tras la administración de la primera dosis. Por ello, se recomienda precaución durante el período de ajuste de la dosis inicial. No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

Se debe tener cuidado al tratar a pacientes con antecedentes de epilepsia o crisis recurrentes hasta que no se disponga de más información.

Se han notificado síntomas psiquiátricos como ansiedad, cambios de humor e ideas paranoides durante el tratamiento con tetrahidrocannabinol y cannabidiol. En general, suelen ser de intensidad leve a moderada y bien tolerados.

También se han notificado desorientación, alucinaciones e ideación paranoide o reacciones psicóticas transitorias, y, en pocos casos, no pudo descartarse una relación causal entre la administración de este medicamento y la ideación suicida.

THC y CBD son metabolizados en el hígado, y aproximadamente un tercio de estos fármacos inalterados y sus metabolitos son excretados en la orina (el resto a través de las heces), varios metabolitos de THC pueden ser psicoactivos. Por ello, la exposición sistémica y los efectos de dependen de la función hepática y renal, y en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa los efectos pueden ser excesivos o prolongados. Para estas poblaciones de pacientes se recomienda efectuar una evaluación clínica frecuente.

Existe riesgo que aumente la incidencia de caídas en pacientes con reducción de la espasticidad y cuya fuerza muscular es insuficiente para mantener la postura o la marcha. El riesgo podría aumentar con el consumo concomitante de relajantes musculares como el baclofeno y las benzodiacepinas.

Se puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo muy eficaz durante el tratamiento y durante tres meses después de su interrupción.

Es posible que los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias sean más propensos a abusar también de THC+CBD (27,28).

4.2 Identificación y descripción medicamentos elaborados a partir de derivados del cannabis, que aún no cuentan con registro sanitario y no han sido aprobados para su comercialización por la agencia sanitaria en Colombia⁴.

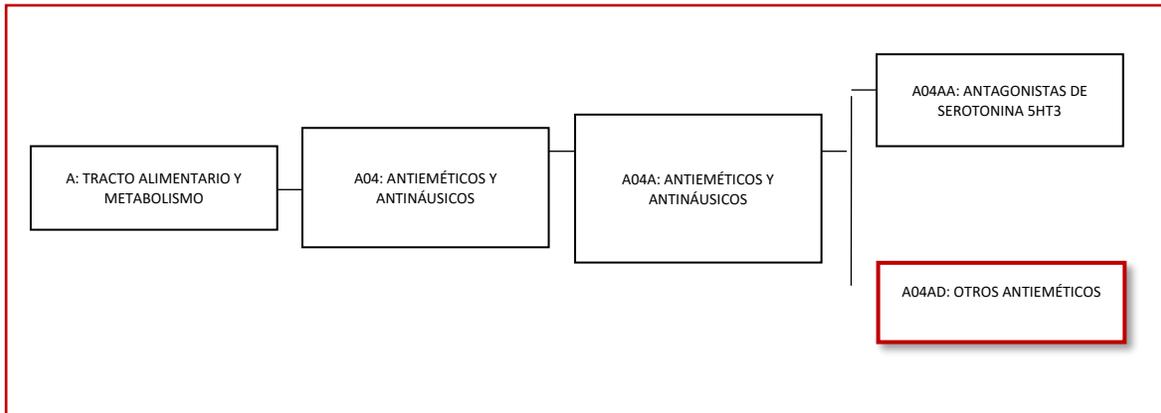
⁴ Dronabinol y nabilona, no se encuentran comercializados como medicamentos elaborados a partir de derivados de cannabis (es decir, mediante registro sanitario otorgado por el INVIMA); sin embargo, el dronabinol está disponible bajo la modalidad de preparados de cannabis (en preparaciones magistrales).

Aunque algunos medicamentos elaborados a partir de derivados del cannabis ya cuentan con autorización de comercialización por parte de agencias regulatorias en otros países, tales como el dronabinol y la nabilona, estos aún no tienen aprobación mediante registro sanitario por parte de la agencia sanitaria INVIMA. A continuación, se da una descripción del contexto de la tecnología de estos productos:

4.2.1 Clasificación ATC.

De acuerdo con la clasificación ATC, el dronabinol y la nabilona pertenecen al sistema orgánico del grupo: tracto alimentario y metabolismo; grupo farmacológico: antieméticos y antináusicos; subgrupo farmacológico: antieméticos y antináusicos y subgrupo químico: otros antieméticos. En la Figura 3, se observa la clasificación ATC de estas tecnologías (29):

Figura 4. Clasificación ATC de dronabinol y nabilona (29)



4.2.2 Mecanismo de acción

El dronabinol es una forma sintética del delta-9-tetrahidrocannabinol ($\Delta 9$ -THC), el principal componente psicoactivo del cannabis. El THC demuestra sus efectos por medio de una actividad agonista parcial débil en los receptores cannabinoides 1 y 2, lo que da como resultado los efectos bien conocidos del cannabis, tal como el aumento del apetito, reducción del dolor y cambios en estados emocionales y cognitivos (30).

Debido a su evidencia como estimulante del apetito y antináusico, el dronabinol ha sido aprobado en otros países para el uso en pacientes con SIDA que padecen anorexia con pérdida de peso o para el tratamiento de pacientes bajo quimioterapia con náuseas y vómitos que no han respondido adecuadamente a otros tratamientos antieméticos convencionales (31).

La nabilona es un cannabinoide sintético activo por vía oral que, al igual que otros cannabinoides, tiene efectos complejos sobre el sistema nervioso central (SNC). Se ha sugerido que el efecto antiemético de la nabilona es causado por la interacción con el sistema receptor de cannabinoides, es decir, de los receptores cannabinoides 1 y 2, que son componentes del sistema endocannabinoide humano (32).

La nabilona es una forma sintética de delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), el principal componente psicoactivo del cannabis en forma de racemato, que consta de los isómeros (S,S) y (R,R). Aunque estructuralmente distinta del THC, la nabilona imita la estructura y la actividad farmacológica del THC a través de una actividad agonista parcial débil de los receptores cannabinoides. Sin embargo, se considera que es dos veces más activo que el Δ^9 -THC. La nabilona está aprobada por la FDA para el tratamiento de náuseas y vómitos en pacientes bajo quimioterapia que no han respondido adecuadamente a los tratamientos antieméticos convencionales (33).

En cuanto a las sumidades floridas de cannabis, esta contiene más de 400 compuestos químicos diferentes, de los cuales 61 se consideran cannabinoides, que actúan sobre los receptores cannabinoides endógenos del cuerpo (34).

El sistema endocannabinoide está ampliamente distribuido por todo el sistema nervioso central y periférico (a través de los receptores cannabinoides CB1 y CB2) y desempeña un papel en muchos procesos fisiológicos, como la inflamación, la función cardiovascular, el aprendizaje, el dolor, la memoria, el estrés y la regulación emocional, y el ciclo de sueño/vigilia, entre muchos otros. Los receptores CB1 se encuentran tanto en el sistema central como en el periférico, sistema nervioso, y son más abundantes en el hipocampo y la amígdala, que son las áreas del cerebro responsables del almacenamiento de la memoria a corto plazo y la regulación emocional. Los receptores CB2 se encuentran principalmente en el sistema nervioso periférico y se pueden encontrar en el tejido linfóide donde están involucrados en la regulación de la función inmune (35).

Cuando los derivados no son administrados en su forma activada, por ejemplo, a través de formas sintéticas como el dronabinol o nabilona o mediante la separación y purificación de derivados, estos pueden obtenerse mediante la descarboxilación de sus precursores, ácido tetrahidrocannabinólico-A (THCA-A) y ácido cannabidiólico (CBD-A). Sin embargo, estos productos no se encuentran estandarizados y no cumplen estrictamente con la normatividad señalada de acuerdo al Decreto 677 de 1995 colombiana (31).

4.2.3 Nombres de medicamentos elaborados a partir de derivados del cannabis aprobados en otros países

Dronabinol: Elevat® (Sudáfrica); Marinol® (Alemania); *Nabilona*: Canames® (Grecia); Canames® (Austria, Alemania); Cesamet® (Costa Rica, República Dominicana, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, El Salvador) (28).

4.2.4 Indicaciones aprobadas en otros países

Dronabinol: Anorexia en pacientes con SIDA; náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia; náuseas y vómitos refractarios inducidos por quimioterapia; *Nabilona*: náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (28).

4.2.5 Contraindicaciones



Dronabinol: Hipersensibilidad al dronabinol o cualquier componente de la formulación; recibir, o haber recibido recientemente, productos que contienen disulfiram o metronidazol;
Nabilona: Hipersensibilidad al dronabinol o cualquier componente de la formulación (28).

4.2.6 Precauciones

Dronabinol

Puede causar hipotensión ocasional, posible hipertensión, síncope o taquicardia; los pacientes con trastornos cardíacos pueden tener un mayor riesgo de inestabilidad hemodinámica.

Se recomienda controlar los efectos adversos en el SNC; puede requerir modificación de la dosis. Se ha informado que el dronabinol exacerba la depresión, la manía o la esquizofrenia; evalúe a los pacientes en busca de antecedentes de estas afecciones antes de iniciar el tratamiento.

Puede causar deterioro cognitivo, estado mental alterado o depresión del SNC, lo que puede afectar las capacidades físicas o mentales; se debe advertir a los pacientes sobre la realización de tareas que requieran alerta mental (p. ej., operar maquinaria, conducir).

Los pacientes de edad avanzada y pacientes en edad pediátrica pueden ser más sensibles a los efectos neurológicos y psiquiátricos del dronabinol. Puede requerir reducción de la dosis o suspensión.

Pueden presentarse náuseas, vómitos y/o dolor abdominal nuevos o que empeoran con los cannabinoides sintéticos; puede ser grave. Supervise a los pacientes con empeoramiento de náuseas, vómitos o dolor abdominal.

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen sarpullido disseminado, urticaria, hinchazón de los labios, lesiones orales, ardor en la piel, enrojecimiento y opresión en la garganta.

Se ha asociado con convulsiones y actividad similar a las convulsiones. Suspense el dronabinol inmediatamente en pacientes que desarrollen convulsiones.

Es probable que los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias (incluido el abuso de marihuana o alcohol) o dependencia también abusen del dronabinol. Evalúe el riesgo de abuso o uso indebido antes del tratamiento y controle a los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias durante el tratamiento. La tolerancia, la dependencia psicológica y física pueden ocurrir con el uso prolongado. Se han observado alteraciones del sueño durante varias semanas después de suspender el tratamiento con dosis altas de dronabinol.

Debido a que los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos hipotensores neurológicos, psicoactivos y posturales del dronabinol, úselo con precaución. Considere dosis iniciales reducidas. Los pacientes ancianos con demencia ya tienen un mayor riesgo de caídas y el riesgo de caídas puede verse exacerbado con dronabinol; monitorear de cerca.



El dronabinol se excreta a través de la leche materna. Cuando se usa para las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia, se recomienda no amamantar durante el tratamiento.

Los cannabinoides atraviesan la placenta. El uso materno puede aumentar el riesgo de resultados fetales/neonatales adversos, incluida la restricción del crecimiento, bajo peso al nacer, parto prematuro y muerte fetal (28).

Nabilona

Puede causar taquicardia y/o hipotensión ortostática; usar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

Puede afectar las capacidades físicas o mentales; se debe advertir a los pacientes sobre la realización de tareas que requieran alerta mental (p. ej., operar maquinaria o conducir). Se han informado mareos, somnolencia, ataxia, depresión, alucinaciones y psicosis. Usar con precaución en pacientes con manía, depresión o esquizofrenia; El uso de cannabinoides puede revelar síntomas de trastornos psiquiátricos.

Usar con precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias; existe potencial de dependencia. Puede producirse tolerancia, dependencia psicológica y física con el uso prolongado.

Los efectos pueden potenciarse cuando se usan con otras drogas psicoactivas, sedantes y/o etanol.

Usar con precaución en ancianos; puede causar hipotensión postural (28).

4.3. Otros cannabinoides de interés en preparados de cannabis (Cannabinol):

El cannabinol (CBN) fue el primer fitocannabinoides identificado en la planta *Cannabis sativa* L. por científicos en la década de 1930. A diferencia de otros fitocannabinoides, la planta no biosintetiza el CBN en forma ácida. Más bien, es un producto de degradación del delta-9-tetrahidrocannabinol (delta-9-THC o THC). Como tal, las concentraciones de CBN en el material vegetal y los extractos son bajas, pero aumentan con el tiempo a medida que el THC se expone a la luz, el oxígeno y el calor (36).

Una vez que se forma el CBN, se puede aislar de la biomasa de cáñamo mediante procesos de extracción a los que siguen diferentes procesos de refinamiento. La concentración de CBN en los productos de cannabis se define por la edad del producto y las condiciones de almacenamiento. Es un componente relativamente pequeño en el cannabis fresco porque es producto de la oxidación del THC (37).

A pesar de que el CBN es un agonista de ambos tipos de receptores de cannabinoides (CB1 y CB2), presenta propiedades diferentes según el tipo de receptor. La afinidad para los receptores CB1 son 10 veces más bajas en comparación con los del THC; además el CBN es menos eficaz que el THC para inhibir la actividad de la adenilciclase mediada por el receptor CB1. Se ha informado que la actividad en CB2, por otro lado, tiene un perfil



cambiante de un estudio a otro; mientras que anteriormente el CBN se consideraba un agonista con la misma potencia que el delta-9-THC, recientemente se informó que tiene una potencia entre 2 y 4 veces menor. Es posible que las discrepancias sean causadas por las diferentes concentraciones de CBN utilizadas en cada experimento, así como por los diferentes estados conformacionales de los receptores en los diferentes tejidos involucrados en la prueba (38).

El CBN puede ser sedante, anticonvulsivo en estudios con animales y humanos, y ha demostrado propiedades significativas relacionadas con la actividad antiinflamatoria, antibiótica y anti-MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina) (concentración inhibitoria mínima (MIC) 11 µg/mL). El CBN tiene potencial como componente en aplicaciones tópicas, inhibiendo la proliferación de queratinocitos, a través de mecanismos independientes de CBR, lo que sugiere utilidad en la psoriasis. Más allá de las proteínas cannabinoides, el compuesto tiene efectos agonistas TRPV2 (termosensor de alto umbral) (EC 50 77.7 µM), que son de interés en posibles aplicaciones tópicas en el tratamiento de quemaduras. El CBN también puede estimular la actividad de las fosfolipasas (39).

En algunas fuentes se atribuye a este cannabinoide, utilidad como tratamiento complementario en el dolor, epilepsia, como estimulante del apetito, antibacteriano, para el tratamiento del insomnio, como neuroprotector y en el tratamiento del glaucoma (40,41). Dado que los preparados de cannabis (como las preparaciones magistrales, extractos, tinturas), presentan composiciones variables, no es posible proporcionar información específica de dosis, así como de precauciones o contraindicaciones, ya que no se tiene esta información estandarizada como si se tiene con los medicamentos elaborados a partir de derivados de cannabis.

4.4. Regulación colombiana sobre preparaciones magistrales provenientes de cannabis. Decreto 613 de 2017 capítulo 3

Actualmente en Colombia bajo la reglamentación del Decreto 613 de 2017 en el capítulo 3 se dan lineamientos para los productos que contengan derivados del cannabis con fines médicos y su distribución a nivel nacional (42). Respecto a las preparaciones magistrales, con el fin de atender la necesidad de los pacientes actuales que requieren preparados de cannabis, se habilitan la elaboración y distribución por prescripción médica de preparaciones magistrales provenientes de cannabis, entendiéndose que se trata de preparados elaborados por un establecimiento farmacéutico para atender una prescripción médica de un paciente individual, que requiere algún tipo de intervención de variada complejidad. La preparación magistral debe cumplir con todas las normas aplicables para este tipo de productos farmacéuticos.

Las preparaciones magistrales solo pueden elaborarlas los establecimientos farmacéuticos y servicios farmacéuticos de instituciones prestadoras de servicios de salud conforme al decreto 2200 de 2005. Los establecimientos y servicios farmacéuticos que realicen operaciones de elaboración de las preparaciones magistrales deberán obtener el certificado en el cumplimiento de Buenas Prácticas de Elaboración otorgado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Adicionalmente, dicho establecimiento debe estar registrado en el Fondo Nacional de Estupefacientes y las

materias primas deben provenir de personas naturales o jurídicas con autorización para fabricación de derivados del cannabis para uso nacional.

Por último, la fórmula magistral debe especificar, además de los requisitos generales de las prescripciones médicas, las concentraciones de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN), con el propósito que el médico que lo prescribe pueda definir la posología adecuada.

5 Preguntas de la Revisión

5.1 Pregunta principal

¿Cuál es la eficacia/efectividad y seguridad del uso médico del Cannabis y sus derivados, en comparación con placebo u otros medicamentos con aprobación vigente para las mismas indicaciones?

5.2 Subpreguntas

- ¿Cuál es la eficacia/efectividad del cannabis y sus derivados en cada una de las indicaciones médicas conocidas?
- ¿Cuál es la seguridad del cannabis y sus derivados en cada una de las indicaciones médicas conocidas?

6 Métodos

6.1 Criterios de inclusión

- Revisiones sistemáticas de literatura (RSL) publicadas en los últimos 5 años, sin restricción de idioma. Teniendo en cuenta el tipo y tiempo de revisión, se recomienda para estas, una búsqueda inicial basada en RSL ya realizadas, las cuales dan cuenta de estudios primarios con diseños experimentales y observacionales lo que permite tener mayor exhaustividad en la información para la RSL (43).

6.2 Criterios de exclusión

- Documentos publicados en formato de resumen o en congresos, sin revisión por pares evaluadores.

6.3 Métodos de búsqueda para identificación de estudios

6.3.1 Búsqueda en bases de datos indexadas

Se realizó la búsqueda en las siguientes bases de datos:

- Medline a través de la plataforma Pubmed
- Embase a través de la plataforma Elsevier.
- Cochrane Database of Systematic Reviews a través de su propia plataforma
- Lilacs, a través de la plataforma de la Biblioteca Virtual en Salud.
- Open Grey.

Adicionalmente, con el fin de evaluar la evidencia disponible en el contexto de comparadores aprobados en nuestro país para cada condición, se realizó una búsqueda de los fármacos aprobados para cada condición según los registros sanitarios vigentes en el INVIMA (Anexo 2. Listado de comparadores según registros sanitarios vigentes en Colombia.).

6.3.2 Términos y estrategias de búsqueda

A continuación, se presenta la estrategia para Medline y Embase, la cual se adaptó a otras bases, tomando como base el motor de búsqueda de Embase. Las estrategias específicas en cada base de datos se presentan en el Anexo 3. Estrategias de búsqueda en bases de datos:

- (cannab* NEAR/5 treatment):ab,ti
- (cannab* NEAR/5 therapy):ab,ti
- (canab* NEAR/5 treatment):ab,ti
- (canab* NEAR/5 therapy):ab,ti
- tetrahydrocannabinol:ab,ti
- endocannabino*:ab,ti
- nabiximol*:ab,ti
- sativex:ab,ti
- dronabinol:ab,ti
- marinol:ab,ti
- nabilone:ab,ti
- dexanabinol:ab,ti
- cesamet:ab,ti
- anandamide:ab,ti
- levonantradol:ab,ti
- (THC* NEAR/5 treatment):ab,ti
- (CBD* NEAR/5 treatment):ab,ti
- #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
- medical*:ab,ti
- medicinal*:ab,ti
- therapy:ti
- therapeut*:ti
- treatment:ti
- #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
- #18 AND #24
- ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim)
- [2018-2023]/py
- ([embase]/lim OR [medline]/lim)
- #25 AND #26 AND #27 AND #28



6.4 Tamización y selección de documentos

Las referencias recuperadas se exportaron al software Endnote X9® para eliminar duplicados. Luego cada una de las referencias fue evaluada por dos revisores de manera independiente (se conformaron parejas de revisores DC, JM, JM, MM para tal fin), en el programa Rayaan (44). Las discrepancias se resolvieron por consenso entre cada pareja de revisores. Se recuperaron los textos completos a partir de las referencias incluidas y se revisaron en duplicado y de manera independiente, resolviendo las discrepancias en la decisión por medio de consenso entre los revisores.

6.5 Evaluación de calidad de los estudios incluidos y extracción de resultados.

Teniendo en cuenta el tipo de estudio seleccionado para esta revisión de alcance que fueron revisiones sistemáticas de la literatura, se realizó a través de la herramienta ROBIS. Aquellas revisiones que tuvieron una calificación final de alto riesgo de sesgo fueron excluidas de la síntesis que presentamos a continuación.

La extracción de información de cada revisión se realizó por medio de un formato elaborado en el programa Microsoft Excel®, previa realización de un piloto con uno de los estudios para resolver inquietudes sobre los datos que se extrajeron. Los datos que se extrajeron fueron los siguientes:

- Autor y año de publicación
- Tipo de estudios incluidos en la revisión
- Período durante el cual se desarrollaron el(los) estudio(s) incluido(s) en la revisión
- Condición(es) clínica(s) evaluada(s)
- Intervención(es) evaluada(s)
- Comparador(es) evaluado(s) por cada condición clínica
- Descripción narrativa de los desenlaces evaluados
- Medidas de efecto de los desenlaces evaluados
- Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios individuales realizado por los autores de la revisión
- Certeza de la evidencia realizada por los autores de la revisión

6.6 Análisis

Se realizó una síntesis cualitativa de la evidencia encontrada. Adicionalmente, los resultados de cada revisión sistemática de literatura se presentan en tablas incluyendo la calificación del riesgo de sesgo para cada revisión.

7 Resultados

7.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios

La búsqueda en bases de datos permitió identificar 450 referencias. Luego de remover duplicados se revisó el título y resumen de 363. De estas, 336 se revisaron en texto completo y se seleccionaron 65 para evaluación de calidad y extracción de información. En



el Anexo 4. Diagrama de puede revisarse el proceso de búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios.

Teniendo en cuenta que es de interés responder esta pregunta para todos los derivados del cannabis, se planteó una búsqueda adicional con los términos (basados en Medline) ((phytotherapy[MeSH Terms]) AND (cannabinol[MeSH Terms])) OR (cannabinol[Title/Abstract]), con los mismos criterios de elegibilidad planteados. Con esta estrategia se obtuvieron 7 títulos, de los cuales ninguno cumplía con los criterios de elegibilidad. También se probó la estrategia (cannabinol[MeSH Terms]) OR (cannabinol[Title/Abstract]), que recuperó un título más (8 en total), ninguno que cumpliera con los criterios mencionados. La estrategia de búsqueda original plantea truncadores que permiten identificar todos los estudios que se encuentren indexados, y que evalúen derivados del cannabis para uso médico.

En el Anexo 5. Listado de estudios excluidos se encuentran los listados de estudios y documentos excluidos (con las razones de exclusión).

7.2 Resultados de la Síntesis de literatura

En el Anexo 6. Síntesis de RSL incluidas. se presenta el resultado de la evaluación del riesgo de sesgos para estas mismas revisiones de manera detallada. En el Anexo 7 (tabla adjunta en Excel) se presenta el resultado de la evaluación del riesgo de sesgos para estas mismas revisiones.

A continuación, se presentan las condiciones médicas en las cuáles se encontró algún tipo de evidencia y las conclusiones de las RSL que analizaron esta (Tabla 2).

La evidencia obtenida se recuperó de 37 RSL, las cuales trataron el uso médico de cannabis y sus derivados en 24 condiciones genéricas (algunas especifican en su clasificación en cada estudio). La información proviene de Ensayos Clínicos con Asignación Aleatoria (ECA), estudios observacionales analíticos y descriptivos, incluyendo series y reportes de caso, publicados entre los años 1974 y 2022 inclusive.

Los estudios evaluaron todo tipo de derivados del cannabis, incluyendo cannabis medicinal, cannabis sintético, derivados del aceite, productos herbales y magistrales en diferentes dosis y presentaciones. En el Anexo 6. Síntesis de RSL incluidas. se presenta con detalle las moléculas evaluadas en cada estudio y condición, y los comparadores (en caso de que los estudios hubieran tenido un control, en su mayoría placebo, con algunas moléculas activas, principalmente analgésicos no esteroideos, antipsicóticos y anticonvulsivantes) contra los cuáles se valoró su eficacia/efectividad y/o seguridad.

Tabla 2 Condiciones médicas y conclusiones de las RSL acerca del uso médico del cannabis y sus derivados.

Condición	Conclusión RSL
Anorexia Nerviosa	Hay pocos estudios y el nivel de evidencia es bajo. El único estudio adecuadamente diseñado, de bajo sesgo y de alto poder estadístico encontró un efecto de aumento de peso del dronabinol en AN, mientras que el otro, usando $\Delta 9$ -THC en una dosis alta, no encontró ningún efecto y donde la dosis puede haber contrarrestado los efectos de aumento de peso debido a eventos adversos. Se justifica más investigación sobre los cannabinoides en la anorexia nerviosa, especialmente sus efectos sobre la psicopatología (45)
Síntomas relacionados con el apetito en pacientes con cáncer	La evidencia de ECA de que el cannabis medicinal incluyendo los extractos de cannabis aumenta el apetito en personas con cáncer es limitada. Las medidas, los resultados y las intervenciones fueron variables y las toxicidades no se evaluaron exhaustivamente. La investigación futura debe considerar cuidadosamente los mecanismos biológicos para guiar una selección más matizada de puntos finales e intervenciones, incluidos el producto, la dosis y la administración (46)
Caquexia por cáncer	<p>Los cannabinoides son efectivos para aumentar el apetito en pacientes con cáncer. Sin embargo, disminuye la calidad de vida, lo que puede deberse a los efectos secundarios de los cannabinoides (47)</p> <p>Hay una falta de evidencia de alta calidad para recomendar el uso de cannabinoides en el tratamiento de la caquexia. Dadas las limitadas opciones farmacológicas disponibles para la caquexia y el potencial de los cannabinoides para aumentar el apetito y alterar el sistema inmunológico, se necesita más investigación antes de poder hacer recomendaciones clínicas sobre el manejo farmacológico de la caquexia (48)</p>
Colitis ulcerativa	Los efectos del cannabis y el aceite de cannabis en la colitis ulcerosa son inciertos, por lo que no se pueden extraer conclusiones firmes con respecto a la eficacia y seguridad del cannabis o el aceite de cannabis en adultos con colitis ulcerosa activa. No hay evidencia del uso de cannabis o aceite de cannabis para el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa. Se requieren estudios adicionales con un mayor número de participantes para evaluar los efectos del cannabis en pacientes con colitis ulcerosa activa e inactiva. Se deben investigar diferentes dosis de cannabis y vías de administración. Por último, se necesita un seguimiento para evaluar los resultados de seguridad a largo plazo del consumo frecuente de cannabis. (49)
Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)	La suplementación con cannabinoides como terapia adyuvante puede aumentar las posibilidades de éxito de la terapia estándar de la enfermedad de Crohn durante el período de inducción; ninguna declaración sobre su uso potencial durante el período de mantenimiento puede derivarse de la evidencia recuperada. No se recomienda su uso en colitis ulcerosa. Si alguna vez, el tratamiento con dosis bajas puede ser más efectivo que una dosis más alta.

Condición	Conclusión RSL
	<p>En futuros estudios, es recomendable incluir los niveles de actividad de la enfermedad, así como información a nivel del paciente, como patrones genéticos y de comportamiento (50)</p> <p>Los cannabinoides no inducen la remisión clínica ni afectan la inflamación en pacientes con EII. Sin embargo, los cannabinoides mejoran significativamente los síntomas informados por los pacientes y la calidad de vida (51).</p>
Cuidado Paliativo	<p>La calidad de la evidencia fue "muy baja" o "baja" para todos los estudios y baja solo para dos ensayos controlados aleatorios. Se observaron efectos positivos del tratamiento para algunos productos de cannabis medicinal en el dolor, las náuseas y los vómitos, el apetito, el sueño, la fatiga, la percepción quimiosensorial y los sudores nocturnos paraneoplásicos en pacientes con cáncer, el apetito y la agitación en pacientes con demencia y apetito, náuseas y vómitos en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Los autores no pudieron realizar un metanálisis debido a la amplia gama de productos de cannabis utilizados y la heterogeneidad de los resultados del estudio (52)</p>
Demencia	<p>Los hallazgos de algunos ensayos controlados aleatorios sólidos sugieren que la nabilona podría ser útil para el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia, pero no hay evidencia convincente para el THC. Se necesitan estudios adicionales para aclarar y evaluar más los beneficios de estos tratamientos (53)</p> <p>No podemos estar seguros de si los cannabinoides tienen efectos beneficiosos o perjudiciales sobre la demencia. Si existen beneficios de los cannabinoides para las personas con demencia, los efectos pueden ser demasiado pequeños para ser clínicamente significativos. Se necesitan ensayos metodológicamente sólidos y con el poder estadístico adecuado con un seguimiento más prolongado para evaluar adecuadamente los efectos de los cannabinoides en la demencia (54)</p>
Síntomas neuropsiquiátricos en demencia	<p>Si bien la eficacia de los cannabinoides no se demostró en un sólido ensayo de control aleatorio, los estudios observacionales mostraron resultados prometedores, especialmente para pacientes cuyos síntomas eran refractarios. Además, el perfil de seguridad es favorable ya que la mayoría de los eventos adversos notificados fueron leves. Es posible que los ensayos futuros deseen considerar el aumento de la dosis y las formulaciones con biodisponibilidad mejorada (55)</p>
Dolor crónico no oncológico y dolor relacionado con cáncer	<p>Evidencia de certeza moderada a alta muestra que, en comparación con el placebo, el cannabis medicinal no inhalado o los cannabinoides dan como resultado un aumento pequeño a muy pequeño en la proporción de pacientes que viven con cáncer crónico y dolor no relacionado con el cáncer que experimentan una mejora importante en el alivio del dolor. el funcionamiento físico y la calidad del sueño, pero con aumento en la frecuencia varios</p>

Condición	Conclusión RSL
	efectos secundarios adversos como deterioro cognitivo transitorio, vómito, somnolencia, deterior de la atención y náuseas (56).
Dolor crónico no asociado a cáncer	<p>Hubo evidencia moderada para apoyar a los cannabinoides en el tratamiento del dolor crónico no relacionado con el cáncer a las 2 semanas. Se observaron resultados similares en puntos de tiempo posteriores, pero la confianza en el efecto es baja. Hay poca evidencia de que los cannabinoides aumenten el riesgo de experimentar efectos adversos graves, aunque los efectos adversos no graves pueden ser comunes en el corto plazo posterior al uso (57)</p> <p>La evidencia de la efectividad de los cannabinoides en el CNCP es limitada. Los efectos sugieren que los números necesario a tratar son altos y los números necesarios a riesgo bajos, con un impacto limitado en otros dominios. Parece poco probable que los cannabinoides sean medicamentos altamente efectivos para el dolor crónico no asociado a cáncer (58)</p> <p>La información incluida en los estudios observacionales debe considerarse con cautela. En el contexto de los estudios observacionales. Las medicinas basadas en cannabis tuvieron efectos positivos sobre múltiples síntomas en algunos pacientes con dolor crónico no asociado a cáncer y, en general, fueron bien tolerados y seguros (59)</p> <p>Hay evidencia de certeza muy baja de que los eventos adversos son comunes entre las personas que viven con dolor crónico que usan cannabis medicinal o cannabinoides, pero pocos pacientes experimentan eventos adversos graves (60)</p>
Dolor neuropático crónico	<p>Aunque las intervenciones con THC y THC/CBD proporcionaron una mejoría significativa en la intensidad del dolor y era más probable que proporcionaran una reducción del dolor del 30 %, la evidencia fue de calidad moderada a baja. Se necesita más investigación para CBD, dronabinol, CT-3 y CBDV (61)</p> <p>Los posibles beneficios de los medicamentos a base de cannabis (cannabis a base de hierbas, THC derivado de plantas o sintético, aerosol bucal de THC/CBD) en el dolor neuropático crónico podrían verse superados por sus daños potenciales. La calidad de la evidencia para los resultados de alivio del dolor refleja la exclusión de los participantes con antecedentes de abuso de sustancias y otras comorbilidades significativas de los estudios, junto con los tamaños de muestra pequeños (62)</p>
Dolor Lumbar	<p>En todos los artículos, el cannabis demostró ser eficaz para tratar el dolor de espalda con un perfil de efectos secundarios aceptable.</p> <p>Sin embargo, falta un seguimiento a largo plazo. Dado que el cannabis medicinal se utiliza con más frecuencia por su efecto analgésico y los pacientes se "autorecetan" cannabis para el dolor de espalda, se necesitan estudios adicionales</p>

Condición	Conclusión RSL
	para que los proveedores de atención médica recomienden con confianza la terapia con cannabis para el dolor de espalda (56)
Dolor maxilofacial	Aunque un estudio informó un efecto positivo, existe evidencia insuficiente para respaldar un beneficio clínico tangible de los cannabinoides en el manejo del dolor orofacial, se recomienda más investigación para investigar los beneficios del uso de cannabinoides (63)
Trastornos del sueño y del apetito	Los cannabinoides aprobados pueden disminuir el apetito como un efecto secundario negativo, un efecto que parece estar impulsado por el CBD. Los productos cannabinoides aprobados no afectan negativamente el sueño en pacientes somáticos y psiquiátricos (64)
Enfermedad de Parkinson (EP)	Aunque los estudios observacionales establecen el alivio subjetivo de los síntomas y el interés por el cannabis medicinal entre los pacientes con EP, no hay pruebas suficientes para respaldar su integración en la práctica clínica para el tratamiento de los síntomas motores. Esto se debe principalmente a la falta de datos de buena calidad (65)
Epilepsia resistente al tratamiento	<p>Cannabidiol es más efectivo que el placebo, independientemente de la etiología de los síndromes epilépticos y la dosis. En general, el perfil de eventos adversos no difirió entre los tratamientos con cannabidiol o cannabis medicinal, aunque sí difirió favorablemente para el tratamiento a largo plazo que para el tratamiento a corto plazo (66)</p> <p>El uso terapéutico de cannabidiol se asoció con una reducción en la frecuencia de las crisis epilépticas, además de una mejora general en la calidad de vida de las personas con epilepsia refractaria. Sin embargo, se necesitan nuevos estudios aleatorizados doble ciego para la validación interna y externa (67)</p>
Uso en niños	El cannabidiol se asocia con una mejoría clínica en el síndrome de Dravet. Sin embargo, el cannabidiol también se asocia con una disminución del apetito. También se informaron eventos mentales adversos. Se deben realizar más investigaciones para evaluar bien este resultado (68).
Cognición en Esclerosis múltiple (EM)	<p>La literatura existente sobre la concurrencia del consumo de cannabis y la EM carece de evidencia de alta calidad para recomendar a favor o en contra de las terapias con cannabis y cannabinoides para la EM con base en los efectos cognitivos. Los datos existentes sugieren que la cognición puede verse afectada de manera diferente según el tipo de producto, la duración del uso y la indicación. Los estudios futuros sobre el cannabis de toda la planta requieren informes completos de datos de uso de cannabis que incluyan frecuencia, dosis, duración y tipo de producto de cannabis. Los estudios futuros sobre productos cannabinoides medicinales deben ser a largo plazo para evaluar los efectos de la cronicidad (69)</p> <p>Los resultados sugieren una eficacia limitada de los cannabinoides para el tratamiento de la espasticidad, el</p>

Condición	Conclusión RSL
	<p>dolor y la disfunción vesical en pacientes con EM. La terapia con estos medicamentos puede considerarse segura (70)</p> <p>En comparación con el placebo, los nabiximoles probablemente reducen la gravedad de la espasticidad a corto plazo en pacientes con EM. No existe seguridad acerca del efecto sobre el dolor neurológico crónico y la calidad de vida relacionada con la salud. Los cannabinoides pueden aumentar ligeramente la interrupción del tratamiento debido a EA, trastornos del sistema nervioso y trastornos psiquiátricos en comparación con el placebo. No existe seguridad acerca del efecto sobre la tolerancia al fármaco. La certeza general de la evidencia está limitada por la duración a corto plazo de los estudios incluidos (71)</p>
<p>Psicosis en pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos</p>	<p>Se encontraron pruebas limitadas que respalden la eficacia antipsicótica del cannabidiol y ninguna que respalde sus beneficios para la cognición o el funcionamiento. El tratamiento con cannabidiol tuvo un perfil de efectos secundarios ventajoso en comparación con otros antipsicóticos y fue bien tolerado en todos los estudios. Los estudios observacionales tuvieron un mayor riesgo de sesgo que los estudios experimentales. Los factores que contribuyeron potencialmente a la variabilidad en los resultados incluyeron la dosis de cannabidiol, la duración del tratamiento, el uso como tratamiento adyuvante y los criterios de inclusión de participantes, que justifican una mayor investigación para determinar si el cannabidiol puede ser efectivo como tratamiento para la psicosis (72).</p>
<p>Fibromialgia</p>	<p>Esta revisión de la literatura identificó que el cannabis medicinal puede ser beneficioso para algunas personas con FMS. Se requieren más estudios para confirmar su eficacia, qué tipo de cannabis es la forma más efectiva de usar y qué herramientas de evaluación se deben utilizar para comprender cómo cuantificar los resultados clínicos (73)</p>
<p>Trastornos del sueño</p>	<p>El cannabis medicinal y los cannabinoides pueden mejorar el sueño entre las personas que viven con dolor crónico, pero la magnitud del beneficio probablemente sea pequeña (74).</p> <p>Pocos estudios han examinado la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del insomnio. A pesar de algunas posibles señales de eficacia, la heterogeneidad de los participantes, las intervenciones, los resultados de eficacia y los resultados, y el alto riesgo de sesgo entre los ensayos incluidos, no informan de manera confiable la práctica basada en la evidencia. Esta revisión destaca las deficiencias en la literatura existente, incluida la falta de claridad diagnóstica, grupos de participantes mal definidos, intervenciones no estandarizadas y estudios de diseño, duración y potencia inapropiados para detectar resultados clínicamente significativos. Se requiere más investigación en forma de ECA de alta calidad antes de sacar conclusiones sobre la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del trastorno del insomnio (75).</p>

Condición	Conclusión RSL
<p>Trastorno por estrés postraumático</p>	<p>La mayoría de los estudios hasta la fecha son pequeños y de baja calidad, con importantes limitaciones de los diseños de los estudios impiden cualquier recomendación clínica sobre su uso en la práctica clínica habitual. La evidencia de que los cannabinoides pueden ayudar a reducir los síntomas globales del TEPT, los trastornos del sueño y las pesadillas indica que los futuros ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y bien controlados están altamente garantizados (76).</p>
<p>Trastornos mentales y síntomas de trastornos mentales</p>	<p>Hay escasa evidencia que sugiera que los cannabinoides mejoran los trastornos y síntomas depresivos, los trastornos de ansiedad, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el síndrome de Tourette, el trastorno de estrés postraumático o la psicosis. Hay evidencia de muy baja calidad de que el THC farmacéutico (con o sin CBD) produce una pequeña mejoría en los síntomas de ansiedad entre las personas con otras afecciones médicas. Sigue habiendo evidencia insuficiente para brindar orientación sobre el uso de cannabinoides para tratar trastornos mentales dentro de un marco regulatorio.</p> <p>Se necesitan más estudios de alta calidad que examinen directamente el efecto de los cannabinoides en el tratamiento de los trastornos mentales (77).</p> <p>En general, la calidad de la evidencia se evaluó como baja a moderada. Es importante destacar que ninguno de los estudios discutidos en esta revisión respalda actualmente el uso de la flor de cannabis como método de tratamiento para ningún trastorno psiquiátrico reconocido. Se requieren ECA más grandes basados en hipótesis antes de hacer recomendaciones terapéuticas adicionales (78).</p> <p>Los medicamentos a base de THC y CBD, administrados como complemento de la farmacoterapia y la psicoterapia, se asociaron con mejoras de varios síntomas de trastornos mentales, pero no con la remisión. Ocurrieron efectos secundarios, pero los efectos adversos graves se mencionaron solo en casos únicos. Para proporcionar recomendaciones de tratamiento confiables, se necesitan más ECA y más grandes con evaluaciones de seguimiento, medidas de resultado consistentes y comparaciones activas (79).</p>
<p>Trastorno por uso de cannabis</p>	<p>Los agonistas de los receptores de cannabinoides, es decir, dronabinol y nabilona, mostraron un potencial terapéutico limitado o nulo en el tratamiento del trastorno por consumo de cannabis (CUD). Por el contrario, los moduladores de la actividad endocannabinoide, es decir, nabiximols, cannabidiol y PF-04457845, demostraron una eficacia más amplia que cubría casi todos los aspectos de CUD. La modulación de endocannabinoides parece ser un enfoque de tratamiento prometedor en CUD, pero la evidencia para respaldar esta estrategia aún es pequeña y se necesita investigación futura en esta dirección (80).</p>

Fuente: Elaboración propia

8 Conclusiones

La revisión realizada dio cuenta de la evidencia que se encuentra publicada acerca del uso de múltiples derivados del cannabis para uso médico en diferentes condiciones médicas.

La evidencia encontrada soporta que, comparado con placebo, los derivados del cannabis son efectivos en epilepsia refractaria, tipo síndromes de Lennox-Gastaut, Davet y Doose.

En los casos de insomnio crónico se reporta una mejoría en la calidad del sueño comparado con el placebo y en el trastorno por uso de cannabis, una menor frecuencia e intensidad de los síntomas de abstinencia.

En dolor crónico no asociado a cáncer y asociado a cáncer se reportó una mejoría pequeña del dolor medido por EVA con aumento en los eventos adversos, en su mayoría leves. En caquexia por cáncer se reportó una mejoría en el apetito de estas personas frente a placebo, pero con una disminución en la calidad de vida, posiblemente por eventos adversos.

En las demás condiciones, la evidencia proveniente de los estudios realizados, publicados y sintetizados en RSL no es suficiente aún para concluir acerca de la efectividad con el uso de cannabis y sus derivados. En todas las condiciones, se reportó una mayor frecuencia de eventos adversos con el uso de estas sustancias frente a sus comparadores

Una de las principales razones para no poder concluir aún sobre si estas sustancias son efectivas o no en la mayoría de las condiciones, es que la evidencia proviene en su mayoría de estudios con certeza de la evidencia baja o muy baja, de estudios observacionales sin control o comparador, e incluso de ensayos clínicos, pero con tamaños de muestra insuficientes para poder concluir acerca de los desenlaces evaluados en estos. Teniendo en cuenta que los derivados del cannabis para uso médico se formulan en diferentes presentaciones y dosis a partir de las concentraciones permitidas para su uso, es importante plantear la necesidad de continuar evaluando su efectividad y seguridad a partir de estudios con el diseño adecuado y que permitan cada vez tener mayor claridad acerca de estos efectos.

Finalmente, la evidencia en el uso médico del cannabis y sus derivados es un tópico de alta investigación a nivel local e internacional y, por lo tanto, es necesario realizar una actualización periódica (al menos anual) de la presente revisión sistemática.



9 Referencias

1. Velásquez Salazar P, García D, Patiño-Lugo D, Marín I, Vera C, Vélez V, et al. Resumen de evidencia. Consideraciones para el uso del Cannabis medicinal: Fiscalización, efectividad, seguridad y apoyo para pacientes, profesionales y comunidad. Medellín (Colombia): Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; 2022. 77 p.
2. Hanuš LO, Meyer SM, Muñoz E, Taglialatela-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep*. 2016;33(12):1357-92.
3. Freeman TP, Hindocha C, Green SF, Bloomfield MAP. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ*. abril de 2019;1141.
4. Brunetti P, Pichini S, Pacifici R, Busardò FP, del Rio A. Herbal Preparations of Medical Cannabis: A Vademecum for Prescribing Doctors. *Medicina (Mex)*. mayo de 2020;56(5):237.
5. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Uso médico del cannabis y los cannabinoides [Internet]. Preguntas y respuestas para la elaboración de políticas. 2019 p. 52-52. Disponible en: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186_ESN_PDF.pdf
6. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 811 de 2021. 2022.
7. Publications Office of the European Union-European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Cannabis legislation in Europe: an overview. Luxembourg; 2018.
8. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 677 de 1995. 2022.
9. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda. *The Health Effects of Can*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2017.
10. Ledezma-Morales M, Cristina Rodríguez A, Amariles P. Mercado del Cannabis medicinal en Colombia: una oportunidad para el sector salud que requiere lineamientos estratégicos del gobierno nacional y la academia. *Medicas UIS -Farmacol Farm*. 2020;33(1):53-8.
11. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2018. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
12. Auvin S. Antiepilépticos. *EMC - Pediatría*. marzo de 2014;49(1):1-12.
13. Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. enero de 2020;22(S1):10-5.



14. Stott CG, Nichol K, Jones NA, Gray RA, Bazelot M, Whalley BJ. The Proposed Multimodal Mechanism of Action of Cannabidiol (CBD) in Epilepsy: Modulation of Intracellular Calcium and Adenosine-mediated Signalling. *Epilepsy Behav.* diciembre de 2019;101:106734.
15. Romero Sánchez M, Zapatero Gaviria A. Actualización del tratamiento analgésico. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* diciembre de 2014;11(69):4122-31.
16. Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia.* noviembre de 2001;56(11):1059-68.
17. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB 1 receptor. *Br J Pharmacol.* octubre de 2015;172(20):4790-805.
18. Pertwee RG. The diverse CB 1 and CB 2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* enero de 2008;153(2):199-215.
19. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AVW, Bazelot M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics.* 12 de octubre de 2015;12(4):699-730.
20. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci.* 13 de marzo de 2018;19(3):833.
21. Kaur R, R. Ambwani S, Singh S. Endocannabinoid System: A Multi-Facet Therapeutic Target. *Curr Clin Pharmacol.* 1 de agosto de 2016;11(2):110-7.
22. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Listado de medicamentos vitales no disponibles. 2022.
23. Ministerio de Salud y Protección Social. Listado UNIRS [Internet]. 2022 [citado 3 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/MIPRES.aspx>
24. World Health Organization - WHO. WHO Model List of Essential Medicines for Children 6th. 2017.
25. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), Resolución 2292 de 2021. 2021.
26. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Tramites en Línea - Consultas Públicas.
27. (AEMPS), Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. CIMA: Centro de información de medicamentos - Buscador para profesionales sanitarios [Internet]. 2022 [citado 10 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>



28. Wolters Kluwer. Lexicomp® [Internet]. [citado 3 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://online.lexi.com/lco/action/home>
29. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2018. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [Internet]. 2022 [citado 3 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R06AE01
30. ElSohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci.* diciembre de 2005;78(5):539-48.
31. Canadian Institutes of Health Research, DrugBank Online [Internet]. 2022 [citado 3 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/>
32. Ware M. A review of nabilone in the treatment of chemotherapy-induced Nausea and vomiting. *Ther Clin Risk Manag.* febrero de 2008;Volume 4:99-107.
33. EINHORN LH, NAGY C, FURNAS B, WILLIAMS SD. Nabilone: An Effective Antiemetic in Patients Receiving Cancer Chemotherapy. *J Clin Pharmacol.* 9 de agosto de 1981;21(S1):64S-69S.
34. Sharma P, Murthy P, Bharath MMS. Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. *Iran J Psychiatry.* 2012;7(4):149-56.
35. Baron EP. Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long Strange Trip It's Been *Headache J Head Face Pain.* junio de 2015;55(6):885-916.
36. Corroon J. Cannabinol and Sleep: Separating Fact from Fiction. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2021;6(5):366-71.
37. Oilsbysimpson. ¿Qué es el CBN? La historia y bioquímica del cannabinoide [Internet]. Disponible en: <https://www.oilsbysimpson.dk/es/hvad-er-cbn/#1523948141-2-49>
38. Maioli C, Mattoteia D, Amin HIM, Minassi A, Caprioglio D. Cannabinol: History, Syntheses, and Biological Profile of the Greatest "Minor" Cannabinoid. *Plants.* octubre de 2022;11(21):2896-2896.
39. Russo EB, Marcu J. Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. *Adv Pharmacol.* enero de 2017;80:67-134.
40. leafwell. ¿Qué es el CBN? Guía del cannabinoide [Internet]. Disponible en: <https://leafwell.com/es/blog/que-es-el-cbn-guia-del-cannabinoide/>
41. CannaConnection. Cannabinol: ¿Qué es el CBN y qué efectos tiene? [Internet]. Disponible en: <https://www.cannaconnection.com/es/blog/18541-que-es-el-cbn-cannabinol>
42. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto número 613 de 2017 [Internet]. Colombia; 2017 p. 23-5. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto 613 de 2017.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%20613%20de%202017.pdf)

43. Minsalud Colombia. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 2014.
44. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(210).
45. Rosager EV, Møller C, Sjögren M. Treatment studies with cannabinoids in anorexia nervosa: a systematic review. *Eat Weight Disord - Stud Anorex Bulim Obes*. 1 de marzo de 2021;26(2):407-15.
46. Razmovski-Naumovski V, Lockett T, Amgarth-Duff I, Agar MR. Efficacy of medicinal cannabis for appetite-related symptoms in people with cancer: A systematic review. *Palliat Med*. 2022;36(6):912-27.
47. Wang J, Wang Y, Tong M, Pan H, Li D. Medical Cannabinoids for Cancer Cachexia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int*. 2019;2019:2864384.
48. Hammond S, Erridge S, Mangal N, Pacchetti B, Sodergren MH. The Effect of Cannabis-Based Medicine in the Treatment of Cachexia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2021;6(6):474-87.
49. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 14 de febrero de 2018;2018(2):CD012954.
50. Vinci A, Ingravalle F, Bardhi D, Cesaro N, Frassino S, Licata F, et al. Cannabinoid Therapeutic Effects in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomedicines*. 29 de septiembre de 2022;10(10).
51. Doeve BH, van de Meeberg MM, van Schaik FDM, Fidder HH. A Systematic Review With Meta-Analysis of the Efficacy of Cannabis and Cannabinoids for Inflammatory Bowel Disease: What Can We Learn From Randomized and Nonrandomized Studies? *J Clin Gastroenterol*. 1 de octubre de 2021;55(9):798-809.
52. Doppen M, Kung S, Majiers I, John M, Dunphy H, Townsley H, et al. Cannabis in Palliative Care: A Systematic Review of Current Evidence. *J Pain Symptom Manage*. noviembre de 2022;64(5):e260-84.
53. Charearnboon T, Lerthattasilp T, Supasitthumrong T. Effectiveness of Cannabinoids for Treatment of Dementia: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Clin Gerontol*. 2021;44(1):16-24.
54. Bosnjak Kuharic D, Markovic D, Brkovic T, Jeric Kegalj M, Rubic Z, Vuica Vukasovic A, et al. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 de septiembre de 2021;9(9):CD012820.



55. Hillen JB, Soulsby N, Alderman C, Caughey GE. Safety and effectiveness of cannabinoids for the treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:2042098619846993.
56. 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.* 8 de septiembre de 2021;374:n1034.
57. Johal H, Devji T, Chang Y, Simone J, Vannabouathong C, Bhandari M. Cannabinoids in Chronic Non-Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 19 de febrero de 2020;13:1179544120906461.
58. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain.* octubre de 2018;159(10):1932-54.
59. Bialas P, Fitzcharles MA, Klose P, Häuser W. Long-term observational studies with cannabis-based medicines for chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety. *Eur J Pain Lond Engl.* julio de 2022;26(6):1221-33.
60. Zeraatkar D, Cooper MA, Agarwal A, Vernooij RWM, Leung G, Loniewski K, et al. Long-term and serious harms of medical cannabis and cannabinoids for chronic pain: a systematic review of non-randomised studies. *BMJ Open.* 4 de agosto de 2022;12(8):e054282.
61. Sainsbury B, Bloxham J, Pour MH, Padilla M, Enciso R. Efficacy of cannabis-based medications compared to placebo for the treatment of chronic neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis. *J Dent Anesth Pain Med.* diciembre de 2021;21(6):479-506.
62. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 de marzo de 2018;3(3):CD012182.
63. Votrubec C, Tran P, Lei A, Brunet Z, Bean L, Olsen BW, et al. Cannabinoid therapeutics in orofacial pain management: a systematic review. *Aust Dent J.* diciembre de 2022;67(4):314-27.
64. Spanagel R, Bilbao A. Approved cannabinoids for medical purposes – Comparative systematic review and meta-analysis for sleep and appetite. *Neuropharmacology.* 15 de septiembre de 2021;196:108680.
65. Thanabalasingam SJ, Ranjith B, Jackson R, Wijeratne DT. Cannabis and its derivatives for the use of motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211018560.
66. de Carvalho Reis R, Almeida KJ, da Silva Lopes L, de Melo Mendes CM, Bor-Seng-Shu E. Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for



- treatment-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav* EB. enero de 2020;102:106635.
67. Pereira F de A, Torres AC, Philadelpho VO, Ornellas LI, Veloso CR, Filho A de SA. EFEITOS DO CANABIDIOL NA FREQUÊNCIA DAS CRISES EPILÉPTICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. *Rev Bras Neurol E Psiquiatr* [Internet]. 14 de agosto de 2018 [citado 15 de diciembre de 2022];22(1). Disponible en: <https://www.revneuropsiq.com.br/rbnp/article/view/349>
 68. Treves N, Mor N, Allegaert K, Bassalov H, Berkovitch M, Stolar OE, et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-11.
 69. Landrigan J, Bessenyei K, Leitner D, Yakovenko I, Fisk JD, Prentice JL. A systematic review of the effects of cannabis on cognition in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 1 de enero de 2022;57:103338.
 70. Torres-Moreno MC, Papaseit E, Torrens M, Farré M. Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 5 de octubre de 2018;1(6):e183485.
 71. Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2022;2022(5). Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L637920283&from=export>
 72. Ghabrash MF, Coronado-Montoya S, Aoun J, Gagné AA, Mansour F, Ouellet-Plamondon C, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis among patients with schizophrenia and other primary psychotic disorders: A systematic review with a risk of bias assessment. *Psychiatry Res*. 21 de febrero de 2020;286:112890.
 73. Kurlyandchik I, Tiralongo E, Schloss J. Safety and Efficacy of Medicinal Cannabis in the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. *J Altern Complement Med N Y N*. marzo de 2021;27(3):198-213.
 74. AminiLari M, Wang L, Neumark S, Adli T, Couban RJ, Giangregorio A, et al. Medical cannabis and cannabinoids for impaired sleep: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sleep*. 14 de febrero de 2022;45(2):zsab234.
 75. Bhagavan C, Kung S, Doppen M, John M, Vakalalabure I, Oldfield K, et al. Cannabinoids in the Treatment of Insomnia Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. diciembre de 2020;34(12):1217-28.
 76. Hindocha C, Cousijn J, Rall M, Bloomfield M a. P. The Effectiveness of Cannabinoids in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review. *J Dual Diagn*. 2020;16(1):120-39.



77. Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD, et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. diciembre de 2019;6(12):995-1010.
78. McKee KA, Hmidan A, Crocker CE, Lam RW, Meyer JH, Crockford D, et al. Potential therapeutic benefits of cannabinoid products in adult psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Psychiatr Res*. agosto de 2021;140:267-81.
79. Hoch E, Niemann D, von Keller R, Schneider M, Friemel CM, Preuss UW, et al. How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;269(1):87-105.
80. Vuilleumier C, Scherbaum N, Bonnet U, Roser P. Cannabinoids in the Treatment of Cannabis Use Disorder: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Front Psychiatry*. 2022;13:867878.
81. Price RL, Charlot KV, Frieler S, Dettori JR, Oskouian R, Chapman JR. The Efficacy of Cannabis in Reducing Back Pain: A Systematic Review. *Glob Spine J*. marzo de 2022;12(2):343-52.

10 Anexos

10.1 . Anexo 1. Registros sanitarios derivados a base de cannabis

Registro sanitario	Nombre comercial	Estado del registro	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Indicación	Titular	CUM
INVIMA 2016M- 0017373	SATIVEX	En trámite renovación	Solución bucal	Caja plegadiza con 2 viales color ámbar tipo 1 por 10 mL, equipado con una bomba dosificadora que posee un tubo de inmersión de polipropileno y un cuello de elastómero cubierto con un capuchón de polietileno.	Está indicado como el tratamiento coadyuvante para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos anti espásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento	GW Pharma Limited	20098801- 1
INVIMA 2020M- 0019590	NEVIOT	Vigente	Solución oral	Caja con 1 frasco de vidrio ámbar tipo iii por 60 ml.	Tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) y el Síndrome de Dravet (SD) en pacientes de 2 o más años de edad que no han respondido a combinaciones convencionales de terapias anticonvulsivas quienes persisten con 2 o más episodios convulsivos por semana. Los diagnósticos deben ser confirmados por el especialista.	Procaps	20147754- 1

Registro sanitario	Nombre comercial	Estado del registro	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Indicación	Titular	CUM
INVIMA 2022M- 0020699	NEVIOT® 100 MG CÁPSULA BLANDA	Vigente	Solución oral	Cannabidiol 100 mg capsulas de liberación no modificada oral (Neviot) capsula 1.0000u / caja x 10 - caja por 10 cápsulas blandas en un blíster aluminio / aluminio	Tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) y el Síndrome de Dravet (SD) en pacientes de 2 o más años de edad que no han respondido a combinaciones convencionales de terapias anticonvulsivas quienes persisten con 2 o más episodios convulsivos por semana. Los diagnósticos deben ser confirmados por el especialista.	Procaps	20198801-2
INVIMA 2022M- 002700	NEVIOT® 200 MG CÁPSULA BLANDA	Vigente	Solución oral	Cannabidiol 200 mg capsulas de liberación no modificada oral (Neviot) capsula 1.0000u / caja x 10 - caja por 10 cápsulas blandas en un blíster aluminio / aluminio	Tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) y el Síndrome de Dravet (SD) en pacientes de 2 o más años de edad que no han respondido a combinaciones convencionales de terapias anticonvulsivas quienes persisten con 2 o más episodios convulsivos por semana. Los diagnósticos deben ser confirmados por el especialista.	Procaps	20200273-2

Fuente: Elaboración propia

10.2 Anexo 2. Listado de comparadores según registros sanitarios vigentes en Colombia.

DESCRIPCIÓN ATC	INDICACIONES	ATC	GRUPO FARMACOLÓGICO	SUBGRUPO FARMACOLÓGICO
Aflibercept	Degeneración macular	S01LA05	Oftalmológicos	Agentes desordenes vasculares oculares
Alprazolam	Ansiolítico	N05BA12	Psicolépticos	Ansiolíticos
Amantadina	Antiparkinsoniano	N04BB01	Antiparkinsonianos	Agentes dopaminérgicos
Apomorfina	Antiparkinsoniano	N04BC07	Antiparkinsonianos	Agentes dopaminérgicos
Aprepitant	Náusea y vómito en quimioterapia	A04AD12	Antieméticos y antinauseosos	Antieméticos y antinauseosos
Aripiprazol	Esquizofrenia y psicosis	N05AX12	Psicolépticos	Antipsicóticos

Baclofeno	Espasticidad por esclerosis múltiple	M03BX00	Relajantes musculares	Agentes relajantes musculares de acción central
Baclofeno	Lesiones de la médula espinal	M03BX01	Relajantes musculares	Agentes relajantes musculares de acción central
Biperideno	Antiparkinsoniano	N04AA02	Antiparkinsonianos	Agentes anticolinérgicos
Brivaracetam	Antiepiléptico	N03AX23	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Bromazepam	Ansiolítico	N05BA08	Psicolépticos	Ansiolíticos
Bromocriptina	Antiparkinsoniano	N04BC01	Antiparkinsonianos	Agentes dopaminérgicos
Buprenorfina	Dolor oncológico	N02AE00	Analgésicos	Opioides
Buprenorfina	Dolor crónico	N02AE01	Analgésicos	Opioides
Cabergolina	Antiparkinsoniano	N04BC06	Antiparkinsonianos	Agentes dopaminérgicos
Capsaicina	Dolor neuropático periférico	N01BX04	Anestésicos	Anestésicos locales
Carbamazepina	Antiepiléptico	N03AF01	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Ciproterone	Paliativo	G03HA01	Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital	Antiandrógenos
Clobazam	Síndrome Lennox-Gastaut	N05BA08	Psicolépticos	Ansiolíticos
Clobazam	Ansiolítico	N05BA09	Psicolépticos	Ansiolíticos
Clomipramina	Esquizofrenia y psicosis	N06AA04	Psicoanalépticos	Antidepresivos
Clonazepam	Síndrome Lennox-Gastaut	N03AE00	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Clonazepam	Antiepiléptico	N03AE01	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Clozapina	Esquizofrenia y psicosis	N05AH02	Psicolépticos	Antipsicóticos
Darbeopetina alfa	Anemia por quimioterapia	B03XA02	Preparados antianémicos	Otros preparados antianémicos
Deflazacort	artritis reumatoidea-antiinflamatorio	H02AB13	Corticosteroides para uso sistémico	Corticosteroides para uso sistémico. monofármacos
Dexametasona	artritis reumatoidea-antiinflamatorio	H02AB02	Corticosteroides para uso sistémico	Corticosteroides para uso sistémico. monofármacos
Diclofenaco	artritis reumatoidea-antiinflamatorio	M01AB05	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	Productos antiinflamatorios y antirreum no esteroi
Donepezil	Alzheimer	N06DA02	Psicoanalépticos	Fármacos anti-demenia
Duloxetina	Dolor neuropático periférico	N06AX21	Psicoanalépticos	Antidepresivos
Duloxetina	Neuropatía periférica grave o en etapa terminal	N06AX22	Psicoanalépticos	Antidepresivos
Duloxetina	Fibromialgia	N06AX21	Psicoanalépticos	Antidepresivos
Ergoloid mesilato	Demencia	C04AE01	Vasodilatadores periféricos	Vasodilatadores periféricos
Eritropoyetina	Anemia por quimioterapia	B03XA01	Preparados antianémicos	Otros preparados antianémicos
Escitalopram	Ansiolítico	N06AB10	Psicoanalépticos	Antidepresivos
Escitalopram	trastorno obsesivo-compulsivo	N06AB10	Psicoanalépticos	Antidepresivos
Eszopiclona	Tratamiento insomnio	N05CF04	Psicolépticos	Hipnóticos y sedantes
Etifoxina	Ansiolítico	N05BX03	Psicolépticos	Ansiolíticos
Etoricoxib	artritis reumatoidea-antiinflamatorio	M01AH05	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	Productos antiinflamatorios y antirreum no esteroi
Fentanyl	Dolor crónico	N01AH01	Anestésicos	Anestésicos generales

Fluorouracilo	Paliativo	L01BC02	Agentes antineoplásicos	Antimetabolitos
Fluoxetina	bulimia nerviosa	N06AB02	Psicoanalépticos	Antidepresivos
Fluoxetina	trastorno obsesivo-compulsivo	N06AB03	Psicoanalépticos	Antidepresivos
Fluvoxamina	trastorno obsesivo-compulsivo	N06AB08	Psicoanalépticos	Antidepresivos
Gabapentin	Antiepiléptico	N03AX12	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Gabapentin	Dolor neuropático	N03AX12	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Galantamina	Alzheimer	N06DA04	Psicoanalépticos	Fármacos anti-demenia
Ginkgo biloba	Demencia	N06DX02	Psicoanalépticos	Fármacos anti-demenia
Haloperidol	Esquizofrenia y psicosis	N05AD01	Psicolépticos	Antipsicóticos
Ibuprofen	artritis reumatoidea-antiinflamatorio	M01AE51	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	Productos antiinflamatorios y antirreum no esteroi
Ketoprofeno	artritis reumatoidea-antiinflamatorio	M01AE03	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	Productos antiinflamatorios y antirreum no esteroi
Lacosamida	Antiepiléptico	N03AX18	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Lamotrigina	Síndrome Lennox-Gastaut	N03AX08	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Lamotrigina	Antiepiléptico	N03AX09	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Levetiracetam	Antiepiléptico	N03AX14	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Levodopa e inhibidor de decarboxilasa	Antiparkinsoniano	N04BA02	Antiparkinsonianos	Agentes dopaminérgicos
Levomepromazina	Esquizofrenia y psicosis	N05AA02	Psicolépticos	Antipsicóticos
Lurasidona	Esquizofrenia y psicosis	N05AE05	Psicolépticos	Antipsicóticos
Megestrol	Caquexia en cáncer o VIH	L02AB01	Terapia endocrina	Hormonas y agentes relacionados
Melatonina	Insomnio	N05CH01	Psicolépticos	Hipnóticos y sedantes
Meloxicam	artritis reumatoidea-antiinflamatorio	M01AC06	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	Productos antiinflamatorios y antirreum no esteroi
Meloxicam y combinaciones	Dolor crónico	M01AC56	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	Productos antiinflamatorios y antirreum no esteroi
Memantina	Alzheimer	N06DX01	Psicoanalépticos	Fármacos anti-demenia
Memantina	Demencia	N06DX01	Psicoanalépticos	Fármacos anti-demenia
Mesalazina	Enfermedad de Crohn	A07EC02	Antidiarreicos	Agentes antiinflamatorios intestinales
Mesalazina	Colitis ulcerativa	A07EC02	Antidiarreicos	Agentes antiinflamatorios intestinales
Metadona	Dependencia a opioides	N07BC02	Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso	Fármacos usados en trastornos adictivos
Metoclopramida	Náusea y vómito en quimioterapia	A03FA01	Agentes contra padecimientos funcionales del estómago e intestino	Propulsivos
Metotrexate	artritis reumatoidea-antiinflamatorio	L01BA01	Agentes antineoplásicos	Antimetabolitos
Metotrexate	Enfermedad de Crohn	L01BA01	Agentes antineoplásicos	Antimetabolitos
Mexazolam	Ansiolítico	N05BA27	Psicolépticos	Ansiolíticos
Midazolam	Insomnio	N05CD08	Psicolépticos	Hipnóticos y sedantes

Mitomicina	Paliativo	L01DC03	Agentes antineoplásicos	Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas
Modafinil	Apnea del sueño	N06BA07	Psicoanalépticos	Psicoestimulantes y nootrópicos
Mosaprida	Anorexia nerviosa	A03FA98	Agentes contra padecimientos funcionales del estómago e intestino	Propulsivos
Mosaprida	Gastroparesia idiopática o asociada a la neuropatía diabética	A03FA99	Agentes contra padecimientos funcionales del estómago e intestino	Propulsivos
Naproxen	artritis reumatoidea-antiinflamatorio	M01AE52	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	Productos antiinflamatorios y antirreum no esteroi
Olanzapina	Esquizofrenia y psicosis	N05AH03	Psicolépticos	Antipsicóticos
Ondansetron	Náusea y vómito en quimioterapia	A04AA01	Antieméticos y antinauseosos	Antieméticos y antinauseosos
Oxcarbazepina	dolor neuropatico	N03AF01	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Oxcarbazepina	Antiepiléptico	N03AF02	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Paliperidona	Esquizofrenia y psicosis	N05AX13	Psicolépticos	Antipsicóticos
Palonosetron	Náusea y vómito en quimioterapia	A04AA05	Antieméticos y antinauseosos	Antieméticos y antinauseosos
Paroxetina	Ansiolítico	N06AB05	Psicoanalépticos	Antidepresivos
Paroxetina	trastorno obsesivo-compulsivo	N06AB05	Psicoanalépticos	Antidepresivos
Perampanel	Antiepiléptico	N03AX22	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Piracetam	Anemia de células falciformes	N06BX03	Psicoanalépticos	Psicoestimulantes y nootrópicos
Pramipexol	Antiparkinsoniano	N04BC05	Antiparkinsonianos	Agentes dopaminérgicos
Prednisolona	artritis reumatoidea-antiinflamatorio	H02AB06	Corticosteroides para uso sistémico	Corticosteroides para uso sistémico. monofármacos
Pregabalina	Antiepiléptico	N03AX16	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Pregabalina	Dolor neuropatico	N03AX16	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Pregabalina	Fibromialgia	N03AX16	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Quetiapina	Esquizofrenia y psicosis	N05AH04	Psicolépticos	Antipsicóticos
Ranibizumab	Degeneración macular	S01LA04	Oftalmológicos	Agentes desordenes vasculares oculares
Risperidona	Esquizofrenia y psicosis	N05AX08	Psicolépticos	Antipsicóticos
Risperidona	autismo	N05AX08	Psicolépticos	Antipsicóticos
Rivastigmina	demenia	N06DA03	Psicoanalépticos	Fármacos anti-demenia
Rivastigmina	Alzheimer	N06DA03	Psicoanalépticos	Fármacos anti-demenia
Rosagilina	Antiparkinsoniano	N04BD02	Antiparkinsonianos	Agentes dopaminérgicos
Rotigotina	Antiparkinsoniano	N04BC09	Antiparkinsonianos	Agentes dopaminérgicos
Rufinamida	Síndrome Lennox-Gastaut	N03AF03	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Safinamida	Antiparkinsoniano	N04BD03	Antiparkinsonianos	Agentes dopaminérgicos
Sertralina	trastorno de estrés posttraumático	N06AB06	Psicoanalépticos	Antidepresivos
Sertralina	trastorno obsesivo-compulsivo	N06AB06	Psicoanalépticos	Antidepresivos



Sulfasalazina	Colitis ulcerativa	A07EC01	Antidiarreicos	Agentes antiinflamatorios intestinales
Tapentadol	Dolor crónico	N02AX06	Analgésicos	Opioides
Tiótico ácido	neuropatía diabética	A16AX01	Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo	Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo
Tizanidina	Espasticidad por esclerosis múltiple	M03BX02	Relajantes musculares	Agentes relajantes musculares de acción central
Tizanidina	Lesiones de la médula espinal	M03BX02	Relajantes musculares	Agentes relajantes musculares de acción central
Topiramato	Síndrome Lennox-Gastaut	N03AX10	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Topiramato	Antiepiléptico	N03AX11	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Topiramato	migraña	N03AX11	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Toxina botulínica	bruxismo temporomaxilar	M03AX01	Relajantes musculares	Agentes relajantes musculares de acción periférica
Toxina botulínica	parálisis cerebral	M03AX01	Relajantes musculares	Agentes relajantes musculares de acción periférica
Toxina botulínica	espasticidad	M03AX01	Relajantes musculares	Agentes relajantes musculares de acción periférica
Valproico ácido	Antiepiléptico	N03AG01	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Venlafaxina	Ansiolítico	N06AX16	Psicoanalépticos	Antidepresivos
Vigabatrina	Antiepiléptico	N03AG04	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Ziprasidona	Esquizofrenia y psicosis	N05AE04	Psicolépticos	Antipsicóticos
Zolpidem	insomnio	N05CF02	Psicolépticos	Hipnóticos y sedantes
Zopiclona	insomnio	N05CF01	Psicolépticos	Hipnóticos y sedantes

Fuente: Elaboración propia

10.3 Anexo 3. Estrategias de búsqueda en bases de datos

A continuación, se presentan las estrategias de búsqueda específicas para cada base de datos con sus resultados.

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	EMBASE		
Plataforma	El Sevier		
Fecha de búsqueda	10/11/2022		
Rango de fecha de búsqueda	2018 - 2022		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	(cannab* NEAR/5 treatment):ab,ti	3.566
	2	(cannab* NEAR/5 therapy):ab,ti	618
	3	(canab* NEAR/5 treatment):ab,ti	2
	4	(canab* NEAR/5 therapy):ab,ti	0
	5	tetrahydrocannabinol:ab,ti	10.811
	6	endocannabino*:ab,ti	13.082
	7	nabiximol*:ab,ti	239
	8	sativex:ab,ti	332
	9	dronabinol:ab,ti	630
	10	marinol:ab,ti	93
	11	nabilone:ab,ti	474
	12	dexanabinol:ab,ti	69
	13	cesamet:ab,ti	29
	14	anandamide:ab,ti	5.473
	15	levonantradol:ab,ti	93
	16	(THC* NEAR/5 treatment):ab,ti	971
	17	(CBD* NEAR/5 treatment):ab,ti	1.687
	18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	29.602
	19	medical*:ab,ti	2.124.167
	20	medicinal*:ab,ti	113.034
	21	therapy:ti	902.122
22	therapeut*:ti	273.360	

	23	treatment:ti	1.671.683
	24	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	4.799.526
	25	#18 AND #24	4.799.526
	26	([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim)	387.862
	27	[2018-2023]/py	8.498.825
	28	([embase]/lim OR [medline]/lim)	41.663.923
	29	#25 AND #26 AND #27 AND #28	183
Referencias identificadas			183

Fuente: Elaboración propia

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Medline		
Plataforma	Pubmed		
Fecha de búsqueda	11/11/2022		
Rango de fecha de búsqueda	2018 - 2022		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	"cannabis"[MeSH Terms] OR "cannabis"[All Fields] OR "cannabi"[All Fields] OR "cannabis's"[All Fields]	30.104
	2	"cannabinoids"[MeSH Terms] OR "cannabinoids"[All Fields] OR "cannabinoid"[All Fields]	32.957
	3	"cannabidiol"[MeSH Terms] OR "cannabidiol"[All Fields] OR "cannabidiolic"[All Fields]	5.268
	4	medical marijuana/therapeutic use"[MeSH Terms]	1.339
	5	"cannab*"[All Fields]	55.630
	6	"tetrahydrocannabinol*"[Title/Abstract]	8.756
	7	"endocannabinoid"[Title/Abstract]	8.849
	8	"nabiximol"[Title/Abstract]	7
	9	"sativex"[Title/Abstract]	227
	10	"dronabinol"[MeSH Terms] OR "dronabinol"[All Fields] OR "dronabinol's"[All Fields]	8.338
	11	"dronabinol"[MeSH Terms] OR "dronabinol"[All Fields] OR "marinol"[All Fields] OR "dronabinol s"[All Fields]	8.361
	12	"nabilone"[Supplementary Concept] OR "nabilone"[All Fields]	390
	13	"dexanabinol"[Title/Abstract]	54
	14	"cesamet"[Title/Abstract]	23
	15	"anandamide"[Title/Abstract]	4.485
16	"marinol"[Title/Abstract]	94	



Característica	Reporte	
	17	"dronabinol"[Title/Abstract] 443
	18	"nabilone"[Title/Abstract] 353
	19	"levonantradol"[Title/Abstract] 72
	20	"thc"[All Fields] AND "treatment"[Title/Abstract] 2.262
	21	"cbd"[All Fields] AND "treatment"[Title/Abstract] 2.846
	22	"THC"[Title/Abstract] 9.019
	23	"CBD"[Title/Abstract] 9.540
	24	"cannab*" [All Fields] AND "treatment"[Title/Abstract] 12.916
	25	"cannab*" [All Fields] AND "therapy"[Title/Abstract] 2.555
	26	"canab*" [All Fields] AND "treatment"[Title/Abstract] 80
	27	"canab*" [All Fields] AND "therapy"[Title/Abstract] 34
	28	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #20 OR #21 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 654
	29	#1 OR #2 OR #3 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR 13# OR 14 OR #15 OR 16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #22 OR #23 65.944
	30	"medical*" [Title/Abstract] 1.441.556
	31	"medicinal*" [Title/Abstract] 78.906
	32	"therapy"[Title] 656.317
	33	"therapeut*" [Title] 207.000
	34	"treatment"[Title] 1.251.108
	35	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 3.452.923
	36	#29 AND #35 10.523
	37	#36 AND (systematicreview[Filter]) 307
	38	#37 AND ((y_5[Filter]) 226
Referencias identificadas	226	

Fuente: Elaboración propia

Característica	Reporte	
Tipo de búsqueda	Nueva	
Bases de datos	Cochrane	
Plataforma	The Cochrane Library	
Fecha de búsqueda	11/01/2022	
Rango de fecha de búsqueda	2018 - 2022	
Restricciones de lenguaje	Ninguna	
Otros límites	Ninguno	
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas
	1	MeSH descriptor: [Cannabis] explode all trees 401

	2	(Cannabis OR cannabinoid*): ti,ab,kw	3.713
	3	#3. #1 OR # 2 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to Nov 2022, in Cochrane Reviews	14
Referencias identificadas			14

Fuente: Elaboración propia

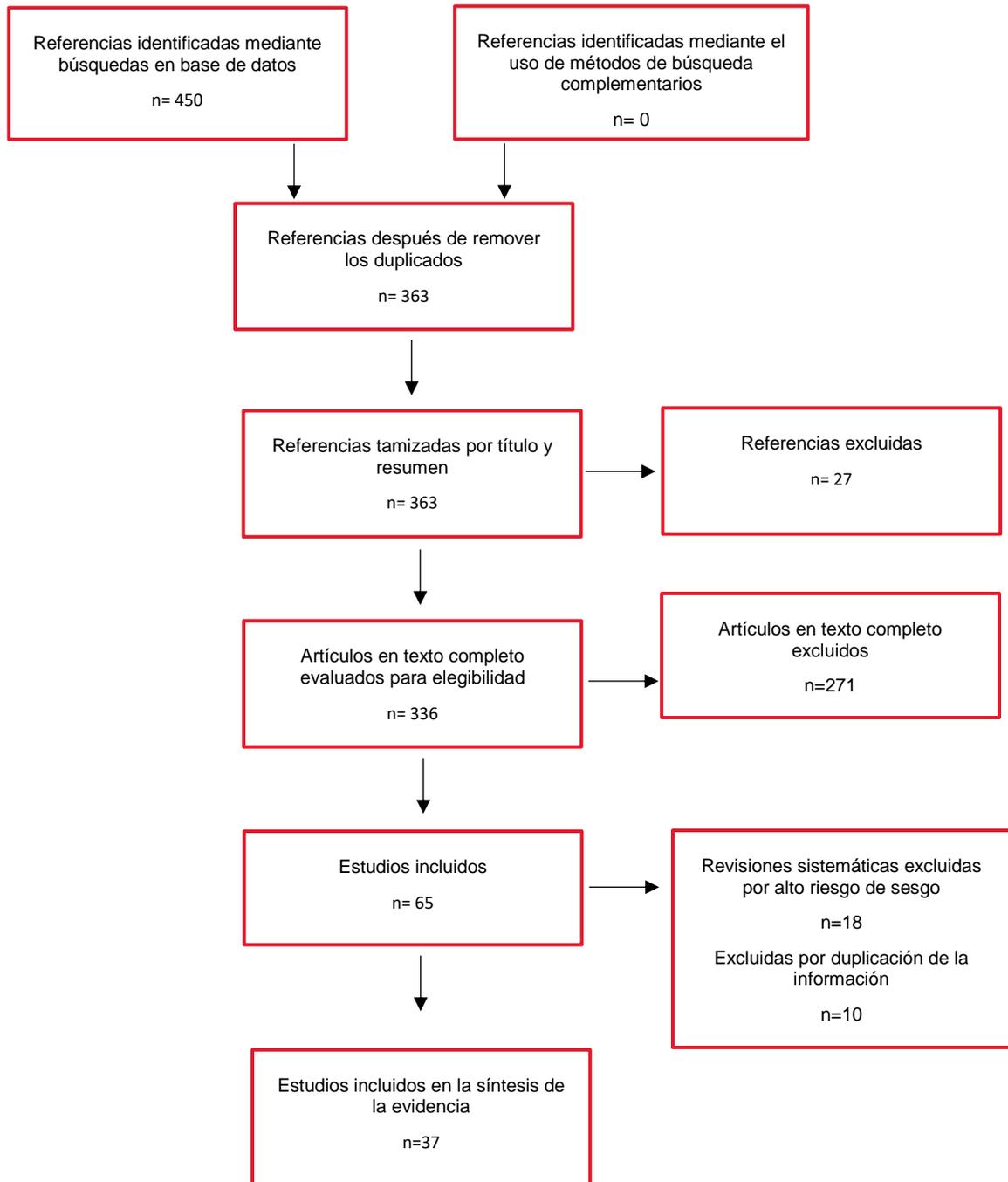
Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	LILACS		
Plataforma	Portal Regional de la BVS		
Fecha de búsqueda	11/11/2022		
Rango de fecha de búsqueda	2018 - 2022		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	(cannabis OR (cannabidiol) OR (cannabinoids) AND (medicinal) OR (medical) OR (therapy) OR (therapeut) OR (treatment) AND (db:("LILACS") AND type_of_study:("systematic_reviews")) AND (year_cluster:[2018 TO 2023])	10
Referencias identificadas			10

Fuente: Elaboración propia

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	OpenGrey		
Plataforma	OpenGrey		
Fecha de búsqueda	11/11/2022		
Rango de fecha de búsqueda	2018 - 2022		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	(medicinal use) AND (cannabis OR cannabinoids)	17
Referencias identificadas			17

Fuente: Elaboración propia

10.4 Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.



Fuente: elaboración propia.

10.5 Anexo 5. Listado de estudios excluidos

Nº	Autor y año	Título y doi.	Razón de exclusión
1.	Abrams, 2018	The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.003	Consenso
2.	Agarwal, 2019	Current state of evidence of cannabis utilization for treatment of autism spectrum disorders. https://doi.org/10.1186/s12888-019-2259-4	NO presenta una metodología sistemática de revisión.
3.	Ahmed, 2019	Use of Gabapentin in the Treatment of Substance Use and Psychiatric Disorders: A Systematic Review. https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00228	Intervención es gabapentina
4.	Aldridge, 2018	Morbidity and mortality in homeless individuals, prisoners, sex workers, and individuals with substance use disorders in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31869-X	Trata sobre factores de riesgo en poblaciones marginadas.
5.	Alencar-Rodriguez, 2020	Evaluation of the potential use of cannabidiol in the treatment of cocaine use disorder: A systematic review. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.172982	Resultados en animales.
6.	Al-Soleiti, 2021	6.7 Cannabis-Induced Mania and Psychosis in Young Adult Males With Autism Spectrum Disorder: A Case Series and Literature Review. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.09.080	Resumen congreso
7.	Aly, 2021	Targeting the endocannabinoid system for management of HIV-associated neuropathic pain: A systematic review. https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2021.01.004	Ciencias básicas
8.	Areesantic hai, 2020	Current cannabis-related situation in the Asia-Pacific region. https://doi.org/10.1097/yc.0000000000000616	Informe regional situacional
9.	Arellano, 2020	PAM1 SYSTEMATIC REVIEW OF THE USE OF TETRAHYDROCANNABINOL AND CANNABIDIOL AS A MEDICINAL ALTERNATIVE IN MULTIPLE SCLEROSIS. https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.04.054	Resumen de congreso
10.	Asthana, 2021	A systematic review of the novel applications of cannabinoids in dementia care: food refusal and neuropsychiatric symptoms. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2021.01.052	Resumen de congreso.
11.	Avery, 2022	Efficacy of interventions to reduce long term opioid treatment for chronic non-cancer pain: systematic review and meta-analysis. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066375	No hay información específica en cannabis
12.	Bachari, 2020	Roles of Cannabinoids in Melanoma: Evidence from In Vivo Studies. https://doi.org/10.3390/ijms21176040	Investigación básica.



Nº	Autor y año	Título y doi.	Razón de exclusión
13.	Bahji, 2019	International Perspectives on the Implications of Cannabis Legalization: A Systematic Review & Thematic Analysis. https://doi.org/10.3390%2Fijerph16173095	Análisis de política
14.	Baía, 2022	The Effects of Cannabis Use during Pregnancy on Low Birth Weight and Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. https://doi.org/10.1055/a-1911-3326	Efecto de cannabis como sustancia de adicción
15.	Bakshi, 2019	Impact of recreational and medicinal marijuana on surgical patients: A review. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.10.053	Cannabis recreacional
16.	Barbeau-Grégoire, 2022	A 2022 Systematic Review and Meta-Analysis of Enriched Therapeutic Diets and Nutraceuticals in Canine and Feline Osteoarthritis. https://doi.org/10.3390/ijms231810384	No humanos
17.	Baumgartner, 2022	Dexmedetomidine in the treatment of toxicologic conditions: a systematic review and review of the toxicology investigators consortium database. https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2138761	La intervención es dexmedetomidina
18.	Bellocchio, 2021	Cannabinoids Drugs and Oral Health-From Recreational Side-Effects to Medicinal Purposes: A Systematic Review. https://doi.org/10.3390/ijms22158329	Incluyo uso recreacional de cannabis.
19.	Bhaskar, 2020	Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: Results of a modified delphi process. https://doi.org/10.1186/s42238-021-00073-1	Consenso Delphi
20.	Bhatti, 2022	P012: Systematic review of the impact of cannabinoids on neurobehavioural outcomes in preclinical models of traumatic and non-traumatic spinal cord injury. https://doi.org/10.1038/s41393-021-00680-y	Resumen de congreso.
21.	Bohn, 2021	Pharmacological and neurosurgical interventions for individuals with cerebral palsy and dystonia: a systematic review update and meta-analysis. https://doi.org/10.1111/dmcm.14874	No reporta información en cannabis porque no identificaron estudios
22.	Bonnet, 2018	[On the risk of dependence on gabapentinoids]. https://doi.org/10.1055/s-0043-122392	Evaluación de gabapentinoides
23.	Bonokwane, 2022	Antidepressant Effects of South African Plants: An Appraisal of Ethnobotanical Surveys, Ethnopharmacological and Phytochemical Studies. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.895286	No hay información clínica.
24.	Borgan, 2019	The effects of cannabinoid 1 receptor compounds on memory: a meta-analysis and systematic review across species. https://doi.org/10.1007/s00213-019-05283-3	Estudio de efecto fisiológico
25.	Boumparis, 2019	Short- and long-term effects of digital prevention and treatment interventions for cannabis use reduction: A systematic review and meta-analysis. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.03.016	Intervención es medios digitales



N°	Autor y año	Título y doi.	Razón de exclusión
26.	Boyd, 2019	Herbal medicinal products or preparations for neuropathic pain. https://doi.org/10.1002/14651858.cd010528.pub4	Información en nuez moscada y Hierba de San Juan
27.	Brabete, 2020	Sex- and Gender-Based Analysis in Cannabis Treatment Outcomes: A Systematic Review. https://doi.org/10.3390/ijerph17030872	Pacientes con dependencia a cannabis, pero las moléculas de experimentación fueron antidepressivos
28.	Breet, 2018	Substance use and suicidal ideation and behaviour in low- and middle-income countries: a systematic review. https://doi.org/10.1186/s12889-018-5425-6	No incluye información en usos médicos
29.	Brigo, 2021	Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. https://doi.org/10.1002/14651858.cd003277.pub4	No específico de cannabis
30.	Brown, 2020	Potential adverse drug events with tetrahydrocannabinol (THC) due to drug–drug interactions. https://doi.org/10.3390/jcm9040919	Análisis teórico de posible interacción
31.	Brown, 2021	Natural and Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Uses, Adverse Drug Events, and Drug Interactions. https://doi.org/10.1002/jcph.1871	Revisión narrativa y opinión.
32.	Calapai, 2020	Cannabinoids, blood–brain barrier, and brain disposition. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030265	Fisiología
33.	Campeny, 2020	The blind men and the elephant: Systematic review of systematic reviews of cannabis use related health harms. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.02.003	No es posible determinar cannabis medicinal
34.	Cardona, 2020	El cannabis en la enfermedad inflamatoria intestinal: un resumen narrativo. https://doi.org/10.22516/25007440.407	Resumen narrativo
35.	Celius, 2018	The influence of THC:CBD oromucosal spray on driving ability in patients with multiple sclerosis-related spasticity. https://doi.org/10.1002/brb3.962	Evaluación de efecto no medico
36.	Clarke, 2022	A Pilot Clinical and Pharmacokinetic Study of Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC)/Cannabidiol (CBD) Nanoparticle Oro-Buccal Spray in Patients with Advanced Cancer Experiencing Uncontrolled Pain. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270543	ECA
37.	Coles, 2021	Long-Acting Injectable Antipsychotic Treatment in Schizophrenia and Co-occurring Substance Use Disorders: A Systematic Review. https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.808002	Evalúa antipsicóticos
38.	Contreras, 2018	¿Constituyen los cannabinoides una alternativa terapéutica para insomnio? http://doi.org/10.5867/medwave.2018.01.7151	Resumen de evidencia
39.	Corsi, 2021	The Effects of Cannabis on Female Reproductive Health Across the Life Course. https://doi.org/10.1089/can.2020.0065	Evaluación a nivel ecológico.

N°	Autor y año	Título y doi.	Razón de exclusión
40.	Coupet Jr. 2022	United States Emergency Department Screening for Drug Use Among Assault-Injured Individuals: A Systematic Review. https://doi.org/10.5811/westjem.2022.5.55475	desenlace incorrecto
41.	Chazal, 2022	Effectiveness of brief interventions in primary care for cannabis users aged from 12 to 25 years old: a systematic review. https://doi.org/10.1093/fampra/cmab050	La intervención es intervención breve
42.	Chin, 2021	Treatment Guidelines for Rare, Early-Onset, Treatment-Resistant Epileptic Conditions: A Literature Review on Dravet Syndrome, Lennox-Gastaut Syndrome and CDKL5 Deficiency Disorder. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.734612	Umbrella de GPC en epilepsia catastrófica
43.	Daldegan-Bueno, 2022	Co-exposure of cannabinoids with amphetamines and biological, behavioural and health outcomes: a scoping review of animal and human studies. https://doi.org/10.1007/s00213-021-05960-2	Interacción con anfetaminas
44.	Dalton, 2021	Investigating interventions that lead to the highest treatment retention for emerging adults with substance use disorder: A systematic review. https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2021.107005	Evalúan técnicas para retención en programas de adicción, no incluye cannabis terapéutico
45.	Damisa, 2022	An Emerging Role of Cannabis as an Anti-Nociceptive Agent in the Treatment of Chronic Back Pain. https://doi.org/10.1093/bjs/znac269.450	Resumen de congreso.
46.	de Oliveira, 2020	Pharmacological treatment of central neuropathic pain: consensus of the Brazilian Academy of Neurology. https://doi.org/10.1590/0004-282X20200166	Consenso de expertos
47.	de Oliveira, 2020	Pharmacological treatment of central neuropathic pain: Consensus of the Brazilian Academy of Neurology	Duplicado
48.	Donnan, 2022	Characteristics that influence purchase choice for cannabis products: a systematic review. https://doi.org/10.1186/s42238-022-00117-0	Evalúa decisión del consumidor
49.	Dryburgh, 2018	Cannabis contaminants: sources, distribution, human toxicity and pharmacologic effects. https://doi.org/10.1111/bcp.13695	Contaminantes al cannabis.
50.	Eadie, 2021	Duration of Neurocognitive Impairment With Medical Cannabis Use: A Scoping Review. https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.638962	Objetivo evaluar variable fisiológica, no seguridad o efectividad.
51.	Eaton, 2022	Stimulant and non-stimulant drug therapy for people with attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy. https://doi-org.proxy1.lib.uwo.ca/10.1002/14651858.CD013136.pub2	No incluye cannabis o sus derivados.
52.	Ebrahimi, 2019	Plant-derived medicines for neuropathies: a comprehensive review of clinical evidence. https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0097	No reporta ECA o diseños causales.



N°	Autor y año	Título y doi.	Razón de exclusión
53.	El Abdellati, 2020	Antipsychotic Treatment Failure: A Systematic Review on Risk Factors and Interventions for Treatment Adherence in Psychosis. https://doi.org/10.3389/fnins.2020.531763	Trata sobre efectividad de antipsicóticos
54.	Elliot, 2018	Cannabis for pediatric epilepsy: Protocol for a living systematic review. https://doi.org/10.1186/s13643-018-0761-2	Protocolo de estudio
55.	Emery, 2021	Cannabinoids for pain management; a panacea or a plight? An overview of the current evidence as used for the forthcoming ANZCA Acute Pain Management: Scientific Evidence Book. <i>ANESTHESIA AND ANALGESIA</i> . Vol. 133. No. 3 S_ SUPPL.	Editorial
56.	Erku, 2021	Cost-Effectiveness of Medicinal Cannabis for Management of Refractory Symptoms Associated With Chronic Conditions: A Systematic Review of Economic Evaluations. https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.04.1276	Evaluación económica
57.	Fan, 2021	[Systematic evaluation and trail sequential analysis of efficacy and safety of Yangxue Qingnao Granules in treatment of essential hypertension and its accompanying symptoms]. https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20200712.501	No tiene información en cannabis
58.	Fiani, 2020	40.4 NONOPIOID TREATMENT APPROACHES FOR YOUTH WITH CHRONIC PAIN AND COMORBID MENTAL HEALTH DISORDERS. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.08.315	Resumen congreso
59.	Figueira Pereira, 2022	Implications of Cannabis and Cannabinoid Use in COVID-19: Scoping Review. https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-1374	Evalúan toxicidad de cannabis recreacional y su asociación con COVID
60.	Figueroa-Rivera, 2018	Cannabinoid hyperemesis syndrome: A paradoxical property of marijuana. https://doi.org/10.1155/2015/405238	Descripción de caso
61.	Fitzcharles, 2019	Cannabis-Based Medicines and Medical Cannabis in Rheumatic Diseases: A Treasure Chest or Pandora's box. https://doi.org/10.1007/s40674-019-00130-0	Revisión no sistemática
62.	French, 2022	Societal Costs and Outcomes of Medical and Recreational Marijuana Policies in the United States: A Systematic Review. https://doi.org/10.1177/107755872110673	Revisión de políticas.
63.	Fu, 2018	A mixed treatment comparison on efficacy and safety of treatments for spasticity caused by multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis	Molécula diferente a cannabis o sus derivados
64.	Gardiner, 2019	Health professional beliefs, knowledge, and concerns surrounding medicinal cannabis - A systematic review. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216556	Creencias y actitudes de formuladores

N°	Autor y año	Título y doi.	Razón de exclusión
65.	Gardner, 2019	Cannabis use disorder was predictable from extant preclinical data. In <i>AMERICAN JOURNAL ON ADDICTIONS</i> (Vol. 28, No. 3, pp. 197-198)	Tipo de reporte no incluido
66.	Gorziza, 2021	A systematic review of quantitative analysis of cannabinoids in oral fluid. https://doi.org/10.1111/1556-4029.14862	Medición de concentraciones en saliva
67.	Haddad, 2020	Nocturia and Nocturnal Polyuria in Neurological Patients: From Epidemiology to Treatment. A Systematic Review of the Literature. https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.02.007	No hay información de seguridad o efectividad del cannabis.
68.	Hammond, 2021	2.3 PSYCHOPHARMACOLOGICAL TREATMENT OF ADOLESCENTS WITH CANNABIS USE DISORDER. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.07.493	Resumen congreso
69.	Hanganu, 2022	Controversial Link between Cannabis and Anticancer Treatments-Where Are We and Where Are We Going? A Systematic Review of the Literature. https://doi.org/10.3390/cancers14164057	Estudios preclínicos, no permiten evaluar efectividad o seguridad
70.	Haspula, 2020	Cannabinoid Receptors: An Update on Cell Signaling, Pathophysiological Roles and Therapeutic Opportunities in Neurological, Cardiovascular, and Inflammatory Diseases. https://doi.org/10.3390/ijms21207693	Ciencias básicas
71.	Häuser, 2018	European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. https://doi.org/10.1002/ejp.1297	Consenso
72.	Hermush, 2022	Effects of rich cannabidiol oil on behavioral disturbances in patients with dementia: A placebo controlled randomized clinical trial. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.951889	Es un ECA sobre un tema para el cual hay RSL.
73.	Hindelang, 2022	Using the BMD Approach to Derive Acceptable Daily Intakes of Cannabidiol (CBD) and Tetrahydrocannabinol (THC) Relevant to Electronic Cigarette Liquids. https://doi.org/10.31083/j.fbl2708228	Es un estudio de farmacología
74.	Hindley, 2020	Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30074-2	Efectos agudos en voluntarios sanos
75.	Hoch, 2019	Correction to: How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review	Corrección.
76.	Hordowicz, 2021	Knowledge, attitudes, and prescribing patterns of cannabis and cannabinoid-containing medicines among European healthcare workers: a systematic literature review. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108652	Evalúa actitudes del personal de salud



N°	Autor y año	Título y doi.	Razón de exclusión
77.	Hryhorowicz, 2021	Endocannabinoid System as a Promising Therapeutic Target in Inflammatory Bowel Disease - A Systematic Review. doi: 10.3389/fimmu.2021.790803	Ciencia básica sin desenlaces clínicos.
78.	Huestis, 2019	Cannabidiol adverse effects and toxicity. https://doi.org/10.2174/1570159x17666190603171901	Revisión no sistemática
79.	Hugos, 2019	Cannabis use in people with MS and spasticity: A cross-sectional analysis. <i>MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL</i> . Vol. 25. No. 7	Estudio observacional - resumen
80.	Hugos, 2019	Cannabis use in people with multiple sclerosis and self-reported spasticity. https://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/P5.2-100.abstract	Resumen congreso
81.	Hunt, 2019	Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse	Duplicado
82.	Hunt, 2019	Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001088.pub4	Intervención psicología
83.	Jad, 2022	Adverse Effects of Cannabinoids and Tobacco Consumption on the Cardiovascular System: A Systematic Review. https://doi.org/10.7759/cureus.29208	Trata sobre los efectos negativos del uso recreacional de cannabis y tabaco.
84.	Jones, 2018	Efficacy of Ketamine in the Treatment of Substance Use Disorders: A Systematic Review. https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00277	Es sobre Ketamina.
85.	Jordan, 2022	Racial and ethnic differences in alcohol, cannabis, and illicit substance use treatment: a systematic review and narrative synthesis of studies done in the USA. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00160-2	Estudio en inequidades en el acceso a tratamiento
86.	Jorge, 2020	Conhecimento dos profissionais de enfermagem acerca de fitoterápicos a base de canabinoides: Uma revisão integrativa. https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1378923	Revisión integrativa no sistemática
87.	Jugl, 2021	A Mapping Literature Review of Medical Cannabis Clinical Outcomes and Quality of Evidence in Approved Conditions in the USA from 2016 to 2019. https://doi.org/10.1159/000515069	Mapea los desenlaces que se han usado en investigación de Cannabis, no los resultados de la misma.
88.	Kansagara, 2019	Provider knowledge, attitudes, and practice regarding cannabis: Results from a national veterans health administration survey. https://doi.org/10.1093/pm/pnz322	Estudio observacional de creencias



N°	Autor y año	Título y doi.	Razón de exclusión
89.	Kayser, 2019	The Endocannabinoid System: A New Treatment Target for Obsessive Compulsive Disorder? https://doi.org/10.1089/can.2018.0049	Artículo de opinión.
90.	Khattar, 2018	Emergency Department Treatment of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Review. https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000000655	Es sobre el manejo de la hiperémesis por cannabinoides
91.	Kitchen 2022	Status and Impacts of Recreational and Medicinal Cannabis Policies in Africa: A Systematic Review and Thematic Analysis of Published and "Gray" Literature. https://doi.org/10.1089/can.2021.0110	Cannabis recreacional
92.	Kondo, 2019	VA Evidence-based Synthesis Program Reports. Pharmacotherapy for the Treatment of Cannabis Use Disorder: A Systematic Review. https://www.hsrd.research.va.gov/publications/esp/pharmacotherapy-cud.cfm	Es sobre el trastorno por uso de cannabis, no incluye intervención con cannabis
93.	Kondo, 2020	Pharmacotherapy for the Treatment of Cannabis Use Disorder: A Systematic Review. doi:10.7326/M19-1105	Se incluyó usuarios "pesados" de cannabis pero sin dx clínico necesariamente
94.	Kruger, 2020	A content analysis of internet information sources on medical cannabis. https://doi.org/10.1186/s42238-020-00041-1	No Revisión sistemática, es un análisis de contenidos.
95.	Kuret, 2021	A Systematic Review of Therapeutic Approaches Used in Experimental Models of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. https://doi.org/10.3390/biomedicines9080865	Revisión de estudios preclínicos
96.	Lachance, 2022	A Systematic Review and Narrative Synthesis of the Evolution of Adolescent and Young Adult Cannabis Consumption Before and After Legalization. https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2021.11.034	Recuento del uso de cannabis y su relación con legalización.
97.	Lake, 2020	The relationship between cannabis use and patient outcomes in medication-based treatment of opioid use disorder: A systematic review. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101939	Las moléculas evaluadas fueron opioides. Cannabis autor reporte como covariable
98.	Lal, 2021	[Cannabis use among patients with inflammatory bowel disease]. https://doi.org/10.1097/meg.0b013e328349bb4c	Serie de casos

N°	Autor y año	Título y doi.	Razón de exclusión
99.	Lane-Harris, 2022	Cannabinoids for the treatment of dementia: summary of a Cochrane review. https://doi.org/10.1016/j.explore.2022.06.008	Resumen de evidencia
100.	Lee, 2019	Systematic review of outcome domains and measures used in psychosocial and pharmacological treatment trials for cannabis use disorder. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.10.020	Revisión sistemática de los desenlaces que se han usado en investigación de trastorno por uso de cannabis
101.	Letzkus, 2021	A Systematic Review of Assessments and Interventions for Chronic Pain in Young Children With or at High Risk for Cerebral Palsy. https://doi.org/10.1177/0883073821996916	Autores refieren que 0 estudios cumplen sus objetivos de ECA
102.	Lichenstein, 2022	Systematic review of structural and functional neuroimaging studies of cannabis use in adolescence and emerging adulthood: evidence from 90 studies and 9441 participants. https://doi.org/10.1038/s41386-021-01226-9	Desenlace no es clínico, es imágenes
103.	Lima, 2021	Cannabis and Inflammatory Mediators. https://doi.org/10.1159/000508840	Ciencia básica y fisiología
104.	Linley, 2022	Comparative effectiveness of fenfluramine vs cannabidiol for the treatment of seizures in Dravet syndrome (DS): A network meta-analysis (NMA). https://doi.org/10.1101/2022.07.01.22277155	Preprint, no ha sido revisado por pares
105.	Liu, 2018	Gaps in predicting clinical doses for cannabinoids therapy: Overview of issues for pharmacokinetics and pharmacodynamics modelling. https://doi.org/10.1111/bcp.13635	Farmacocinética y dinámica
106.	Lombardo, 2020	The urothelium, the urinary microbioma and men LUTS: a systematic review. https://doi.org/10.23736/s0393-2249.20.03762-5	No información en cannabis
107.	Lopera, 2022	Clinical Relevance of Drug Interactions with Cannabis: A Systematic Review. https://doi.org/10.3390/jcm11051154	Interacciones farmacológicas
108.	MacArthur, 2018	Individual-, family-, and school-level interventions targeting multiple risk behaviours in young people. https://doi.org/10.1002/14651858.cd009927.pub2	Intervenciones psicosociales
109.	Mack, 2019	Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Pediatric Luminal Crohn's Disease. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.022	Consenso
110.	Mack, 2019	Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Pediatric Luminal Crohn's Disease	Duplicado
111.	Mahdi, 2021	The neuroprotective properties, functions, and roles of cannabis sativa in selected diseases related to the nervous system. https://doi.org/10.2174/1871524921666210127110028	Modelos experimentales



N°	Autor y año	Título y doi.	Razón de exclusión
			in vivo y preclínicos.
112.	Makary, 2018	Patient Counseling Guidelines for the Use of Cannabis for the Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea/Vomiting and Chronic Pain. https://doi.org/10.1080/15360288.2019.1598531	Consenso
113.	Masroor, 2021	Unraveling the Association Between Schizophrenia and Substance Use Disorder-Predictors, Mechanisms and Treatment Modifications: A Systematic Review. DOI: 10.7759/cureus.16722	Es sobre el uso de sustancias y el desarrollo de esquizofrenia.
114.	McBain, 2021	Treatment options for progression or recurrence of glioblastoma: a network meta-analysis. https://doi.org/10.1002/14651858.CD013579.pub2	No evaluó cannabis en la red. Se evaluaron quimioterapias
115.	McBrien, 2019	Cannabis use during methadone maintenance treatment for opioid use disorder: a systematic review and meta-analysis	RSL de estudios observacionales no causales
116.	McConachie, 2020	Efficacy of capsaicin for the treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome: A systematic review. https://doi.org/10.1177/1060028019852601	Intervención capsaicina.
117.	McConachie, 2020	Efficacy of Capsaicin for the Treatment of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Systematic Review	Duplicado
118.	Meehan-Atrash, 2019	Cannabis Inhalation and Voice Disorders: A Systematic Review. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.1986	Ciencias básicas únicamente.
119.	Melchior, 2019	Does liberalisation of cannabis policy influence levels of use in adolescents and young adults? A systematic review and meta-analysis. http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025880	Evalúa políticas públicas
120.	Mendonça Lima, 2022	Use of cannabis in the treatment of animals: a systematic review of randomized clinical trials. https://doi.org/10.1017/S1466252321000189	No humanos
121.	Mesa, 2021	Therapeutic Prospects of Cannabinoids in the Immunomodulation of Prevalent Autoimmune Diseases. https://doi.org/10.1089/can.2020.0183	Ciencia básica
122.	Millar, 2019	A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. https://doi.org/10.1111/bcp.14038	El objetivo fue evaluar farmacocinética
123.	Miller, 2020	Health policy of marijuana. doi:10.4172/2155-6105.1000S11-018	No tiene información clínica
124.	Mohiuddin, 2020	Adherence to Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Guidelines for Reporting Safety Outcomes in Trials of Medical Cannabis and Cannabis-based Medicines for Chronic	El desenlace es la adherencia a el reporte de



N°	Autor y año	Título y doi.	Razón de exclusión
		Noncancer Pain: A Systematic Review. doi: 10.1097/AJP.0000000000000807	CONSORT y no clínico
125.	Mohseni, 2022	Common bile duct stones management: A network meta-analysis. https://doi.org/10.1097/ta.00000000000003755	No hay información en cannabis.
126.	Mücke, 2022	Cannabis-Based Medicines and Medical Cannabis for Chronic Neuropathic Pain	Duplicado
127.	Murray, 2020	PSY28 The Effect of Medicinal Cannabis on Quality of Life in the Management of NON-Cancer Chronic PAIN: A Systematic Review. https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.2036	Resumen de congreso
128.	Nandiwada, 2018	Persistent abdominal pain and vomiting in an ERA of legalized marijuana. JOURNAL OF GENERAL INTERNAL MEDICINE. Vol. 33. 233	Reporte de caso
129.	Natarajan, 2021	A DRUG ADDICT'S KRYPTONITE. https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.650	Es sobre Kratom
130.	Navarrete, 2021	Role of Cannabidiol in the Therapeutic Intervention for Substance Use Disorders. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.626010	Resumen narrativo
131.	Ng, 2022	What are the experiences of patients using cannabis for pain? A systematic review of qualitative studies. https://doi.org/10.1016/j.eujim.2021.102098	NO info en desenlaces clínicos
132.	Nielsen, 2019	Cannabinoids for the treatment of spasticity. https://doi.org/10.1111/dmnc.14165	Revisión narrativa
133.	Nielsen, 2019	Pharmacotherapies for cannabis dependence. https://doi.org/10.1002/14651858.cd008940.pub3	Trata de cannabis recreativo
134.	Niemela, 2021	Contribution of Fatty Acid Amide Hydrolase to Alcohol Use Disorder: A Systematic Review. https://doi.org/10.1089/can.2020.0158	Información de ciencias básicas
135.	Nourredine, 2021	Use of Topiramate in the Spectrum of Addictive and Eating Disorders: A Systematic Review Comparing Treatment Schemes, Efficacy, and Safety Features. https://doi.org/10.1007/s40263-020-00780-y	Intervención es topiramato
136.	Ojo, 2018	The Effects of Substance Abuse on Blood Glucose Parameters in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. https://doi.org/10.3390/ijerph15122691	Sustancias de abuso como factor de riesgo para niveles de glicemia
137.	Oldfield, 2021	A systematic review of the label accuracy of cannabinoid-based products in regulated markets: is what's on the label what's in the product? https://doi.org/10.1177/1039856220965334	Es sobre el etiquetado
138.	Olmos, 2018	The efficacy of computerized interventions to reduce cannabis use: A systematic review and meta-analysis. https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.11.045	Intervenciones computarizadas en uso de cannabis



N°	Autor y año	Título y doi.	Razón de exclusión
139.	Ooi, 2018	N-Acetylcysteine for the Treatment of Psychiatric Disorders: A Review of Current Evidence. https://doi.org/10.1155/2018/2469486	La intervención es n acetil cisteína
140.	Orrego-González, 2020	Cannabinoid Effects on Experimental Colorectal Cancer Models Reduce Aberrant Crypt Foci (ACF) and Tumor Volume: A Systematic Review. https://doi.org/10.1155%2F2020%2F2371527	Ciencias básicas
141.	Panday, 2022	Clinician responses to cannabis use during pregnancy and lactation: a systematic review and integrative mixed-methods research synthesis. https://doi.org/10.1093/fampra/cmab146	Evalúa actitudes, percepciones y creencias
142.	Pandey, 2020	Endocannabinoid system in irritable bowel syndrome and cannabis as a therapy. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102242	Revisión narrativa
143.	Pangal, 2021	Complementary and Alternative Medicine for the Treatment of Gliomas: Scoping Review of Clinical Studies, Patient Outcomes, and Toxicity Profiles. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.04.096	No es una revisión sistemática
144.	Papazisis, 2018	Prevalence of Cannabis Use Among Medical Students: A Systematic Review and Meta-analysis. https://doi.org/10.1177/1178221818805977	Evalúa consumo en estudiantes de medicina.
145.	Pasha, 2021	Cardiovascular Effects of Medical Marijuana: A Systematic Review. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.09.015	Series de casos.
146.	Passavanti, 2019	Clinical applications of palmitoylethanolamide in pain management: Protocol for a scoping review 11 Medical and Health Sciences 1115 Pharmacology and Pharmaceutical Sciences. https://doi.org/10.1186/s13643-018-0934-z	Protocolo de estudio
147.	Patel, 2020	Marijuana use and acute myocardial infarction: A systematic review of published cases in the literature. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.08.003	Cannabis recreativo como factor de riesgo
148.	Paul, 2021	PIH19 Dosing and Safety of Medical Cannabis in Children: Preliminary Findings from a Living Systematic Review. https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.04.537	Resumen de congreso
149.	Paulus, 2022	Cannabidiol in the context of substance use disorder treatment: A systematic review. https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2022.107360	No medicinal
150.	Pawliuk, 2021	Efficacy and safety of paediatric medicinal cannabis use: A scoping review. https://doi.org/10.1093/pch/pxaa031	Revisión de alcance.
151.	Payne, 2019	Cannabis and Male Fertility: A Systematic Review. https://doi.org/10.1097/ju.0000000000000248	Cannabis recreativo como factor de riesgo
152.	Peña, 2018	¿Tienen algún rol los cannabinoides en el control del glaucoma? http://doi.org/10.5867/medwave.2018.01.7144	Es un resumen de evidencia.
153.	Pereira-Lima, 2019	Association Between Physician Depressive Symptoms and Medical Errors: A Systematic Review and Meta-analysis. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16097	Error médico por depresión.



N°	Autor y año	Título y doi.	Razón de exclusión
154.	Pergjika, 2019	KIDS AND CANNABINOIDS: WHAT IS THE EVIDENCE? https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.07.480	Resumen de congreso
155.	Perry, 2019	Interventions for drug-using offenders with co-occurring mental health problems. https://doi.org/10.1002/14651858.cd010901.pub3	No es sobre cannabis medicinal, sobre criminalidad
156.	Pezaro, 2020	A systematic integrative review of the literature on midwives and student midwives engaged in problematic substance use. https://doi.org/10.1016/j.midw.2020.102785	Riesgo de adicción en parteras
157.	Piccioni, 2020	Risk Management in First Aid for Acute Drug Intoxication. Risk Management in First Aid for Acute Drug Intoxication. https://doi.org/10.3390/ijerph17218021	Incluye manejo agudo de intoxicaciones
158.	Pourmand, 2021	Topical capsaicin for the treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome, a systematic review and meta-analysis. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.01.004	Intervención capsaicina
159.	Poyatos, 2020	Oral Administration of Cannabis and Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) Preparations: A Systematic Review	Revisión de biodisponibilidad
160.	Pringsheim, 2019	Comprehensive systematic review summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000007467	Consenso
161.	Quintas, 2019	Should we legalize marijuana? Ten years of learning from JWH-018 first seizure. https://doi.org/10.1080/2F07853890.2018.1562142	Opinión
162.	Rajanaahally, 2019	The relationship between cannabis and male infertility, sexual health, and neoplasm: a systematic review. https://doi.org/10.1111/andr.12585	Evalúa cannabis recreativo como factor de riesgo
163.	Razban, 2022	Cannabinoid hyperemesis syndrome and cannabis withdrawal syndrome: a review of the management of cannabis-related syndrome in the emergency department. https://doi.org/10.1186/s12245-022-00446-0	Evalúa estrategias para manejo de efecto adverso del cannabis
164.	Reed, 2018	Occupational respiratory hazards in the emerging medicinal cannabis industry in Australia. http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2018-ICOHabstracts.1248	Salud ocupacional. Resumen de congreso
165.	Rehman, 2019	Management of post-traumatic stress disorder: A protocol for a multiple treatment comparison meta-analysis of randomized controlled trials. https://doi.org/10.1097/md.00000000000017064	Protocolo de estudio
166.	Reid, 2019	Antipsychotic treatment failure in patients with psychosis and comorbid cannabis use: A systematic review. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112523	Cannabis como factor de riesgo en psicosis
167.	Rice, 2018	Cannabinoids for Treatment of MS Symptoms: State of the Evidence. https://doi.org/10.1007/s11910-018-0859-x	Revisión no sistemática

N°	Autor y año	Título y doi.	Razón de exclusión
168.	Richards, 2019	Cannabis use and acute coronary syndrome. https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1601735	Cannabis recreacional como factor de riesgo
169.	Richards, 2020	The association of cannabis use and cardiac dysrhythmias: a systematic review. https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1743847	Cannabis recreativo como factor de riesgo
170.	Risso, 2022	El cannabis medicinal no inhalado podría producir un alivio pequeño del dolor con efectos adversos transitorios en pacientes con dolor crónico. https://doi.org/10.51987/evidencia.v25i2.7011	Comentario en otro artículo.
171.	Rizzo, 2020	Targeting Cannabinoid Receptor 2 on Peripheral Leukocytes to Attenuate Inflammatory Mechanisms Implicated in HIV-Associated Neurocognitive Disorder. https://doi.org/10.1007/s11481-020-09918-7	Investigación básica.
172.	Rodríguez, 2018	Cannabinoides para el tratamiento del trastorno por abuso de cannabis. http://doi.org/10.5867/medwave.2018.06.7286	Resumen de evidencia.
173.	Rodríguez, 2020	[Cardiovascular safety of the recreational use of cannabis associated to sildenafil: Systematic review]. https://doi.org/10.1016/j.androl.2018.12.003	Cannabis recreacional
174.	Rodríguez-Venegas, 2020	Current status of Cannabis sativa; therapeutic benefits and adverse reactions. https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=103497	Es una revisión de tema con apoyo en búsquedas de literatura, pero no una RSL.
175.	Rønne, 2021	Physicians' experiences, attitudes, and beliefs towards medical cannabis: a systematic literature review. https://doi.org/10.1186/s12875-021-01559-w	Evalúa actitudes de formuladores
176.	Rosewall, 2020	Cannabis and Radiation Therapy: A Scoping Review of Human Clinical Trials	No es una RSL
177.	Sabioni, 2019	Psychosocial and pharmacological interventions for the treatment of cannabis use disorder. https://doi.org/10.12688%2Ff1000research.11191.1	Intervenciones psicológicas
178.	Sahu, 2022	A systematic review and meta-analysis of substance use among medical students in India. DOI: 10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_672_21	Es sobre abuso de sustancias
179.	Sanger, 2020	Treatment Outcomes in Patients With Opioid Use Disorder Who Were First Introduced to Opioids by Prescription: A Systematic Review and Meta-Analysis. https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00812	Adicción a opioides
180.	Sarzi-Puttini, 2019	Cannabinoids in the treatment of rheumatic diseases: Pros and cons. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102409	Revisión narrativa

N°	Autor y año	Título y doi.	Razón de exclusión
181.	Scopetti, 2022	Cannabinoids and brain damage: A systematic review on a frequently overlooked issue. https://doi.org/10.2174/1389201023666220614145535	Efecto fisiológico, sobre todo de cannabis recreativo
182.	Scott, 2019	A Systematic Review of the Neurocognitive Effects of Cannabis Use in Older Adults. https://doi.org/10.1007/s40429-019-00285-9	No evalúa condiciones médicas independientes
183.	Scuteri, 2022	Is there a rational basis for cannabinoids research and development in ocular pain therapy? A systematic review of preclinical evidence. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112505	Preclínico
184.	Schäfer, 2021	[Cannabis and cannabinoids for the treatment of acute and chronic pain] https://doi.org/10.1007/s00101-021-00994-9	Revisión narrativa
185.	Scheim, 2020	Impact evaluations of drug decriminalisation and legal regulation on drug use, health and social harms: a systematic review. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035148	Aspecto social del cannabis
186.	Segawa, 2019	Virtual Reality (VR) in Assessment and Treatment of Addictive Disorders: A Systematic Review. https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01409	La intervención es VR.
187.	Senderovich, 2022	A Systematic Review on Cannabis Hyperemesis Syndrome and Its Management Options. https://doi.org/10.1159/000520417	RS de antieméticos en sd de hiperémesis por cannabis
188.	Senderovich, 2022	CANNABIS HYPEREMESIS SYNDROME AND ITS MANAGEMENT OPTIONS.	Resumen de congreso
189.	Sharapova, 2018	Effects of prenatal marijuana exposure on neuropsychological outcomes in children aged 1-11 years: A systematic review. https://doi.org/10.1111/ppe.12505	Efecto de cannabis como sustancia de adicción
190.	Sharma, 2019	P.744 Is N-acetylcysteine a promising pharmacological treatment for cannabis and cocaine cessation?. https://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2022.107283	Resumen de congreso.
191.	Sharma, 2022	N-acetyl cysteine in the treatment of cannabis use disorder: A systematic review of clinical trials. https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2022.107283	La intervención es n acetil cisteína
192.	Sharpe, 2020	Cannabis, a cause for anxiety? A critical appraisal of the anxiogenic and anxiolytic properties. https://doi.org/10.1186/s12967-020-02518-2	Modelos animales y preclínicos.
193.	Sheriff, 2020	The potential role of cannabinoids in dermatology. https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1675854	Revisión no sistemática

N°	Autor y año	Título y doi.	Razón de exclusión
194.	Siefried, 2020	Pharmacological Treatment of Methamphetamine/Amphetamine Dependence: A Systematic Review. https://doi.org/10.1007/s40263-020-00711-x	No identificaron estudios de cannabis
195.	Sims, 2018	The effect of cannabis exposure on pubertal outcomes: a systematic review. https://doi.org/10.2147/ahmt.s175864	Efecto del cannabis en variable fisiológica.
196.	Sood, 2020	Our understanding of the cannabis curriculum: a systematic review of literature regarding cannabis education in medical and residency programs. <i>AMERICAN JOURNAL ON ADDICTIONS</i> . Vol. 29. No. 3	Educación medica
197.	Sorkhou 202,1	The Behavioral Sequelae of Cannabis Use in Healthy People: A Systematic Review. https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.630247	Riesgos del uso de cannabis en voluntarios sanos
198.	Srinivasan, 2021	The Effect of Marijuana on the Incidence and Evolution of Male Infertility: A Systematic Review. https://doi.org/10.7759/cureus.20119	Variable fisiológica.
199.	Sunil, 2022	Therapeutic Effects of Medicinal Cannabinoids on the Gastrointestinal System in Pediatric Patients: A Systematic Review. https://doi.org/10.1089/can.2022.0192	Resumen de congreso, sin texto completo.
200.	Tanner, 2021	Assessments and Interventions for Sleep Disorders in Infants With or at High Risk for Cerebral Palsy: A Systematic Review. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.015	No es especifica de cannabis
201.	Tanner, 2021	Assessments and Interventions for Spasticity in Infants With or at High Risk for Cerebral Palsy: A Systematic Review	Duplicado
202.	Tanner-Smith, 2022	Effects of brief substance use interventions delivered in general medical settings: a systematic review and meta-analysis. https://doi.org/10.1111/add.15674	La intervención es intervención breve
203.	Taylor, 2022	Review of Calcipotriene and Betamethasone Dipropionate Cream in the Treatment of Psoriasis. https://doi.org/10.1177/10600280221105508	No hay información en cannabis
204.	Temmingh, 2018	Risperidone versus other antipsychotics for people with severe mental illness and co-occurring substance misuse. https://doi.org/10.1002%2F14651858.CD011057.pub2	Intervención antipsicóticos
205.	Tomson, 2022	Breastfeeding while on treatment with antiseizure medications: a systematic review from the ILAE Women Task Force. https://doi.org/10.1684/epd.2022.1492	No se identificó información en cannabis
206.	Treves, 2021	Systematic review and meta-analysis: Efficacy and safety of medical cannabis in children	Duplicado
207.	Urbi, 2018	Effects of cannabinoid in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) or motor neurone disease (MND): A preclinical systematic review and metaanalysis. https://doi.org/10.1111/jnc.14639	Estudios preclínicos



N°	Autor y año	Título y doi.	Razón de exclusión
208.	Urquhart, 2019	Cannabinoids in the treatment of behavioural symptoms of autism: A rapid review to guide practice. https://doi.org/10.1017/cjn.2019.178	Resumen de congreso
209.	Van den Berg, 2020	Cannabis-based medicinal products in arthritis, a painful conundrum. https://journal.nzma.org.nz/journal-articles/cannabis-based-medicinal-products-in-arthritis-a-painful-conundrum	No fue posible recuperar texto completo
210.	van Ginneken, 2021	Primary-level worker interventions for the care of people living with mental disorders and distress in low- and middle-income countries. https://doi.org/10.1002/14651858.cd009149.pub3	Intervenciones ambientales sin cannabis.
211.	Ventriglio, 2021	New Pharmacological Targets for the Treatment of Schizophrenia: A Literature Review. http://dx.doi.org/10.2174/1568026621666210701103147	Investigación básica
212.	Verbraeken, 2018	Persistent catatonia following epileptic seizures: a case report and systematic literature search. https://doi.org/10.1186%2Fs12888-018-1935-0	Reporte de caso
213.	Verma, 2021	Cannabis, a Miracle Drug with Polyvalent Therapeutic Utility: Preclinical and Clinical-Based Evidence. https://doi.org/10.1159/000515042	Opinión.
214.	Vicknasingam, 2018	Decriminalization of drug use. https://doi.org/10.1097/yc0.0000000000000429	Discusión de prohibición
215.	Wadsworth, 2022	Prevalence and use of cannabis products and routes of administration among youth and young adults in Canada and the United States: A systematic review. https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2022.107258	Evalúa los productos de cannabis recreativo
216.	Wakefield, 2022	Content Analysis of the Corporate Social Responsibility Practices of 9 Major Cannabis Companies in Canada and the US. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.28088	No Revisión sistemática es un análisis de contenidos
217.	Watanabe, 2021	A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cardiovascular toxicity of medical cannabinoids. https://doi.org/10.1016/j.japh.2021.03.013	No fue posible recuperarlo
218.	Weisman, 2021	A systematic review of medical students' and professionals' attitudes and knowledge regarding medical cannabis. https://doi.org/10.1186/s42238-021-00100-1	Es un estudio de preferencias y actitudes de los formuladores
219.	Wen, 2021	Effects of natural extracts in the treatment of oral ulcers: A systematic review of evidence from experimental studies in animals. https://doi.org/10.4317/jced.58567	Evidencia en animales
220.	Wennberg, 2021	Non-medical cannabis use among Indigenous Canadians: A systematic review of prevalence and associated factors. https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2020.103081	Es sobre el abuso de cannabis en nativos.
221.	Wieghorst, 2022	The effect of medical cannabis on cognitive functions: a systematic review. https://doi.org/10.1186/s13643-022-02073-5	Variable fisiológica.

N°	Autor y año	Título y doi.	Razón de exclusión
222.	Wilens, 2019	46.2 MEDICAL MARIJUANA IN KIDS: EVIDENCE SUFFICIENT FOR LEGALIZATION?. Doi : 10.1016/j.jaac.2019.07.907	Resumen congreso
223.	Wilson, 2022	Causal effects of cannabis legalization on parents, parenting, and children: A systematic review. https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2022.106956	Uso de cannabis recreativo
224.	Windle, 2022	The Impact of Cannabis Decriminalization and Legalization on Road Safety Outcomes: A Systematic Review. https://doi.org/10.1016/j.amepre.2022.07.012	Evalúa un desenlace social a nivel ecológico como es accidentalidad
225.	Zakri, 2020	TETRAHYDROCANNABINOL VAPING-ASSOCIATED PULMONARY EOSINOPHILIA: ACUTE EOSINOPHILIC PNEUMONIA? https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.1016	Sesión en congreso.
226.	Zeyl, 2020	What do you know about Mary Jane? A systematic review of the current data on the THC:CBD ratio	Duplicado
227.	Zeyl, 2020	What Do You Know About Maryjane? A Systematic Review of the Current Data on the THC:CBD Ratio. https://doi.org/10.1080/10826084.2020.1731547	Análisis de productos
228.	Zhou, 2020	Cannabinoids for the Treatment of Epilepsy: a Review. https://doi.org/10.33590/emj/21-000951	Revisión no sistemática
229.	Zimmermann, 2020	Modifiable risk and protective factors for anxiety disorders among adults: A systematic review. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112705	Es sobre factores protectores en ansiedad
230.	Каралилов а, 2020	Do cannabinoids have a role in the treatment of rheumatic and autoimmune diseases?. https://doi.org/10.35465/28.3.2020.pp84-96	Revisión no sistemática
231.	2018	Association Between Cannabis Use and Psychotic Disorders	Artículo no identificable
232.	2018	COSA's 45th Annual Scientific Meeting, Mesothelioma and Gastro-Intestinal Cancers: Technology and Genomics. https://doi.org/10.1111/ajco.13088	Resúmenes de congresos
233.	2018	Medical and surgical therapies for the treatment of gastrointestinal dystonia in children with severe neurodisability-A systematic review.	No se logra identificar articulo completo
234.	2019	Abstracts from the 1st Joint Congress of the INS European Chapters. Neuromodulation: Technology to Improve Patients' Lives. https://doi.org/10.1111/ner.12911	No información en cannabis
235.	2019	Cannabidiol is bad for you!	No se logró identificar el articulo
236.	2019	Marijuana-is it medicine?	No se logra identificar



N°	Autor y año	Título y doi.	Razón de exclusión
			artículo completo
237.	2019	Marijuana's effect on the adolescent	No se logra identificar artículo completo
238.	2019	A novel delivery mechanism for cannabinoids in pain management	No se pudo identificar texto completo.
239.	2019	Pharmacological treatment of cannabis use disorder and schizophrenia spectrum disorders dually diagnosed patients - Current state of research	No se logra identificar el primario
240.	2019	Safety and effectiveness of cannabinoids for the treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review	Duplicado
241.	2019	The systematic review on cannabinoids as a treatment of Parkinson's disease	No es posible identificar el artículo
242.	2020	Marijuana-is it a medicine?	Duplicado
243.	2020	Medicinal cannabis: Challenges of an alternative pharmacotherapeutic	No se logra identificar el artículo completo.
244.	2022	Pharmacovigilance Challenges in Cannabis Medicinal Products- A Narrative Review	No se logra identificar el texto completo
245.	2022	Trends in cannabis use	No es posible identificar el reporte primario

Fuente: Elaboración propia



10.6 Anexo 6. Síntesis de RSL incluidas.

Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
1. Rosager et al_2020 (45)	Anorexia nerviosa	THC y Dronabinol comparados frente a placebo	2 Ensayos clínicos con asignación aleatoria (ECA) publicados entre 1983 y 2015	(1) cambio de peso: los dos ECA revelaron resultados contradictorios: uno encontró un aumento de peso y el otro ningún cambio de peso; (2) Otras medidas: hubo efectos estadísticamente significativos registrados en ambos estudios, descritos en tres publicaciones diferentes, y estos incluyeron mayor somatización, mayor sensibilidad interpersonal, mayor alteración del sueño, mayor presión arterial sistólica, menor presión arterial diastólica, mayor intensidad de la actividad física (AF), aumento de la intensidad de la AF en pacientes hospitalizados, aumento de la duración de la AF de moderada a intensa, aumento de la duración de la AF de moderada a intensa en pacientes ambulatorios, aumento del gasto energético y disminución del 18 % del cortisol libre urinario (UFC), pero sin efecto en leptina, IGF-I, IGFBP-3.	Hay pocos estudios y el nivel de evidencia es bajo. El único estudio adecuadamente diseñado, de bajo sesgo y de alto poder estadístico encontró un efecto de aumento de peso del dronabinol en AN, mientras que el otro, usando Δ^9 -THC en una dosis alta, no encontró ningún efecto y donde la dosis puede haber contrarrestado los efectos de aumento de peso debido a eventos adversos. Se justifica más investigación sobre los cannabinoides en la anorexia nerviosa, especialmente sus efectos sobre la psicopatología.



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
2. Razmovski-Naumovski et al_2022 (46)	Síntomas relacionados con el apetito en pacientes con cáncer	Dronabinol, nabilona y extracto de cannabis (Extracto de cannabis cosechado a la vez en Suiza y procesado en un fluido que contiene CE (2,5 mg THC y 1 mg CBD) o sin especificar) comparados frente a placebo y dronabinol comparado frente a acetato de megestrol.	5 ECA publicados entre 2002 y 2018	<p>Apetito: El apetito fue una medida de resultado primaria en tres estudios. Utilizando una puntuación de evaluación visual (VAS), las proporciones de pacientes en cada grupo en un estudio que informaron un aumento en el apetito (mejor valor quincenal sobre el valor inicial) se informaron de diversas formas para toda la muestra y como intención de tratar (ITT) en el Resumen/Resultados del artículo como 73%/75% (extracto de cannabis), 58%/60% (THC) y 69%/72% (placebo) de los pacientes; en los resultados, $p = 0,068$ para esta comparación, y el ITT tampoco fue significativo. Ninguno de los brazos fue significativamente diferente al placebo. En la semana 2, todos los grupos de tratamiento mostraron una mejora del 5 % utilizando el módulo Anorexia-Cachexia European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Para la semana 6, hubo una mejora del 5 % en el grupo de placebo, estado estacionario con THC y un empeoramiento del 2,5 % con el extracto de cannabis.</p> <p>En otro estudio en el que se usó nabilona, se registró una autopercepción de pérdida de apetito 1,5 veces mejor por parte del paciente mediante una EAV en la evaluación de 4 semanas en comparación con el placebo, pero no alcanzó significación estadística. Sin embargo, hubo una mejora en la EVA del</p>	<p>La evidencia de ECA de que el cannabis medicinal aumenta el apetito en personas con cáncer es limitada. Las medidas, los resultados y las intervenciones fueron variables y las toxicidades no se evaluaron exhaustivamente. La investigación futura debe considerar cuidadosamente los mecanismos biológicos para guiar una selección más matizada de puntos finales e intervenciones, incluidos el producto, la dosis y la administración.</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>apetito dentro del grupo de nabilona ($p = 0,006$).</p> <p>Tres estudios utilizaron la medida validada de Evaluación funcional de la terapia de anorexia/caquexia (FAACT), con una escala de 12 ítems que evalúa los síntomas de la anorexia/caquexia. Estos estudios no mostraron una mejora significativa en el apetito por el cannabinoide ($p = 0,7$ para dronabinol; $p = 0,929$ para nabilona; $p = 0,3$ para el grupo de combinación y $p = 0,003$ para dronabinol a favor de megestrol).</p> <p>Otro estudio de nabilona no mostró mejoría en el apetito usando un cuestionario independiente ($p = 0.3295$).</p> <p>Dentro del grupo de dronabinol, un estudio mostró una mejora del apetito ($p = 0.05$). El resultado secundario de apetito antes de las comidas también mejoró en el grupo de dronabinol versus placebo ($p = 0.05$). Hubo un aumento en el apetito con acetato de megestrol (75 %) en comparación con dronabinol (49 %) en un estudio ($p = 0.0001$) utilizando el cuestionario del North Central Cancer Treatment Group (NCCTG). El tratamiento combinado (acetato de megestrol y dronabinol) no produjo diferencias significativas en el apetito o el peso en comparación con el acetato de megestrol solo.</p> <p>Percepción quimiosensorial: solo un estudio evaluó la percepción quimiosensorial como un resultado primario mediante una encuesta de gusto y olfato y mostró puntuaciones</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>mejoradas ($p = 0,026$) y percepción mejorada ($p = 0,018$) para el grupo de dronabinol en comparación con el placebo. Los datos cualitativos también confirmaron que ciertos alimentos salados "saben mejor" y son "más atractivos". La percepción del sabor informada (evaluada mediante una única pregunta "¿Los medicamentos del estudio mejoran la prueba de los alimentos?") en otro estudio (que favorece al acetato de megestrol, $p = 0,0003$) no se exploró más a fondo.</p> <p>Ingesta de alimentos: un estudio encontró que la proporción de calorías consumidas como proteínas aumentó ($p = 0,008$) para el grupo de dronabinol en relación con el placebo, y aumentó la preferencia por las proteínas antes de las comidas ($p = 0,063$) utilizando la Lista de verificación de preferencias de macronutrientes (MPC). Hubo un aumento en la ingesta calórica en comparación con el valor inicial en el grupo de dronabinol (aunque no significativo); sin embargo, esto no fue significativo entre los grupos de tratamiento ($p = 0,637$). Un estudio de nabilona mostró una ingesta significativamente mayor de carbohidratos ($p = 0,040$) en comparación con el placebo utilizando un sistema de evaluación de consumo y hábitos nutricionales (SNUT), sin embargo, la ingesta calórica no fue significativa ($p = 0,123$). La ingesta de alimentos informada en un estudio</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>favoreció al acetato de megestrol ($p < 0,0001$). En otro estudio, la estimación de la ingesta de alimentos de los pacientes se midió con una escala analógica visual (VAS), pero no se discutió.</p> <p>Saciedad: Las puntuaciones de Satiety Labeled Intensity Magnitude (SLIM) midieron la saciedad en un estudio. Esto aumentó en relación con el valor inicial ($p = 0,03$) y el placebo ($p = 0,05$) para el grupo de dronabinol.</p> <p>Peso: El peso se controló en cuatro estudios. Un estudio describió un aumento de peso de $\geq 10\%$ en algún momento durante el tratamiento con acetato de megestrol para el 11 % de los participantes ($p = 0,02$)³¹, pero ninguno de los estudios que midió el peso informó un aumento de peso o un cambio en el índice de masa corporal en aquellos en los brazos de cannabinoides en comparación con el placebo.</p>	
3. Wang et al_2019 (47)	Caquexia por cáncer	THC, Cannabidiol y extracto de cannabis (estandarizado para 2,5 mg de THC y 1 mg de cannabidiol) frente a placebo	3 ECA publicados entre 2006 y 2011	<p>En este estudio, los datos de apetito estaban disponibles para 330 participantes. Nuestro análisis indicó que los cannabinoides tienden a asociarse con un aumento del apetito (DM 0,27, IC del 95 %: [-0,51 a 1,04], $Z = 0,68$, $P = 0,50$, $\chi^2 = 8,39$, P para heterogeneidad = 0,02, $I^2 = 76\%$), mientras que en el análisis de subgrupos, el apetito en el grupo de THC (DM 0,09, IC del 95 %: -0,77 a 0,95; $n = 3$) y CE (DM 0,24, IC del 95 %: -0,74 a 1,23; $n = 2$) aumentó de manera similar con el grupo de cannabinoides tratamiento. Los análisis</p>	<p>Nuestro análisis mostró que el cannabinoide es efectivo para aumentar el apetito en pacientes con cáncer. Sin embargo, disminuye la calidad de vida, lo que puede deberse a los efectos secundarios de los cannabinoides.</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>de sensibilidad revelaron que el efecto de la estimación agrupada y la heterogeneidad mejoraron significativamente después de la exclusión del estudio de Strasser (DM 0,52, IC del 95 %: [0,23 a 0,81], Z = 3,51, P = 0,0005, chi2 = 1,03, P para heterogeneidad = 0,31, I2 = 3%). A diferencia de los demás estudios, en el de Strasser se encontró una baja tasa en el incremento del apetito (58%). Por lo tanto, en el subgrupo de THC y CE, podemos sacar una conclusión clara de que el tratamiento con THC y CE puede aumentar el apetito en pacientes con cáncer, y no existe una diferencia significativa entre estos grupos.</p> <p>A continuación, analizamos los resultados de la evaluación de la calidad de vida general de los pacientes con cáncer. En nuestro metanálisis, dos estudios describieron datos estadísticos relevantes sobre la calidad de vida general de los pacientes con cáncer. Curiosamente, no hay mejora en la calidad de vida de los pacientes del grupo de cannabinoides en comparación con el grupo de placebo. Sorprendentemente, encontramos que la tendencia era incluso la opuesta (DM -12,39, IC del 95 %: [-24,21 a -0,57], Z = 2,06, P = 0,04, chi2 = 2,09, P para heterogeneidad = 0,15, I2 = 52 % , n = 2)</p>	
4. Hammond et al_2021 (48)	Caquexia por cáncer	Dronabinol, extracto de cannabis y THC, nabilona frente a	5 ECA publicados entre 1995 y 2018	Se encontró que un total de cinco estudios, con 934 participantes, eran elegibles. El tamaño del efecto del grupo	Hay una falta de evidencia de alta calidad para



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
		placebo o acetato de megestrol		agrupado para el cambio en el apetito fue de 1,79 (intervalo de confianza del 95 %: 3,77 a 0,19) a favor del grupo de control (p = 0,08). Además, no se observaron diferencias significativas para el cambio de peso o el cambio en la CdV para los cannabinoides versus placebo/otro tratamiento. La calidad de la evidencia para los cinco estudios se evaluó como baja	recomendar el uso de cannabinoides en el tratamiento de la caquexia. Dadas las limitadas opciones farmacológicas disponibles para la caquexia y el potencial de los cannabinoides para aumentar el apetito y alterar el sistema inmunológico, se necesita más investigación antes de poder hacer recomendaciones clínicas sobre el manejo farmacológico de la caquexia.
5. Kafil et al_2018 (49)	Colitis ulcerativa	Cualquier forma o dosis de cannabis o sus derivados cannabinoides frente a placebo o intervenciones activas en mayores de 18 años	ECA. Publicados en 2018.	Ambos estudios evaluaron la terapia con cannabis en participantes que tenían colitis ulcerosa activa. No se identificaron estudios que evaluaran el tratamiento con cannabis en participantes con colitis ulcerosa en remisión. Un estudio (60 participantes) comparó 10 semanas de tratamiento con cápsulas que contenían aceite de cannabis con hasta un 4,7 % de D9-tetrahidrocannabinol (THC) con placebo en participantes con colitis ulcerosa activa de leve a moderada. La dosis inicial de cannabidiol fue de 50 mg dos veces al día, que se aumentó, si se toleraba, hasta un objetivo de 250 mg dos	Los efectos del cannabis y el aceite de cannabis en la colitis ulcerosa son inciertos, por lo que no se pueden extraer conclusiones firmes con respecto a la eficacia y seguridad del cannabis o el aceite de cannabis en adultos con colitis ulcerosa activa. No hay



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>veces al día. El otro estudio (32 participantes) comparó 8 semanas de tratamiento con dos cigarrillos de cannabis al día que contenían 0,5 g de cannabis, correspondientes a 11,5 mg de THC, con cigarrillos de placebo en participantes con colitis ulcerosa que no respondieron al tratamiento médico convencional.</p> <p>El estudio que comparó las cápsulas de aceite de cannabis con el placebo no encontró diferencias en las tasas de remisión a las 10 semanas. El 24% (7/29) de los participantes con cannabidiol lograron la remisión clínica en comparación con el 26% (8/31) de los participantes con placebo. El estudio también mostró puntajes de calidad de vida autoinformados más altos en los participantes de aceite de cannabis en comparación con los participantes de placebo. Se observaron más efectos secundarios en los participantes de aceite de cannabis en comparación con los participantes de placebo. Estos efectos secundarios se consideraron de gravedad leve o moderada.</p> <p>Los efectos secundarios comunes informados incluyen mareos, alteración de la atención, dolor de cabeza, náuseas y fatiga. Ningún paciente en el grupo de aceite de cannabis tuvo efectos secundarios graves. El 10% (3/31) del grupo de placebo tuvo un efecto secundario grave. Los efectos secundarios graves en el grupo de placebo incluyeron el empeoramiento de</p>	<p>evidencia del uso de cannabis o aceite de cannabis para el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa. Se requieren estudios adicionales con un mayor número de participantes para evaluar los efectos del cannabis en pacientes con colitis ulcerosa activa e inactiva. Se deben investigar diferentes dosis de cannabis y vías de administración. Por último, se necesita un seguimiento para evaluar los resultados de seguridad a largo plazo del consumo frecuente de cannabis.</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>la colitis ulcerosa y un embarazo complicado.</p> <p>El segundo estudio que comparó dos cigarrillos de cannabis (23 mg de THC/día) con cigarrillos de placebo mostró puntuaciones más bajas en el índice de actividad de la enfermedad en el grupo de cannabis en comparación con el grupo de placebo. Los niveles de proteína C reactiva y calprotectina fecal (ambas medidas de inflamación en el cuerpo) fueron similares en ambos grupos. No se informaron efectos secundarios graves. Este estudio no informó sobre las tasas de remisión.</p>	
6. Vinci et al_2022	Enfermedad Intestinal Inflamatoria	<p>Fumar cigarrillos: 0,5 g de flores secas de cannabis, equivalente a 11,5 o 23 mg de THC dos veces al día frente a fumar cigarrillos después de extraer el THC.</p> <p>Aceite cannabinoide a una concentración de 5 mg/mL (0,3 mg/kg) frente a Placebo que contiene aceite de oliva puro.</p> <p>Aceite de cannabis 15% cannabidiol + 4% tetrahidrocannabinol frente a placebo.</p> <p>Cápsulas de extracto botánico ricas en cannabidiol, hasta 500 mg/día frente a placebo</p>	5 ECA publicados entre 2013 y 2021	<p>Los resultados muestran que la suplementación con cannabinoides, en comparación con el placebo, tenía una pequeña probabilidad de lograr un éxito terapéutico (log RR agrupado = 0,38, IC 95 % -0,004-0,76), si las hubiera. Además, al analizar la reducción del índice de actividad de la enfermedad de Crohn en estudios sobre EC, se encontró que la reducción media del índice de actividad de la enfermedad de Crohn fue más fuerte en pacientes tratados con cannabinoides (reducción media del índice de actividad de la enfermedad de Crohn = 36,63, IC 95% 12,27-61).</p>	<p>La suplementación con cannabinoides como terapia adyuvante puede aumentar las posibilidades de éxito de la terapia estándar de la enfermedad de Crohn durante el período de inducción; ninguna declaración sobre su uso potencial durante el período de mantenimiento puede derivarse de la evidencia recuperada. No se recomienda su uso en colitis ulcerosa. Si alguna vez, el</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
					tratamiento con dosis bajas puede ser más efectivo que una dosis más alta. En futuros estudios, es recomendable incluir los niveles de actividad de la enfermedad, así como información a nivel del paciente, como patrones genéticos y de comportamiento.
7. Doeve et al_2021 (51)	Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Cannabis, Cannabis (23 % THC, <0,5 % CBD), Aceite de cannabidiol, Extracto rico en CBD (3,2-4,7 % THC), Cannabis (2,3 % THC), Cannabis (15 % CBD, 4 % THC)	5 ECA, 7 estudios de cohorte, 4 análisis de bases de datos publicados entre 2002 y 2019	Índices de remisión y actividad de la enfermedad La inducción de la remisión estaba disponible como medida de resultado en 4 de los 5 ECA y para uno de los estudios no aleatorizados (NRS). Basamos nuestra estimación de eficacia en los 4 ECA que asignaron al azar a 146 pacientes, de los cuales 52 lograron la remisión clínica. El punto final primario “inducción de la remisión” fue negativo (RR=1,56, IC 95%=0,99-2,46). No hubo evidencia de heterogeneidad estadística (I ² =0%, P=0,49) para los estudios utilizados para calcular la medida de resumen. Un NRS encontró un RR significativo a favor del uso de cannabinoides (RR=6,50, IC del 95 %: 1,60-26,36) para la inducción de la remisión. Sin embargo, este resultado se basó en una comparación de 13 usuarios y solo 2 no usuarios. Los índices de actividad de la enfermedad después del tratamiento en pacientes de ECA que	Los cannabinoides no inducen la remisión clínica ni afectan la inflamación en pacientes con EII. Sin embargo, los cannabinoides mejoran significativamente los síntomas informados por los pacientes y la calidad de vida.



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>usaron cannabi(noid)s o placebo disminuyeron significativamente con el uso de cannabi(noid)s (DM estandarizada = 0,61, IC del 95 %: 0,24-0,99). Además, 3 NRS informaron una menor actividad de la enfermedad después del uso de cannabi(noid), lo que concuerda con los resultados del metanálisis. El Índice Harvey-Bradshaw (HBI) disminuyó significativamente durante 3 meses de uso de cannabis en 11 pacientes con Enfermedad de Chron (EC) en el estudio prospectivo de Lahat et al (11,36 ± 3,17 a 5,72 ± 2,68, P = 0,001), principalmente debido a la mejora en los parámetros de bienestar general y dolor abdominal (ver también eficacia percibida). Además, en las comparaciones de antes y después de Naftali et al, el HBI disminuyó significativamente con el consumo de cannabis, según se analizó con encuestas en 2011 y 2016.</p> <p>Biomarcadores El efecto sobre los biomarcadores estuvo disponible en los 5 ECA y 2 NRS. Los niveles de proteína C reactiva (CRP) antes y después del tratamiento se analizaron en 6 estudios. Los niveles de CRP tanto de los ECA como de los NRS oscilaron entre 0,5 y 4,1 mg/dl. Un metanálisis de ECA no mostró ningún efecto significativo sobre la CRP (DM = -0,20, IC del 95 % = -2,35 a 1,96). Un NRS no proporcionó datos reales, pero no informó diferencias significativas en el nivel de PCR antes y después de</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>consumir cannabis. Otro NRS mostró un efecto beneficioso del consumo de cannabis en una comparación antes y después con una DM de $-0,72$ (IC del 95 % = $1,07$ a $-0,37$), lo que está en consonancia con los resultados del ECA de Nafatali et al. En segundo lugar, las concentraciones de calprotectina fecal se analizaron antes y después del uso de cannabi(noid)s en 3 ECA. Ambos Irving et al y Naftali et al no mostraron diferencias significativas en los niveles de calprotectina fecal con una DM combinada de $20,03 \mu\text{g/g}$ (IC 95 % = $-39,44$ a $79,50$). El otro ECA mostró una disminución en los niveles de calprotectina fecal, pero no se pudo realizar el análisis porque no se informó el número de participantes por grupo de estudio. El único ECA que también analizó los efectos sobre la interleucina-2, la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral-α y mostró que las diferencias entre el grupo de intervención y el de control no fueron significativas para ninguna de las citoquinas inflamatorias.</p> <p>Eficacia percibida</p> <p>Once estudios intentaron identificar la mejoría de los síntomas con el uso de cannabi(noid); de estos, 2 eran ECA. Diez de estos estudios utilizaron varias escalas de Likert para expresar el grado de mejora experimentado por los pacientes. Todas las escalas Likert definieron 4 o más categorías. El síntoma informado con mayor frecuencia que mejoró con el uso de cannabi(noid)s fue</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>dolor abdominal, que van del 68% al 100%. Todos los síntomas que se calificaron en una escala de Likert mejoraron en todos los estudios, con la excepción del bienestar general en el estudio de Irving et al.</p> <p>Calidad de vida (QOL)</p> <p>Ocho estudios investigaron el efecto de los cannabi(noid)s en la QOL de los participantes. Cinco NRS con usuarios y no usuarios mostraron una puntuación de calidad de vida inicial significativamente más baja en la cohorte de usuarios. En el ECA de Naftali et al se encontró una diferencia significativa entre el cambio en los cuestionarios SF-36, favoreciendo el consumo de cannabis (8 semanas cannabis rico en THC $28 \pm NA$ vs. placebo $5 \pm NA$, $P=0,04$). Irving et al informaron una mayor puntuación IBDQ en el grupo de intervención en comparación con el grupo control que no alcanzó significación estadística en el análisis por intención de tratar (intervención $164,20 \pm 29,13$ frente a placebo $146,80 \pm 47,50$, $P = 0,09$). Lahat et al calcularon un subpuntuación promedio en 11 categorías autoseleccionadas basadas en el cuestionario SF-36 e informó que todas, incluido el "dolor", "salud general" y "actividades diarias", mejoraron significativamente después de consumir cannabis a excepción de la subcategoría "bienestar general" y "autopercepción del estado de salud".</p> <p>Resultados hospitalarios</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>En 2019, se publicaron 4 estudios que informaron sobre los resultados hospitalarios después de las admisiones de pacientes con EII que usaban o no cannabi(noid)s. En estos estudios se analizó el conjunto de datos NIS, una encuesta anual del 20 % del total de admisiones de >4000 hospitales en los Estados Unidos. Mbachí et al analizaron pacientes con EC de 2012 a 2014 (II) y pacientes con Colitis ulcerativa (CU) de 2010 a 2014 (I)50. Desai et al estudiaron pacientes con EC y CU de 2010 a 2014 y Elkafrawy et al publicaron un resumen de su análisis de datos de 2002 a 2014.</p> <p>El RR de las complicaciones hospitalarias fue significativo en todos los estudios solo para nutrición parenteral, lo que muestra un posible efecto beneficioso del uso de cannabi(noid)s en la alimentación oral. La duración de la admisión de los usuarios de cannabi(noid)s fue significativamente más corta en comparación con los no usuarios: 4,3 a 4,5 frente a 5,0 a 5,7 días.</p>	
8. Doppen et al_2022(52)	Cuidado Paliativo	Nabiximol, THC, TCH:CBD, nabilone, dronabinol, dexamabinol, cannabis vaporizado, frente a placebo, estándar de cuidado, acetato de megestrol, domperidona, clorpromazina, codeína, secobarbital,	52 estudios incluidos: 20 ECA y 32 estudios no aleatorios (20 ensayos no aleatorios, 10 informes de casos, dos series de casos) publicados entre 1974 y 2020	Resultados específicos del cáncer Calidad de Vida, Impresiones de Cambio y Satisfacción. En total, 11 ECA y ocho estudios no aleatorios informaron puntuaciones relacionadas con la calidad de vida general, la impresión global de cambio calificada por el paciente y el médico y el efecto positivo. . A través de los estudios incluidos no se encontraron desenlaces que dieran cuenta de un efecto positivo del tratamiento en calidad de vida, impresión de cambio y	Cincuenta y dos estudios (20 aleatorios; 32 no aleatorios) con 4786 participantes diagnosticados con cáncer (n = 4491), demencia (n = 43), SIDA (n = 235), espasticidad (n = 16), síndrome NORSE (n = 1)



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
		melatonina o ningún control.		<p>satisfacción entre los pacientes con cáncer.</p> <p>Evaluación Global de Efectos y Aceptabilidad del Paciente.</p> <p>Un ECA controlado con placebo informó una mayor aceptación del levonantradol por parte de los pacientes y su efecto antiemético para las dosis de 0,5, 1,0 y 1,5 mg, pero no hubo diferencias después de la dosis de 2,0 mg.</p> <p>Eficacia general.</p> <p>En un estudio no aleatorizado de pacientes con cáncer con permisos de cannabis, los pacientes informaron su impresión de la eficacia general de CM en sus síntomas utilizando una escala de Likert de 5 puntos (1 = muy desanimado), de acuerdo, 5 = totalmente de acuerdo), el 83% de los cuales informaron buena eficacia. No se proporcionaron valores de P.</p> <p>Satisfacción del paciente.</p> <p>Un estudio abierto de fase 2 de Marinol informó que 8 de 15 pacientes evaluables estaban satisfechos con el medicamento, mientras que 7 de 15 no estaban satisfechos. No se proporcionaron valores de P.</p> <p>Monitoreo de síntomas informados por el paciente.</p> <p>Un ensayo aleatorizado de consumo temprano de cannabis versus consumo tardío de cannabis informó niveles más altos de satisfacción. No se informaron valores de P.</p> <p>Dolor.</p>	<p>fueron incluidos. La calidad de la evidencia fue "muy baja" o "baja" para todos los estudios y baja solo para dos ensayos controlados aleatorios. Se observaron efectos positivos del tratamiento (significación estadística con $P < 0,05$) para algunos productos de MC en el dolor, las náuseas y los vómitos, el apetito, el sueño, la fatiga, la percepción quimiosensorial y los sudores nocturnos paraneoplásicos en pacientes con cáncer, el apetito y la agitación en pacientes con demencia y apetito, náuseas y vómitos en pacientes con sida. No se pudo realizar el metanálisis debido a la amplia gama de productos de cannabis utilizados</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>Doce ECA y cuatro estudios no aleatorios utilizaron puntuaciones de calificación numérica (NRS) para evaluar el dolor diario promedio y los peores niveles de dolor. Otras medidas de dolor incluyeron la subpuntuación de dolor EORTC-QLQ-C30 (dos ECA, dos no ECA), la subpuntuación de dolor Edmond Symptom Assessment System (ESAS) (tres no ECA), y una escala analógica visual (EVA) (un ECA y dos no ECA)</p> <p>Efecto de tratamiento positivo.</p> <p>Escala de alivio del dolor NRS 0–4. En un ECA, un análogo de THC logró una mayor reducción del dolor que el placebo, pero una eficacia similar a la de la codeína. Un ECA piloto de 10 participantes no informó diferencias significativas entre las dosis de 5, 10, 15 o 20 mg de THC, pero cuando se combinaron los grupos de 5 y 10 mg y los grupos de 15 y 20 mg, este último grupo mostró una mayor eficacia.</p> <p>Cuestionario de dolor de McGill de formato corto.</p> <p>Un estudio observacional prospectivo informó una reducción significativa en las subpuntuaciones de la intensidad del dolor afectivo y la intensidad del dolor sensorial después de un mes de uso de varios productos de MC.</p> <p>Efecto de tratamiento inconsistente.</p> <p>Escala de dolor NRS 0-10. En ECA, el THC:CBD redujo las puntuaciones medias de dolor en más que el placebo, los nabiximols en dosis bajas redujeron</p>	<p>y la heterogeneidad de los resultados del estudio.</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>las puntuaciones tanto para el dolor diario promedio como para el peor dolor diario en más que el placebo, los nabiximols redujeron las puntuaciones del peor dolor en comparación con el placebo,³¹ y los nabiximols provocaron una mayor porcentaje de mejora en la puntuación NRS de dolor promedio desde el inicio cuando se analiza por protocolo, pero no por análisis de intención de tratar. En otros ECA no se encontraron diferencias entre los tratamientos al comparar el puntaje promedio de dolor diario o el puntaje promedio del peor dolor percibido. Los estudios no aleatorios no encontraron ningún efecto de los nabiximols, el cannabis vaporizado y varios productos de MC en las puntuaciones de dolor, mientras que un ensayo no aleatorio encontró un efecto significativo de varios productos de MC en las puntuaciones medias de dolor después de un mes de tratamiento.</p> <p>Escala de reducción del dolor NRS 0–3.</p> <p>En los ECA, el THC y un análogo nitrogenado del THC provocaron mayores reducciones en las calificaciones de dolor por hora durante períodos de tratamiento de siete y seis horas, respectivamente. Un ECA no informó diferencias después de una semana de tratamiento con THC en comparación con el placebo.</p> <p>EORTC-QLQ-C30 Subpuntuación de dolor.</p> <p>Un ECA informó que la nabilona redujo el dolor a las cuatro y ocho semanas,</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>mientras que el dolor no cambió significativamente en el grupo de placebo, y otro ECA no encontró cambios significativos en el dolor después de una intervención de dos semanas de THC:CBD o THC. Un estudio prospectivo de casos y controles no informó cambios en el dolor después de la administración de MC durante tres meses y una extensión de ensayo abierto de un ECA informó una reducción del dolor pero no informó los valores de P.</p> <p>Subpuntuación de dolor ESAS.</p> <p>Un estudio observacional prospectivo informó que la nabilona redujo significativamente el dolor, un estudio piloto abierto no informó cambios significativos en el dolor después de una intervención de cualquiera de los dos CBD o THC, mientras que una revisión retrospectiva de gráficos no informó diferencias en el dolor entre un grupo de tratamiento que usó productos CM no especificados durante 12 meses o más en comparación con un grupo de control que estaba certificado para usar productos CM, pero no los usó.</p> <p>Sin efecto de tratamiento. Puntuación EVA del dolor.</p> <p>Un ECA informó que una intervención con varios productos de CM no tuvo ningún efecto sobre las puntuaciones medias de dolor. Dos estudios no aleatorizados no informaron efectos significativos del tratamiento de una infusión de cannabis flos y varios</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>productos de MC no especificados en las puntuaciones de dolor VAS. Inventario Breve del Dolor en Forma Corta (BPI-SF). En los ECA, el THC:CBD, el THC solo y los nabiximols no fueron mejores que el placebo. Un estudio de extensión abierto no aleatorizado no informó cambios significativos en la puntuación del dolor después de continuar administrando un spray de THC:CBD o THC solo. Náuseas y vómitos. Ocho ECA y ocho estudios no aleatorios informaron sobre la gravedad, la frecuencia y la duración de los vómitos y los episodios eméticos en pacientes con náuseas y vómitos inducidos por el cáncer. Efecto de tratamiento positivo. Informes Cualitativos. Dos informes de casos informaron reducciones en las náuseas y los vómitos en un varón de 50 años y una mujer de 49 años tras tratamiento con dronabinol. Efecto de tratamiento inconsistente. Frecuencia y duración de los vómitos después del tratamiento del cáncer. En un ECA, la nabilona redujo el número medio de episodios de vómitos comparable a la domperidona cuando se administra la noche anterior a la quimioterapia. Un segundo ECA informó que el levonantradol tuvo un efecto antiemético mayor que el placebo cuando se administró antes de la quimioterapia y en tres puntos</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>temporales de 4 horas posteriores a la quimioterapia. Sin embargo, un tercer ECA mostró que el levonantradol no reducir los episodios de vómitos 4 a 8 horas después de la radioterapia en comparación con la clorpromazina. En un estudio de cohorte prospectivo, el levonantradol redujo la frecuencia de los vómitos en 11 de 12 pacientes.</p> <p>Subpuntuación de náuseas ESAS.</p> <p>Un ECA no informó diferencias entre el dronabinol y el placebo. Un estudio no aleatorio informó una reducción significativamente mayor en las náuseas de los pacientes tratados con nabilona en comparación con la atención estándar y un estudio piloto abierto no informó cambios significativos en las náuseas con CBD o THC.</p> <p>Sin efecto de tratamiento. NRS 0-10 Escala de náuseas.</p> <p>En un ECA, el THC:CBD y el THC solo no fueron mejores que el placebo. En un estudio no aleatorizado, no hubo diferencias antes y después del tratamiento con una variedad de productos de MC.</p> <p>NRS 0-3 Escala de náuseas y vómitos.</p> <p>En un ECA, la nabilona no fue mejor que la domperidona para reducir las náuseas y los vómitos y, en un segundo ECA, el THC no fue mejor que el placebo.</p> <p>Puntuación EVA de náuseas.</p> <p>En un ECA, el THC solo y el THC:CBD no fueron mejores que el placebo.</p> <p>EORTC-QLQ Subpuntuación de náuseas y vómitos.</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>Un ECA informó peores náuseas y vómitos con THC:CBD en comparación con el placebo, pero no hubo diferencias entre el THC solo y el placebo. Otro ECA informó mejoras en las subpuntuaciones de náuseas y vómitos para el grupo de control con placebo, pero ningún cambio en la nabilona-grupo tratado.</p> <p>Escala Likert de cuatro puntos de cambio en náuseas y vómitos.</p> <p>Un estudio piloto no informó cambios en las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia después del tratamiento con levonantradol.</p> <p>Insomnio y Sueño</p> <p>Ocho ECA y ocho estudios no aleatorizados evaluaron el efecto de MC sobre el sueño y el insomnio en pacientes con cáncer</p> <p>Efecto de tratamiento positivo. Calidad del sueño autoinformada.</p> <p>En un RCT, 6 de 11 pacientes que recibieron THC informaron un cambio "agradable" en la calidad del sueño en una encuesta de efectos secundarios en comparación con 1 de 10 pacientes en el grupo de placebo. En un estudio piloto, 3 de los 6 pacientes que completaron una intervención de THC:CBD informaron mejoría en el sueño.</p> <p>Índice de calidad del sueño de Pittsburgh.</p> <p>Un estudio observacional prospectivo informó una mejora en la duración y la calidad del sueño desde el inicio después del tratamiento con varios Productos MC por un mes.</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>Efecto de tratamiento inconsistente. Escala de interrupción del sueño NRS 0-10. Los nabiximols mejoraron significativamente la interrupción del sueño más que el placebo, particularmente en dosis bajas. Sin embargo, un ECA no encontró diferencias entre los nabiximols y el placebo. Un estudio de extensión de etiqueta abierta informó un cambio en la interrupción del sueño de 0,1 § 1,9 en comparación con el valor inicial después de 6 meses de nabiximols.</p> <p>EORTC-QLQ-C30 Subpuntuación de insomnio.</p> <p>Un ECA controlado con placebo informó una mejora significativa en insomnio con nabilona. Un estudio de seguimiento abierto de un spray de THC:CBD o THC informó una disminución del 26 % en el insomnio en comparación con las puntuaciones de referencia del estudio principal. Sin embargo, durante el estudio de seguimiento de cinco semanas, hubo un ligero aumento en la subpuntuación de insomnio indica un empeoramiento de este síntoma, pero no se informó ningún análisis estadístico formal para este resultado.</p> <p>Efectos adversos (EA)</p> <p>Cuarenta y cuatro estudios informaron eventos adversos, incluidos 16 ECA que compararon EA después de un tratamiento a base de cannabis versus un placebo.</p> <p>Algunos estudios informaron todos los EA, mientras que otros informaron solo</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>los EA más comunes o relacionados, por lo que no se intentaron comparaciones estadísticas de los EA informados después del tratamiento con nabilona, levonantradol, dexanabinol y otros productos a base de cannabis en comparación con el placebo o el tratamiento estándar.</p> <p>Los nabiximols provocaron 1,28 EA por participante en comparación con 0,58 EA por participante que recibió placebo, con una mayor concentración de EA que afectó a los sistemas gastrointestinal, sanguíneo, linfático y nervioso. Hubo 0,54 EA por participante que recibió dronabinol en comparación con 0,30 que recibieron placebo, pero menos de 0,73 y 0,79 EA por participante que recibió dronabinol más atención estándar o atención estándar sola. Los EA en el grupo de dronabinol fueron predominantemente de naturaleza psiquiátrica.</p> <p>La proporción de pacientes que experimentaron EA del sistema nervioso y psiquiátricos mientras recibían THC fue alta (33% y 44,7% respectivamente). Los síntomas más frecuentes fueron tinnitus, visión borrosa, náuseas y vómitos, sequedad de boca, ataxia, mareos, dolor de cabeza, entumecimiento, somnolencia, dificultades del habla, alucinaciones, confusión y desorientación. El extracto de cannabis provocó más casos de náuseas y vómitos, fatiga, disnea y dolor en comparación con el placebo. La nabilona</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>provocó más mareos en comparación con la atención estándar y el levonantradol provocó más mareos, somnolencia y funciones cognitivas alteradas en comparación con el placebo.</p>	
<p>9. Charernboon et al_2020 (53)</p>	<p>Demencia</p>	<p>Dronabinol, THC, Nabilona frente a placebo</p>	<p>5 ECA publicados entre 1997 y 2019</p>	<p>Síntomas cognitivos Ningún ensayo controlado aleatorio examinó la efectividad de los cannabinoides en el tratamiento de los síntomas cognitivos en la demencia. Anorexia Solo un estudio incluido se centró específicamente en los efectos del dronabinol sobre la anorexia en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Los resultados demostraron que el dronabinol podría ser útil en el tratamiento de la anorexia. Durante el primer período de tratamiento, los participantes que recibieron 2 mg de dronabinol aumentaron 7,0 (SD 1,5) lbs. y aquellos con placebo ganaron 4.6 (SD 1.3) lbs. (Volicer et al., 1997). Sin embargo, cuando se consideró solo el primer período de tratamiento, solo hubo seis participantes por brazo. Agitación y agresión. La mayoría de los estudios incluidos (4 de 5) tenían como resultado primario la reducción de la agitación/agresión en la demencia. Tres ensayos controlados aleatorios (dos cruzados y uno paralelo) investigaron el efecto del THC y el dronabinol. Walter et al. (2011), al comparar dronabinol 2,5 mg con placebo,</p>	<p>Los hallazgos de algunos ensayos controlados aleatorios sólidos sugieren que la nabilona podría ser útil para el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia, pero no hay evidencia convincente para el THC. Se necesitan estudios adicionales para aclarar y evaluar más los beneficios de estos tratamientos.</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>identificaron muchas limitaciones y opinaron que con un tamaño de muestra muy bajo (n = 2) y sin períodos de lavado, no se pudieron determinar conclusiones estadísticas significativas (Walther et al., 2011). Un ECA de THC 4,5 mg/día con una duración de tres semanas no mostró una reducción significativa en comparación con el placebo en la agitación/agresión medida por NPI y CMAI. Otro estudio cruzado controlado aleatorizado con dosis de THC de 1,5 y 3 mg/día tampoco informó mejoras significativas en NPI o CMAI (van den Elsen et al., 2015a, 2015b).</p> <p>Por el contrario, el ensayo más reciente de Herrmann et al. (2019) encontraron que la nabilona 1-2 mg fue eficaz para mejorar la agitación con una diferencia media en CMAI de -4,0 (IC del 95 % -7,5 a -1,6) y NPI -4,6 (IC del 95 % -7,5 a -1,6).</p> <p>Metanálisis No fue posible agrupar los resultados de la investigación incluidos para el metanálisis debido a la alta heterogeneidad entre los estudios, es decir, la intervención (nabilona versus THC) y la duración (3 días versus 3 semanas).</p> <p>Eventos adversos Cuatro estudios informaron eventos adversos del fármaco. En un estudio de Walther et al. (2011), el método de determinación del evento adverso no estaba claro. En el estudio de Walther et al 2011 el método de evaluación de los</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>eventos adversos no fue claro; los ensayos de Nabilona encontraron que la sedación fue el evento adverso más común (nabilona 44,7% versus placebo 15,8%, estadísticamente significativo). No hubo diferencias significativas en la incidencia de caídas u otros efectos adversos (Herrmann et al., 2019). Dos estudios de THC por van den Elsen et al. (2015a, 2015b) no demostraron diferencias significativas para los eventos adversos entre el THC y el placebo, por ejemplo, somnolencia, mareos, caídas o estado de ánimo eufórico.</p> <p>Un ensayo tampoco informó cambios significativos en la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el electrocardiograma (van den Elsen et al., 2015a). Un ensayo de dronabinol realizado por Volicer et al. (1997) reportaron un serio efecto adverso como es la convulsión en un paciente. Otros eventos adversos incluyeron cansancio, somnolencia y euforia. Estos se observaron con más frecuencia durante la fase de dronabinol que en la fase de placebo (Volicer et al., 1997).</p>	
10. Kuharic et al_2021 (54)	Demencia	delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) (Nabilon) y dos tipos de análogos sintéticos de THC (dronabinol y nabilona) frente a placebo	4 ECA publicados entre 1997 y 2019	<p>Los resultados primarios de esta revisión fueron los cambios en la función cognitiva global y específica, los síntomas conductuales y psicológicos generales de la demencia (SCPD) y los eventos adversos.</p> <p>Se encontró evidencia de certeza muy baja que indica que puede haber poco o ningún efecto clínicamente importante de un análogo de THC sintético en la</p>	Según los datos de cuatro ensayos controlados con placebo pequeños, breves y heterogéneos, no podemos estar seguros de si los cannabinoides tienen efectos



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>cognición evaluada con el Mini-Mental State Examination (sMMSE) estandarizado (diferencia media [DM] 1,1 puntos, intervalo de confianza del 95% (IC) 0,1 a 2,1; 1 ensayo cruzado, 28 participantes). Se encontró evidencia de certeza baja que indica que puede haber poco o ningún efecto clínicamente importante de los cannabinoides sobre los síntomas conductuales y psicológicos generales de la demencia evaluados con el Inventario Neuropsiquiátrico (o su versión modificada de hogares de ancianos) (DM -1,97; IC del 95%: -3,87 a -0,07; 1 grupo paralelo y 2 estudios cruzados, 110 participantes). Todos los estudios incluidos informaron datos sobre eventos adversos. Sin embargo, el número total de eventos adversos, el número total de eventos adversos leves y moderados y el número total de eventos adversos graves (AAG) no se informaron de una manera que permitiera el metanálisis. . No hubo diferencias claras entre los grupos en cuanto a la cantidad de eventos adversos, con la excepción de la sedación (incluido el letargo), que fue más frecuente entre los participantes que tomaron nabilona (N = 17) que el placebo (N = 6) (odds ratio [OR] 2,83). , IC del 95 %: 1,07 a 7,48; 1 estudio cruzado, 38 participantes). La certeza de la evidencia para los resultados de eventos adversos se consideró baja o muy baja debido a inquietudes graves con respecto a la imprecisión y la falta de direccionalidad.</p>	<p>beneficiosos o perjudiciales sobre la demencia. Si existen beneficios de los cannabinoides para las personas con demencia, los efectos pueden ser demasiado pequeños para ser clínicamente significativos. Se necesitan ensayos metodológicamente sólidos y con el poder estadístico adecuado con un seguimiento más prolongado para evaluar adecuadamente los efectos de los cannabinoides en la demencia.</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
11. Hillen et al_2019 (55)	Síntomas neuropsiquiátricos en demencia	Los cannabinoides utilizados en los estudios incluidos fueron dronabinol (rango de dosis = 2,5 a 7,03 mg/día), delta-9 tetrahidrocannabinol (THC; Namisol®; rango de dosis = 1,5 a 15 mg/día) o nabilona (rango de dosis = 0,5 a 2,0 mg/día) y todos fueron administrados por vía oral frente a placebo	Seis estudios eran ECA, dos eran estudios de cohortes y cuatro eran series de casos o estudios publicados entre 1997 y 2017.	<p>El dronabinol se utilizó en cuatro estudios con un rango de dosis diaria de 2,5 a 7,03 mg. El uso de dronabinol se asoció con mejoras significativas en varios puntajes NPS [Escala de Agitación de Pittsburgh, afecto negativo, Impresión Clínica Global (CGI) y NPI], aumento de peso, reducción de la actividad nocturna y aumento en el porcentaje de alimentos consumidos.</p> <p>El dronabinol no se asoció significativamente con ningún efecto adverso (ADE); sin embargo, a una dosis de 2,5 mg dos veces al día, el dronabinol se asoció con tres ADE graves (una convulsión y dos infecciones graves).</p> <p>La nabilona se utilizó en tres estudios con un rango de dosis diaria de 0,5 a 2,0 mg. La nabilona no se asoció significativamente con una mejora en el NPS de la demencia o cualquier ADE; sin embargo, a una dosis de 1,5 mg dos veces al día, la nabilona provocó una sedación intensa que obligó a suspender la medicación. El THC se utilizó en seis estudios con un rango de dosis diaria de 1,5 a 15 mg. El THC se asoció con una mejora significativa en NPS de demencia en un ensayo (mejoría en CGI y NPI).³¹ El THC fue el único cannabinoide que se asoció significativamente con ADE, incluido el aumento del balanceo corporal, el aumento y la disminución de la presión arterial sistólica y el aumento de frecuencia cardíaca y en un ensayo, hubo dos abandonos debido a neumonía y náuseas.</p>	<p>Si bien la eficacia de los cannabinoides no se demostró en un sólido ensayo de control aleatorio, los estudios observacionales mostraron resultados prometedores, especialmente para pacientes cuyos síntomas eran refractarios. Además, el perfil de seguridad es favorable ya que la mayoría de los ADE notificados fueron leves. Es posible que los ensayos futuros deseen considerar el aumento de la dosis y las formulaciones con biodisponibilidad mejorada.</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
12. Wang et al_2021 (56)	Dolor crónico no oncológico y dolor relacionado con cáncer	El placebo fue el control más común (29 de 32 ensayos), incluido un ensayo de tres brazos que comparó palmitoiletanolamida (PEA) con placebo y celecoxib; otros comparadores activos incluyeron dihidrocodeína, ibuprofeno y palma enana americana. Se administró cannabidiol tópico (CBD) en dos ensayos (incluido un ensayo de dos dosis de CBD versus placebo) y cannabidivarina oral (CBDV; un homólogo de CBD) en un ensayo, PEA en cinco ensayos, tetrahidrocannabinol (THC) en nueve ensayos, un combinación de THC y CBD en 14 ensayos (incluido un ensayo de tres dosis de THC-CBD versus placebo), y un ensayo de tres brazos informado en dos artículos que compararon THC, THC-CBD y placebo. Dieciséis ensayos	32 ECA publicados entre 2003 y 2018	Resultados para cannabis medicinal no inhalado o cannabinoides versus placebo Alivio del dolor La evidencia de certeza moderada de 27 ECA (3939 pacientes) muestra que, en comparación con el placebo, el cannabis medicinal no inhalado probablemente da como resultado un pequeño aumento en la proporción de pacientes que experimentan alivio del dolor en o por encima de la MID: diferencia de riesgo modelada del 10 % (95 % IC del 5 % al 15 %) para lograr al menos la MID de 1 cm, según una diferencia de medias ponderada (DMP) de -0,50 cm en una EAV de 10 cm (IC del 95 %: -0,75 a -0,25 cm). No hay diferencias de subgrupos en el alivio del dolor según el dolor neuropático frente al no neuropático (prueba de interacción $P = 0,21$) o el dolor crónico no relacionado con el cáncer frente al dolor crónico relacionado con el cáncer (prueba de interacción $P = 0,16$). La metarregresión muestra una asociación significativa entre una mayor pérdida durante el seguimiento y un menor alivio del dolor ($P = 0,008$); sin embargo, este efecto de subgrupo es de muy baja credibilidad. Evidencia de certeza moderada de 10 estudios (1691 pacientes) que informaron directamente un análisis de respondedores muestra que el cannabis medicinal no inhalado probablemente resulta en una mayor proporción de pacientes que experimentan una reducción del dolor de ≥ 30 % con cannabis medicinal versus	Evidencia de certeza moderada a alta muestra que, en comparación con el placebo, el cannabis medicinal no inhalado o los cannabinoides dan como resultado un aumento pequeño a muy pequeño en la proporción de pacientes que viven con cáncer crónico y dolor no relacionado con el cáncer que experimentan una mejora importante en el alivio del dolor. el funcionamiento físico y la calidad del sueño, junto con varios efectos secundarios adversos. Nuestros resultados se limitaron a un tratamiento de 1 a 5,5 meses, y la mayoría de los ensayos exploraron formulaciones orales de tetrahidrocannabinol solo o en combinación con cannabidiol en



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
		<p>administraron cannabis como cápsulas rellenas de gel o gotas de aceite, como aerosol oral, uno como gotas de aceite sublinguales y dos como crema transdérmica. Ningún ensayo de cannabis medicinal inhalado (fumado o vaporizado) fue elegible debido a la duración inadecuada del seguimiento (<4 semanas). Se agregó cannabis medicinal no inhalado a la terapia analgésica previa al ensayo del paciente en 24 ensayos, cuatro ensayos permitieron coanalgésicos restringidos, un ensayo no permitió que los participantes recibieran terapia analgésica adicional y tres no estaban claros con respecto a la terapia analgésica concurrente.</p>		<p>placebo (riesgo relativo [RR] 1.21, IC 95% 1,004 a 1,47; DR 7%, 0,1% a 16%). Nuestro análisis de respondedor modelado para una reducción del dolor de ≥ 30 % entre estos mismos 10 ensayos encuentra una DR idéntica, pero con una estimación más precisa del efecto (DR modelada 7 %, 2 % a 12 %).</p> <p>Funcionamiento físico La evidencia de certeza alta de 15 ECA (2425 pacientes) muestra que, en comparación con el placebo, el cannabis medicinal tomado por vía oral da como resultado un aumento muy pequeño en la proporción de pacientes que experimentan una mejora del funcionamiento físico en o por encima del MID: 4% modelado RD (95 % IC 0,1% a 8%) para lograr al menos la MID de 10 puntos, según una DMP de 1,67 puntos en la escala de funcionamiento físico SF-36 de 100 puntos (95% IC 0,03 a 3,31).</p> <p>La calidad del sueño Dieciséis ECA (3124 pacientes) informaron la calidad del sueño. En comparación con el placebo, el cannabis medicinal tomado por vía oral probablemente da como resultado una mejora significativa en la calidad del sueño (DMP -0,53 cm en un EVA de 10 cm, IC del 95 % -0,75 a -0,30 cm); sin embargo, encontramos evidencia de efectos de estudio pequeños (prueba de Egger P = 0.02). Cuando se restringe a ensayos más grandes (error estándar de la DMP $\leq 0,4$; prueba de Egger P=0,24), la evidencia de</p>	<p>pacientes adultos que vivían con dolor crónico.</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>alta certeza de nueve ECA (2652 pacientes) muestra que, en comparación con el placebo, el cannabis medicinal tomado por vía oral da como resultado un pequeño aumento en la proporción de pacientes que experimentaron una mejora de la calidad del sueño en o por encima de la MID: RD modelada del 6 % (IC del 95 %: 2 % a 9 %) para alcanzar al menos la MID de 1 cm, con base en una DMP -0,35 cm en una EVA de 10 cm (-0,55 a -0,14 cm).</p> <p>funcionamiento emocional</p> <p>Evidencia de certeza alta de 10 ECA (2115 pacientes) muestra que el cannabis medicinal tomado por vía oral no mejora el funcionamiento emocional en comparación con el placebo (DMP 0,53 puntos en la escala de funcionamiento mental SF-36 de 100 puntos, IC del 95 %: -0,67 a 1,73).</p> <p>Funcionamiento de roles</p> <p>Evidencia de certeza alta de siete ECA (1128 pacientes) no encuentra ningún efecto de la administración oral de cannabis medicinal en el funcionamiento del rol en comparación con el placebo (DMP 0,20 puntos en la escala de 100 puntos SF-36 de limitaciones del rol debido al funcionamiento físico, IC del 95 %: -3,02 a 3.42).</p> <p>funcionamiento social</p> <p>La evidencia de certeza alta de ocho ECA (1405 pacientes) muestra que, en comparación con el placebo, el cannabis medicinal tomado por vía oral no afecta el funcionamiento social (DMP -0,63</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>puntos en la escala de funcionamiento social SF-36 de 100 puntos, IC del 95 %: -2,27 a 1,02).</p> <p>Eventos adversos</p> <p>Un estudio, que comparó la crema tópica de CBD con el placebo para la neuropatía periférica, no informó eventos adversos durante el período de estudio. Otro estudio, que comparó dos dosis de crema tópica de CBD versus placebo para el dolor nociceptivo (dolor crónico de rodilla debido a artrosis), no informaron diferencias en los mareos (RR 3,45; IC del 95%: 0,18 a 66,22). Evidencia de certeza moderada muestra que el cannabis medicinal tomado por vía oral, en comparación con el placebo, probablemente da como resultado un pequeño aumento en la proporción de pacientes que experimentan deterioro cognitivo transitorio (cinco ECA y 1033 pacientes; RR 2,39, 1,06 a 5,38; DR 2%, 0,1% a 6%), vómitos (9 ECA y 2284 pacientes; RR 1,46, 1,07 a 1,99; RD 3%, 0,4% a 6%), somnolencia (15 ECA y 2505 pacientes; RR 2,14, 1,55 a 2,95; RD 5%, 2% a 8%), deterioro de la atención (7 ECA y 895 pacientes, RR 4,04, 1,67 a 9,74; RD 3%, 1% a 8%) y náuseas (14 ECA y 2877 pacientes, RR 1,59, 1,28 a 1,99, RD 5%, 2% a 8%); no hubo efecto sobre la diarrea (10 ECA y 2605 pacientes; RR 1,53; 0,97 a 2,40).</p> <p>La metarregresión muestra que la administración oral de cannabis medicinal aumenta significativamente el</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>riesgo de mareos a lo largo del tiempo ($p = 0,03$), y encontramos pruebas de efectos de estudios pequeños para los ensayos que informaron mareos con un seguimiento de <3 meses (prueba de Harbord, $p = 0,03$) . Por lo tanto, restringimos nuestro análisis a ensayos más grandes (error estándar de log RR <0,9) para los mareos a <3 meses de seguimiento. El análisis de subgrupos de evidencia de certeza alta encontró que la administración oral de cannabis medicinal se asocia con un mayor riesgo de mareos a los ≥ 3 meses versus < 3 meses (7 ECA y 2270 pacientes; RR 4,65; 3,30 a 6,55; DR 28 %, 18 % a 43 %; versus 7 ECA y 1432 pacientes; RR 1.95, 1.50 a 2.55; DR 9%, 5% a 14%; prueba de interacción $P=0.003$; credibilidad moderada del efecto de subgrupo).</p> <p>Resultados para el cannabis medicinal no inhalado o los cannabinoides versus comparadores activos</p> <p>Cannabis medicinal o cannabinoides versus fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)</p> <p>Dos ensayos compararon el cannabis medicinal con los AINE e informaron resultados contradictorios para el alivio del dolor. Un ensayo, que incluyó a 41 pacientes, indicó que la PEA fue inferior a celecoxib para el alivio del dolor en mujeres con dolor nociplásico (dolor pélvico crónico) (diferencia de medias [DM] 0,91 cm en EVA de 10 cm, IC del 95 %: 0,65 a 1,57 cm, certeza baja) . El otro, un ensayo cruzado que incluyó a 26</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>pacientes, sugirió que no hubo diferencias significativas en el alivio del dolor por uso excesivo de medicamentos entre el THC y el ibuprofeno (DM -0,90 cm en EVA de 10 cm para el dolor, -1,91 a 0,11 cm, certeza muy baja).</p> <p>La evidencia de certeza baja del ensayo cruzado que incluyó a 26 pacientes con dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos⁷⁰ no sugirió ninguna diferencia entre el THC y el ibuprofeno en el funcionamiento físico (DM 2,30 puntos en la escala de funcionamiento físico SF-36 de 100 puntos, IC del 95 % -1,85 a 6,45), funcionamiento emocional (DM 1,40 puntos en la escala de funcionamiento mental SF-36 de 100 puntos, IC del 95 % -4,21 a 7,01), vómitos (RR 5,00, 0,25 a 99), mareos (RR 5,00, 0,25 a 99), alteración de la atención (RR 0,33, 0,01 a 7,82) o náuseas (RR 0,50, 0,05 a 5,18); ningún paciente en ninguno de los grupos de tratamiento informó deterioro cognitivo o somnolencia.</p> <p>Cannabis medicinal o cannabinoides versus opioides</p> <p>La evidencia de certeza baja de un ensayo cruzado que incluyó a 73 pacientes con dolor neuropático crónico sugirió que la nabilona podría no producir diferencias en el alivio del dolor en comparación con la dihidrocodeína (DM -0,13 cm en EVA de 10 cm para el dolor, -1,04 a 0,77 cm), funcionamiento físico (DM - 1,2 puntos en la escala de funcionamiento físico SF-36 de 100 puntos, -4,5 a 2,1 puntos),</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>funcionamiento emocional (DM 2,5 puntos en la escala de funcionamiento mental SF-36 de 100 puntos, -2,7 a 7,6 puntos) o funcionamiento social (DM 3,4 puntos en la escala de funcionamiento social SF-36 de 100 puntos, -4,1 a 10,8 puntos); pero una mejora significativa en el funcionamiento del rol (DM 8,9 puntos en 100 puntos SF-36 limitaciones del rol debido a la escala de funcionamiento físico, 1,1 a 16,7 puntos).</p> <p>Cannabis medicinal o cannabinoides versus palma enana americana</p> <p>Evidencia de certeza baja a muy baja de un ensayo que incluyó a 44 pacientes con dolor nocioplásico (prostatitis crónica o síndrome de dolor pélvico crónico) encontró que, en comparación con la palma enana americana, la PEA podría mejorar los síntomas (DM -6,00 en la puntuación internacional de síntomas prostáticos, IC del 95 % - 9,88 a -2,12), pero no la función eréctil (DM 3,00 en el cuestionario del Índice Internacional de Función Eréctil, -0,06 a 6,06). No se observaron efectos secundarios significativos relacionados con el fármaco en ninguno de los brazos de tratamiento.</p>	
13. Johal et al_2020 (57)	Dolor crónico no asociado a cáncer	Cannabis (entre 1% a 9.4% de THC) THC 2,5 mg/cápsula, 5-25 mg THC/día Nabiximols/THC 27mg/mL: CBD 25mg/mL (~0.1mL/spray)	36 estudios publicados entre 2002 y 2018 (4006 participantes). Veintidós de los estudios incluidos eran ensayos de grupos paralelos	Dolor En los 29 ensayos (34 comparaciones) que informaron sobre los resultados del dolor, hubo un efecto significativo del tratamiento que favoreció el uso de cannabinoides sobre el placebo (-0,63, IC del 95 %, -0,85 a -0,42, I2 = 16 %, P <. 00001; evidencia de baja calidad).	Hubo evidencia moderada para apoyar a los cannabinoides en el tratamiento del dolor crónico no relacionado con el cáncer a las 2



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
		<p>Dronabinol/marinol (2,5-15 mg/día) Nabilona (0,5-4 mg/día) Namisol (9-24 mg/día)</p>	<p>(3633 participantes) y 14 eran ensayos cruzados (373 participantes). Todos los estudios compararon una variedad de intervenciones basadas en cannabinoides con un control de placebo, con 5 estudios que tenían más de 1 brazo de tratamiento con cannabinoides. Esto condujo a 43 comparaciones directas de un cannabinoide con un control de placebo en los 36 ensayos individuales.</p>	<p>Cuando se estratificó por período de seguimiento, encontramos que dentro de las primeras 2 semanas, los cannabinoides tuvieron una mayor reducción del dolor en comparación con el placebo (-0,54, IC del 95 %, -0,76 a -0,31, I2 = 0 %; n = 13 ensayos; evidencia de calidad moderada). Esta diferencia se mantuvo a los 2 meses (-0,68, IC del 95 %, de -0,96 a -0,40, I2 = 8 %; n = 13 ensayos; evidencia de baja calidad); sin embargo, disminuyó a los 6 meses (-0,43, IC del 95 %, -0,75 a -0,10, I2 = 30 %; n = 8 ensayos; evidencia de baja calidad), pero aun así siguió siendo significativo. En todos los puntos de tiempo, las formulaciones orales demostraron un efecto superior en comparación con las vías de administración oral y por inhalación. Se encontraron pequeños efectos de los cannabinoides en la reducción del dolor en pacientes con dolor neuropático relacionado con la esclerosis múltiple y aquellos con otras afecciones de dolor neuropático crónico. incluyendo neuropatía sensorial por VIH, dolor posquirúrgico o postraumático, diabetes, dolor torácico funcional, dolor relacionado con pancreatitis dolor abdominal, esclerosis lateral amiotrófica, fibromialgia, hiperalgesia, alodinia y distonía cervical. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los pacientes con</p>	<p>semanas. Se observaron resultados similares en puntos de tiempo posteriores, pero la confianza en el efecto es baja. Hay poca evidencia de que los cannabinoides aumenten el riesgo de experimentar efectos adversos graves, aunque los efectos adversos no graves pueden ser comunes en el corto plazo posterior al uso.</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>artritis reumatoide, que solo tenían datos disponibles de 1 ensayo.</p> <p>Se encontraron diferencias de más de 1 punto a favor de los cannabinoides sobre el placebo con ácido ajulémico dentro de las 2 semanas y con nabilona más allá de las 2 semanas. Se encontraron diferencias leves en duraciones más cortas con la combinación de THC y CBD, THC solo y dronabinol. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la combinación de THC y CBD después de 2 semanas o para CBD solo dentro de 2 semanas.</p> <p>Eventos adversos</p> <p>Los datos relacionados con los EA se informaron en 35 estudios, aunque el informe fue inconsistente, lo que impidió el análisis agrupado de los eventos individuales informados. En comparación con el placebo, los cannabinoides se asociaron con un riesgo similar de EA grave; sin embargo, hubo un mayor número de eventos adversos no graves relacionados con el tratamiento informados para los cannabinoides, debido en gran parte a eventos como mareos, molestias en la garganta, astenia, fatiga, somnolencia, sequedad de boca, aumento del apetito, alucinaciones, náuseas y espasticidad refractaria. No se identificaron estudios que evaluaran los efectos adversos a largo plazo de los cannabinoides, incluso cuando las búsquedas se extendieron a niveles más bajos de evidencia, incluidos ensayos no aleatorios y estudios de</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>cohortes retrospectivos. En general, 225 de 3816 (5,9 %) pacientes informaron un EA grave que requirió una intervención médica o la retirada del ensayo. De estos, 74 de 2176 (3,4 %) ocurrieron en pacientes que recibieron cannabinoides y 53 de 1640 (3,2 %) ocurrieron en pacientes que recibieron placebo, lo que indica una pequeña diferencia general entre los 2 grupos de tratamiento. Todos los EA restantes descritos en el los estudios incluidos se clasificaron como moderados o menores. Entre los que recibieron cannabinoides, 1046 de 2176 (48 %) describieron haber experimentado un EA moderado o menor, en comparación con 648 de 1640 (40 %) de los que recibieron placebo. En general, se informaron 4561 EA individuales (cannabinoides = 3280, placebo = 1281).</p>	
14. Stockings et al_2018 (58)	Dolor crónico no asociado a cáncer	tetrahidrocannabinol; cannabidiol; combinación tetrahidrocannabinol + cannabidiol; cannabis de origen vegetal (por ejemplo, cannabis sativa); y otros cannabinoides, p. ácido tetrahidrocannabinólico (thca), ácido cannabidiólico, cannabidivarina y las formulaciones sintéticas delta-9-	104 estudios comprendían 47 ECA (24 ECA paralelos, 23 ECA cruzados) y 57 estudios observacionales, con un total de 9958 participantes (n= 4271 ECA; 5687 estudios observacionales) publicados entre 1990 y 2018	Cuarenta y ocho estudios examinaron el dolor neuropático, siete estudios examinaron la fibromialgia, uno la artritis reumatoide y otros 48 dolores crónicos no relacionados con el cáncer (DCNC) (13 dolores relacionados con la EM, 6 dolores viscerales y 29 muestras con CNCP mixto o indefinido). En los ECA, los PER para una reducción del dolor del 30 % fueron del 29,0 % (cannabinoides) frente al 25,9 % (placebo), efecto significativo para los cannabinoides, número necesario a tratar para obtener beneficios (NNTB): 24 (IC del 95 %: 15-61); para una reducción del dolor del 50 %, los PER fueron del 18,2 % frente al	La evidencia de la efectividad de los cannabinoides en el CNCP es limitada. Los efectos sugieren que los NNTB son altos y los NNTH bajos, con un impacto limitado en otros dominios. Parece poco probable que los cannabinoides sean medicamentos altamente efectivos para el CNCP.



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
		tetrahidrocannabinol nabilona y dronabinol.		14,4 %; ninguna diferencia significativa. El cambio agrupado en la intensidad del dolor (diferencia de medias estandarizada: -0,14; IC del 95%: -0,20; -0,08) fue equivalente a 3 mm en una escala analógica visual de 100 mm mayor que el placebo. En los ECA, los PER para los EA por todas las causas fueron del 81,2 % frente al 66,2 %; número necesario a tratar para dañar (NNTH): 6 (IC 95% 5-8). No hubo impactos significativos sobre el funcionamiento físico o emocional, y evidencia de baja calidad de mejora del sueño y la impresión global de cambio del paciente.	
15. Bialas et al_2022 (59)	Dolor crónico no asociado a cáncer	Todos los estudios utilizaron cannabis medicinal, ya sea inhalado (fumar o vaporizador) u oral (gotas). Cinco estudios informaron sobre las dosis, que fue de 1,5 g/día en tres estudios sin brindar detalles sobre el contenido promedio de THC y CBD y su rango. Un estudio informó una dosis diaria promedio de 140 mg de THC y 39 mg de CBD.	6 estudios observacionales prospectivos con seguimiento de 26 a 52 semanas publicados entre 2015 y 2021.	Las condiciones de dolor incluyeron mecanismos de dolor nociceptivos, nociplásicos, neuropáticos y mixtos. La certeza de la evidencia para cada resultado fue muy baja. La diferencia media ponderada de la reducción media del dolor fue de 1,75 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,72 a 2,78) en una escala de 0 a 10. El 20,8 % (IC del 95 %: 10,2 % a 34,0 %) de los pacientes notificó un alivio del dolor del 50 % o más. El tamaño del efecto para los problemas del sueño fue moderado y para la depresión y la ansiedad fue bajo. Se informó la finalización del estudio para el 53,3 % (IC del 95 %: 26,8 % a 79,9 %) de los pacientes, con abandonos del 6,8 % (IC del 95 %: 4,3 % a 9,7 %) debido a eventos adversos. Se produjeron eventos adversos graves en el 3,0 % (95 IC 0,02 % a 12,8 %) y el 0,3 % (95 % IC	La información incluida en los estudios observacionales debe considerarse con cautela. En el contexto de los estudios observacionales. Las medicinas basadas en cannabis tuvieron efectos positivos sobre múltiples síntomas en algunos pacientes con CNCP y, en general, fueron bien tolerados y seguros.



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				0,1 % a 0,6 %) de los pacientes fallecieron.	
16. Zeraatkar et al_2022 (60)	Dolor crónico	THC+CBD, nabiximol, dronabinol	39 estudios observacionales publicados entre 2003 a 2020	La evidencia de certeza muy baja sugiere que los eventos adversos son comunes (prevalencia: 26,0 %; IC del 95 %: 13,2 % a 41,2 %) entre los usuarios de cannabis medicinal para el dolor crónico, en particular cualquier evento adverso psiquiátrico (prevalencia: 13,5 %; IC del 95 %: 2,6 % al 30,6%). Sin embargo, la evidencia de certeza muy baja indica que los eventos adversos graves, los eventos adversos que conducen a la interrupción del tratamiento, los eventos adversos cognitivos, los accidentes y las lesiones, y la dependencia y el síndrome de abstinencia son menos comunes y cada uno ocurre típicamente en menos de 1 de cada 20 pacientes. Comparamos estudios con <24 semanas y ≥24 semanas de consumo de cannabis y encontramos más eventos adversos informados entre los estudios con un seguimiento más prolongado (prueba de interacción $p < 0,01$). La palmitoiletanolamida generalmente se asoció con pocos o ningún evento adverso. No se encontraron pruebas suficientes que abordaran los daños del cannabis medicinal en comparación con otras opciones de tratamiento del dolor, como los opiáceos.	Hay evidencia de certeza muy baja de que los eventos adversos son comunes entre las personas que viven con dolor crónico que usan cannabis medicinal o cannabinoides, pero pocos pacientes experimentan eventos adversos graves.
17. Sainsbury et al_2021 (61)	Dolor neuropático crónico	Los medicamentos cannabinoides se administraron a través de una variedad de	Se incluyeron diecisiete referencias en el análisis cualitativo. Cuatro estudios	El metanálisis mostró que hubo una reducción significativa en la intensidad del dolor para THC/CBD en -6,624 unidades ($P < 0,001$), THC en -8,681 unidades ($P < 0,001$) y dronabinol en -6,0	Aunque las intervenciones con THC y THC/CBD proporcionaron una mejoría significativa



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
		<p>métodos y en varias formas de dosificación.</p> <ul style="list-style-type: none"> - THC/CBD: Spray oromucosal Sativex que contiene 2,7 mg de THC y 2,7 mg de CBD o un spray que contiene 2,5 mg de THC y CBD. · Tres de los estudios incluidos usaron cigarrillos de cannabis con THC que variaba del 1 % al 8 %. · Un estudio utilizó un novedoso inhalador manual que funciona con baterías con control de software para controlar con precisión diferentes dosis de THC al 22 % de grado farmacéutico granulado farmacológicamente activo (0,5 mg o 1,0 mg). · Un ensayo estudió concentraciones de THC del 2,5 % al 9,4 % administradas por inhalación utilizando un tubo de titanio. · Cuatro estudios utilizaron cannabis vaporizado inhalado como tratamiento de comparación con concentraciones de 	<p>siguieron un diseño paralelo de ECA y 13 estudios siguieron un diseño cruzado. Publicados entre 2002 y 2016</p>	<p>unidades (P = 0,001). 008) en comparación con el placebo en una escala de 0 a 100. CBD, CBDV y CT-3 no mostraron diferencias significativas. Los pacientes que tomaban THC/CBD tenían 1,756 veces más probabilidades de lograr una reducción del dolor del 30 % (P = 0,008) y 1,422 veces más probabilidades de lograr una reducción del 50 % (P = 0,37) que el placebo. Los pacientes que recibieron THC tuvieron una mejoría un 21 % mayor en la intensidad del dolor (p = 0,005) y tenían 1,855 veces más probabilidades de lograr una reducción del dolor del 30 % que el placebo (p < 0,001).</p> <p>Eventos adversos</p> <p>Los eventos adversos (EA) y los efectos secundarios de los ECA incluyeron, entre otros, ansiedad, sedación, mareos, náuseas y fatiga. Dos publicaciones informaron que no hubo efectos secundarios graves relacionados con el estudio. Un estudio informó que treinta y un pacientes (91,2 %) tuvieron al menos un EA relacionado con el estudio, indicando que la diarrea y la boca seca de gravedad leve fueron los EA más comunes, y un paciente se retiró debido a un EA (tos) durante el CBDV tratamiento. Otro ECA informó los efectos secundarios del ensayo en un artículo posterior. Un estudio no enumeró los eventos adversos, pero indicó que, de los 30 pacientes asignados al azar, seis se retiraron debido a los eventos adversos.</p>	<p>en la intensidad del dolor y era más probable que proporcionarán una reducción del dolor del 30 %, la evidencia fue de calidad moderada a baja. Se necesita más investigación para CBD, dronabinol, CT-3 y CBDV.</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
		<p>THC que oscilaban entre el 1 % y el 7 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> - CBDV: un estudio utilizó dosis de 8 ml (400 mg) de CBDV disueltas en aceite de sésamo por vía oral. - Cannabinoide sintético: dos de los estudios utilizaron cápsulas (análogo de cannabinoide sintético CT-3 en cápsulas de 10 mg y molécula de THC sintética dronabinol en cápsulas de 2,5 mg). 			
18. Price et al_2022 (81)	Dolor Lumbar	Nabilona, Dronabinol, THC, CBD	3 ECA y un estudio de cohorte publicados entre 2006 y 2019	<p>Hubo una disminución estadísticamente significativa en la intensidad del dolor espinal informado al final del estudio tanto en el grupo por intención de tratar como en el análisis por protocolo. Además, hubo una disminución estadísticamente no significativa en la intensidad promedio del dolor espinal y una mejora en la calidad de vida informada durante las últimas 4 semanas del estudio. Ningún estudio examinó específicamente el uso de cannabis para el dolor de espalda quirúrgico.</p> <p>Se informaron EA en todos los estudios, y la mayoría se clasificaron como no graves. Con respecto al uso de cannabinoides, se informó un evento adverso grave: un participante sufrió una fractura del cuello femoral luego de una caída que se pensó que se debió a una</p>	<p>En todos los artículos, el cannabis demostró ser eficaz para tratar el dolor de espalda con un perfil de efectos secundarios aceptable.</p> <p>Sin embargo, falta un seguimiento a largo plazo. Dado que el cannabis medicinal se utiliza con más frecuencia por su efecto analgésico y los pacientes se "autorecetan" cannabis para el dolor de espalda, se necesitan estudios</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				interacción entre la nabilona y un agente farmacéutico diferente. Un participante que recibió dronabinol se retiró del estudio debido a efectos secundarios inaceptables autoinformados. No se observaron otros retiros entre los usuarios de cannabinoides.	adicionales para que los proveedores de atención médica recomienden con confianza la terapia con cannabis para el dolor de espalda.
19. Mücke et al_2018 (62)	Dolor neuropático	Los estudios duraron de 2 a 26 semanas y compararon un aerosol bucal con una combinación de tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) derivados de plantas (10 estudios), un cannabinoide sintético que imita al THC (nabilona) (dos estudios), hierba de cannabis inhalada (dos estudios) y THC de origen vegetal (dronabinol) (dos estudios) frente a placebo (15 estudios) y un analgésico (dihidrocodeína) (un estudio)	16 ECA publicados entre 2004 a 2017	Los medicamentos a base de cannabis pueden aumentar el número de personas que logran un alivio del dolor del 50 % o más en comparación con el placebo (21 % frente a 17 %; diferencia de riesgos (DR) 0,05 (intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,00 a 0,09); NNTB 20 (95 % IC 11 a 100); 1001 participantes, ocho estudios, evidencia de baja calidad). La evidencia de mejoría en la Impresión global del cambio del paciente (PGIC) con cannabis se calificó como de muy baja calidad (26 % versus 21 %; DR 0,09 (IC del 95 %: 0,01 a 0,17); NNTB 11 (IC del 95 %: 6 a 100); 1092 participantes, seis estudios). Más participantes se retiraron de los estudios debido a eventos adversos con medicamentos a base de cannabis (10 % de los participantes) que con placebo (5 % de los participantes) (DR 0,04 (IC del 95 %: 0,02 a 0,07); NNTB 25 (IC del 95 %: 16 a 50); 1848 participantes, 13 estudios, evidencia de calidad moderada). No hubo evidencia suficiente para determinar si los medicamentos a base de cannabis aumentan la frecuencia de eventos adversos graves en comparación con el placebo (DR 0,01 [IC del 95%: -0,01 a	Los posibles beneficios de los medicamentos a base de cannabis (cannabis a base de hierbas, THC derivado de plantas o sintético, aerosol bucal de THC/CBD) en el dolor neuropático crónico podrían verse superados por sus daños potenciales. La calidad de la evidencia para los resultados de alivio del dolor refleja la exclusión de los participantes con antecedentes de abuso de sustancias y otras comorbilidades significativas de los estudios, junto con los tamaños de muestra pequeños.



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>0,03]; 1876 participantes, 13 estudios, evidencia de calidad baja). Los medicamentos a base de cannabis probablemente aumentan el número de personas que logran un alivio del dolor del 30 % o más en comparación con el placebo (39 % versus 33 %; DR 0,09 (IC del 95 %: 0,03 a 0,15); NNTB 11 (IC del 95 %: 7 a 33); 1586 participantes, 10 estudios, evidencia de calidad moderada). Los medicamentos a base de cannabis pueden aumentar los eventos adversos del sistema nervioso en comparación con el placebo (61 % versus 29 %; DR 0,38 (IC del 95 %: 0,18 a 0,58); NNTH 3 (IC del 95 %: 2 a 6); 1304 participantes, nueve estudios, calidad baja evidencia). Se produjeron trastornos psiquiátricos en el 17 % de los participantes que usaban medicamentos a base de cannabis y en el 5 % que usaban placebo (DR 0,10 (IC del 95 %: 0,06 a 0,15); NNTH10 (IC del 95 %: 7 a 16); 1314 participantes, nueve estudios, de baja calidad evidencia). No encontramos información sobre riesgos a largo plazo en los estudios analizados</p>	
20. Votrubec et al_2022 (63)	Dolor maxilofacial	Nabilona, CBD, AZD1940, GW824166, THC intravenoso comparado frente a placebo o AINEs (Naproxeno, Ibuprofeno)	5 ECA publicados entre 1977 y 2019	De los cinco artículos incluidos, uno informó un efecto significativo sobre el alivio del dolor del trastorno temporomandibular usando una formulación tópica de cannabidiol en comparación con un placebo. Cuatro artículos no informaron efectos significativos de los cannabinoides para	Aunque un estudio informó un efecto positivo, existe evidencia insuficiente para respaldar un beneficio clínico tangible de los cannabinoides en el



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>el control del dolor en diversas afecciones de dolor orofacial.</p>	<p>manejo del dolor orofacial, se recomienda más investigación para investigar los beneficios del uso de cannabinoides.</p>
<p>21. Spanagel et al_2021 (64)</p>	<p>Trastornos del sueño y del apetito</p>	<p>Nabilona, Dronabinol y Cannabidiol</p>	<p>ECA, 17 que evaluaron trastornos del sueño y 15 del apetito, realizados entre 2004 y 2020 en 1479 y 1974 pacientes respectivamente. .</p>	<p>Seis ECA usaron CBD oral, que incluyeron 1027 pacientes, de los cuales el 92 % completaron el ensayo. La mayoría de los pacientes se caracterizaron por epilepsia (n = 939) y en un estudio los pacientes padecían esquizofrenia (n = 83). Las dosis oscilaron entre 20 y 50 mg/día para la epilepsia y 1000 mg/día para la esquizofrenia, durante un período de 14 a 16 semanas y 6 semanas, respectivamente. En todos los estudios, el CBD se comparó con un placebo y la disminución del apetito se evaluó como evento adverso. En cuatro de los 5 ECA que incluyeron pacientes epilépticos, se demostró que el CBD reduce el apetito. En el estudio que incluyó a pacientes esquizofrénicos no se informó ningún efecto sobre el apetito. Once ECA usaron THC sintético oral (dronabinol o nabilona), que incluyeron 1093 pacientes de los cuales el 78% completó el estudio. La proporción principal (36%) eran pacientes de cáncer con quimioterapia (4 ECA (n = 402)), seguido por 31% pacientes postoperatorios, 17% eran personas dependientes de uso de sustancias (n =</p>	<p>Los cannabinoides aprobados pueden disminuir el apetito como un efecto secundario negativo, un efecto que parece estar impulsado por el CBD. Los productos cannabinoides aprobados no afectan negativamente el sueño en pacientes somáticos y psiquiátricos.</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>182), 11% pacientes con dolor crónico (n = 118), y un único. Las dosis oscilaron entre 4,5 y 50 mg/día para el THC sintético y entre 0,5 y 8 mg/día de nabilona, administrada de forma aguda o subcrónica (menos de 1 semana) en 4 ECA o durante períodos más prolongados (3 a 8 semanas) en los estudios restantes. De los 11 ECA, se comparó THC o nabilona con placebo en 7 de ellos, mientras que 4 ECA utilizaron un control activo para las náuseas o el dolor. La mayoría de los estudios midieron la disminución del apetito como evento adverso, y en 4 de ellos fue un desenlace primario o secundario. En general, los resultados mostraron que el apetito no disminuyó y solo un estudio encontró una disminución del apetito en pacientes dependientes de opioides que completaron la desintoxicación. Sin embargo, en un estudio, se administró tratamiento conjunto con naltrexona y la naltrexona puede reducir el apetito, lo que explica por qué en este estudio se notificó una disminución del apetito. En otro estudio anterior se encontró un aumento del apetito en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia.</p> <p>Con respecto a la evaluación sobre trastornos del sueño. Cuatro de los ECA utilizaron CBD oral o sublingual, con 361 pacientes de los cuales el 85% (n = 309) completaron el ensayo. Cada estudio utilizó diferentes pacientes. La mayor proporción, con un 47% eran epilépticos,</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>seguido de un 24% de esquizofrénicos, un 22% de pacientes drogodependientes y 7 % de participantes mixtos con dolor crónico. Las dosis oscilaron entre 2,5 mg/día en pacientes con dolor crónico y 1000 mg/día para pacientes esquizofrénicos durante un período de 2 a 13 semanas. En todos los estudios, el CBD se comparó con un placebo y la disminución del sueño se evaluó como evento adverso. En todos los ECA, el CBD no redujo el sueño.</p> <p>Catorce ECA usaron THC sintético oral (dronabinol o nabilona), que incluyeron 1027 pacientes de los cuales el 80% (n = 826) completó el estudio. De los participantes aleatorizados, la mayor proporción con el 71 % eran pacientes de cáncer con dolor crónico (9 ECA (n = 728)), seguido por un 18% de pacientes drogodependientes (2 ECA (n = 182)), 6% pacientes con cáncer (n = 64), y 5% pacientes con demencia (2 ECA (n = 53)). Las dosis variaron de 2,5 a 30 mg/día para el THC sintético y de 0,5 a 2 mg/día para la nabilona, administradas durante diferentes periodos de tiempo, desde la administración aguda hasta las 14 semanas. De los 14 ECA, se comparó THC o nabilona con placebo en 12 de ellos, mientras que 2 ECA utilizaron un control activo para las náuseas o el dolor (ibuprofeno).</p> <p>La mayoría de los estudios midieron la disminución del sueño como evento adverso, y solo en dos de ellos fue un</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>desenlace secundario. Todos los estudios que midieron la disminución del sueño como efecto adverso no encontraron ningún efecto. Los dos ECA que midieron la disminución del sueño como resultado secundario encontraron un efecto negativo (menos reducción/perturbación del sueño) en pacientes que padecían dolor crónico</p>	
<p>22. Thanabalasingam et al_ 2021 (65)</p>	<p>Enfermedad de Parkinson</p>	<p>De los nueve estudios que se basaron en intervenciones, tres usaron el fitocannabinoide CBD (33%), dos usaron el cannabinoide sintético nabilona (22%), dos usaron el cannabis casero de los participantes (22%), uno usó el endocannabinoide anandamida (11 %) y uno utilizó un extracto etanólico de Cannabis sativa estandarizado a 3,5 mg de Δ9-THC y 1,25 mg de CBD por cápsula (11%). Los comparadores incluyeron placebo en cápsulas idénticas, neurotensina, neuroquinina B o ningún grupo de control. Las dosis del tratamiento variaron</p>	<p>6 ECA y 9 estudios observacionales publicados entre el 2000 y 2020</p>	<p>Medida de resultado primaria: Función motora La eficacia con respecto a la mejora de la función motora se midió más ampliamente en los estudios que utilizaron la parte 3 de la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS), que ha sido revisada para uso clínico por especialistas de la Sociedad de Trastornos del Movimiento. La subescala UPDRS III se basa en exámenes y es una suma de puntajes de 27 observaciones clínicas con un puntaje total que va de 0 a 108. Trece estudios examinaron la función motora, de los cuales cuatro eran ECA, tres eran estudios observacionales abiertos y seis eran estudios retrospectivos basados en cuestionarios. Estos estudios fueron muy heterogéneos con respecto a la medición de los resultados. Utilizaron la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS), mediciones de la amplitud del temblor, escalas subjetivas de discapacidad motora o autoinformes de los pacientes sobre la mejora de los</p>	<p>Aunque los estudios observacionales establecen el alivio subjetivo de los síntomas y el interés por el MC entre los pacientes con EP, no hay pruebas suficientes para respaldar su integración en la práctica clínica para el tratamiento de los síntomas motores. Esto se debe principalmente a la falta de datos de buena calidad.</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
		<p>ampliamente entre los estudios, empleando dosis estándar, basadas en el peso y en aumento.</p>		<p>síntomas motores como métricas de resultados. Solo uno de los cuatro ECA, que incluyó a 24 pacientes que recibieron una dosis única de CBD oral, mostró una mejora significativa en términos de amplitud del temblor ($p < 0,05$), pero no de frecuencia ($p = 0,899$), usando una dosis única. administración de MC. Los resultados de este estudio no fueron susceptibles de metanálisis debido a la heterogeneidad significativa en los constructos de la herramienta de medición de resultados y en las estadísticas utilizadas para informar los datos a pesar de utilizar un modelo de efectos aleatorios.</p> <p>Los tres ECA restantes midieron la mejora en los resultados motores mediante el cambio en las puntuaciones motoras de UPDRS III desde la evaluación inicial hasta la evaluación final después de que se completó la intervención.</p> <p>administrado. Los datos de estos tres ECA analizaron los resultados de 83 pacientes. No hubo una mejora significativa en las puntuaciones motoras de la UPDRS durante la duración del uso en uno 33 de los tres estudios ($p = 0,675$). Los otros dos ECA informaron un empeoramiento de las puntuaciones en el brazo de MC durante la duración del uso, pero el cambio fue peor en el brazo de placebo en comparación con el brazo de MC. Como tal, aunque un metanálisis de la variación en las puntuaciones de UPDRS III favoreció el consumo de</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>cannabis con una diferencia media de - 0,21, esto no fue estadísticamente significativo (IC del 95 %: -4,15 a 3,72; p = 0,92). No se observó heterogeneidad estadística cuando se utilizó un modelo de efectos aleatorios.</p> <p>Nueve de los 13 estudios que examinaron los resultados motores fueron observacionales, como se describió anteriormente. Los tres estudios abiertos demostraron una mejora en las puntuaciones motoras medias de UPDRS III, con mejoras estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en dos de los tres estudios. En particular, estos dos estudios involucraron la administración de una sola dosis. Solo el único estudio que no demostró una mejora significativa tuvo una duración de uso de 4 semanas. De los seis estudios retrospectivos basados en cuestionarios, dos estudios no analizaron estadísticamente sus resultados y optaron por informar el número de participantes que informaron una mejoría subjetiva en los síntomas motores con el uso de MC. Tres de los seis estudios basados en cuestionarios (50 %) demostraron una mejora estadísticamente significativa en la carga de síntomas motores utilizando autoinformes de los participantes. Solo uno de los estudios basados en cuestionarios no informó diferencias significativas en los resultados motores entre los usuarios de MC y los no usuarios en términos de la subescala</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>motora de una escala neurológica subjetiva completada por los participantes.</p> <p>Aunque la mayoría de los estudios observacionales incluidos, que carecen de controles apropiados, demuestran un efecto favorable con la intervención, la evidencia general de los estudios controlados no respalda una mejora significativa en los síntomas motores de la EP con el uso de CM. En particular, todos los estudios incluidos tenían un alto riesgo de sesgo.</p> <p>Resultado primario: discinesia</p> <p>Ocho de los estudios incluidos informaron datos de resultados primarios relacionados con el alivio de la discinesia y la LID. Cuatro de estos estudios fueron ECA, uno fue un estudio observacional abierto, y los tres restantes fueron estudios retrospectivos basados en cuestionarios.</p> <p>La subpuntuación de la parte IV de la UPDRS, que captura las complicaciones de la terapia, se usó con más frecuencia para medir los datos de LID en los estudios. Las escalas de discinesia de Rush y Bain y los autoinformes de los pacientes sobre la mejoría de los síntomas también se utilizaron para evaluar la discinesia en una minoría de estudios. Los datos de discinesia no fueron susceptibles de metanálisis debido a la heterogeneidad significativa en las herramientas de medición y las estadísticas descriptivas no combinables utilizadas para informar los datos. Solo</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>1/8 (12%) de los estudios incluidos informaron una mejoría estadísticamente significativa en la discinesia ($p < 0,05$) con el uso de cannabis. Este estudio fue un ECA que utilizó nabilona para evaluar el alivio de la LID. Aunque 4/8 (50%) de los estudios muestran efecto estimaciones consistentemente a favor de la intervención, éstas no fueron estadísticamente significativas. De estos, se usaron puntajes objetivos para medir la discinesia en dos ECA y un ensayo abierto, mientras que</p> <p>Los autoinformes de mejoría de los pacientes se utilizaron en un estudio basado en cuestionarios. Dos de los estudios basados en cuestionarios solo informaron el número de participantes que informaron una mejoría subjetiva en la discinesia sin ningún análisis estadístico. En general, no hubo pruebas suficientes para apoyar el uso de CM para aliviar la discinesia.</p> <p>Resultado secundario: datos de seguridad</p> <p>No se informaron eventos adversos graves en ninguno de los 12 estudios que examinaron el resultado secundario de seguridad; en general, los medicamentos del estudio fueron bien tolerados. Solo dos estudios utilizaron escalas o encuestas de eventos adversos para capturar datos de seguridad. La mayoría de los estudios informaron el número de participantes que describieron efectos secundarios específicos y un subconjunto de estos efectos</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>secundarios clasificados descriptivamente como de naturaleza física o psicotrópica. Balash et al. proporcionar datos de seguridad durante el período de uso más largo, 19,1 meses. Informan efectos psicotrópicos que incluyen confusión, ansiedad, alucinaciones, amnesia a corto plazo y psicosis en el 38 % (n=18) de los participantes y efectos adversos físicos que incluyen inestabilidad, mareos, disnea y tos en el 45 % (n=21) de los participantes.</p> <p>Los efectos secundarios informados con mayor frecuencia en todos los estudios fueron fatiga, inestabilidad y mareos. Solo 15 (0,66 %) de los 2266 participantes inscritos en los estudios que examinaron los datos de seguridad informaron que suspendieron el MC durante el período de estudio debido a efectos secundarios intolerables o ineficacia. Estos efectos secundarios culpables no se especificaron. Entre los ECA, solo dos participantes se retiraron del brazo de intervención del estudio: uno por vértigo y el otro por hipotensión postural sintomática. En resumen, el cannabis y sus derivados fueron ampliamente bien tolerados en todos los estudios, aunque estos estudios generalmente se basaron en el informe de los pacientes y evaluaron los efectos secundarios durante períodos de uso relativamente cortos (≤ 4 semanas).</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
23. de Carvalho Reis et al_2020 (66)	Epilepsia resistente al tratamiento	Para cada estudio, se utilizó CBD solo sin otros antiepilépticos habituales. En siete estudios, se usó 50 mg/kg/día como dosis máxima y tres usaron 20 mg/kg/día, ambos administrados por vía oral.	Se incluyeron un total de dieciséis estudios para el análisis descriptivo, con cuatro para el metanálisis.	<p>El tratamiento con CBD fue eficaz en comparación con el placebo y la razón de probabilidad (OR = 3,09, IC 95 % = 2,27–4,21; p 0,00001) indicó que esta diferencia era estadísticamente significativa. El perfil de EA está relacionado con los EA tolerables que se encuentran en los estudios que evalúan tanto el CBD como el CNB medicinal, lo que revela en qué estudio los EA son más comunes.</p> <p>tratamiento con BGC, aunque no se encontró diferencia significativa (OR = 0,95, IC 95% = 0,71-1,27; p = 0,74). Estos también comparan los EA en los tratamientos con CBD a corto y largo plazo, de los cuales se observó una mayor tendencia de EA en el tratamiento a largo plazo, y esta diferencia fue significativa (OR = 0,89, IC 95% = 0,80-0,98; p 0,00001) .</p> <p>A niveles bajos de THC, el extracto de CNB tiene una eficacia notable, con efectos adversos menores. De hecho, según el perfil AE, la seguridad del CNB medicinal es similar a la del CBD puro. El perfil AE fue más favorable para el uso de CBD a largo plazo (p 0.00001). Estos datos sugieren una evolución dependiente del tiempo del tratamiento de la epilepsia con CBD en términos del perfil de EA porque los EA son más frecuentes al inicio del tratamiento.</p>	cannabidiol es más efectivo que el placebo, independientemente de la etiología de los síndromes epilépticos y la dosis. En general, el perfil de EA no difirió entre los tratamientos con cannabidiol o cannabis medicinal, aunque sí difirió favorablemente para el tratamiento a largo plazo que para el tratamiento a corto plazo.
24. De Almeida Pereira et al_2018 (67)	Epilepsia	Cannabidiol a dosis entre 20-50mg/kg/día frente a placebo. Se	3 ECA y 3 cohorte sin grupo control publicados entre 1980 y 2018	Todos los estudios mostraron una mejora en la frecuencia de las convulsiones después del uso de cannabidiol (CBD), con un porcentaje de reducción que va	El uso terapéutico de cannabidiol se asoció con una reducción en la



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
		<p>permitió el uso de otros antiepilépticos</p>		<p>desde el 43,9 % hasta más del 90 %, en comparación con la frecuencia anterior. No existe relación entre el porcentaje de disminución de convulsiones y el tiempo de tratamiento al comparar los trabajos. El experimento de CUNHA et al (1980) evaluaron en una primera fase el uso en pacientes sanos, sin alteraciones en los exámenes clínicos y de laboratorio (EEG, hemograma, bilirrubina, transaminasas, creatinina y examen de orina). Los pacientes fueron aleatorizados y no hubo informes de efectos psicotrópicos ni cambios en las pruebas clínicas y de laboratorio. En una segunda fase, evaluó el patrón electroencefalográfico de 15 pacientes epilépticos refractarios a la medicación convencional, divididos en grupos placebo e intervención, observando una disminución de la frecuencia de crisis a lo largo del estudio, con mejoría del patrón de trazado en pacientes que usaban cannabidiol 200 a 300 mg al día. Hubo una falla metodológica en cuanto al análisis estadístico.</p> <p>DEVINSKY et al. (2016) evaluaron el porcentaje de reducción mensual por tipo de crisis, siendo la mejor respuesta la crisis focal (55 %), seguida de la atónica (54,3 %), la tónica (36,5 %) y la tónico-clónica (16 %). DEVINSKY et al. (2017) seleccionaron pacientes de Dravet y encontraron una reducción del 38,9 % de las convulsiones en el grupo de cannabidiol frente a una reducción del 13,3 % en el grupo de control. En el</p>	<p>frecuencia de las crisis epilépticas, además de una mejora general en la calidad de vida de las personas con epilepsia refractaria. Sin embargo, se necesitan nuevos estudios aleatorizados doble ciego para la validación interna y externa.</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>mismo estudio, el 62 % de los cuidadores informó una mejora en la impresión general del paciente frente al 34 % del grupo de placebo, utilizando la escala Caregiver Global Impression of Change. La somnolencia (33 %) fue el principal efecto secundario, seguido de la diarrea (31 %), que se observó con dosis superiores a 15 mg/kg.</p> <p>El estudio de HESS et al. (2016) analizaron pacientes con epilepsia refractaria y esclerosis tuberosa. Después de 3 meses de tratamiento con CBD, la tasa de respuesta fue del 50 %, con un cambio medio en la frecuencia de las convulsiones del 48,8 %. Las mejoras cognitivas y conductuales informadas durante el tratamiento se documentaron a través de los informes de los padres, quienes informaron mejoras cognitivas en el 85,7 % de los casos con retrasos globales en el desarrollo y la conducta, además de mejoras en el 66,7 % de los casos con problemas conductuales.</p> <p>El estudio de KAPLAN et al. (2017) reclutaron pacientes con síndrome de Sturge-Weber, pero solo se incluyeron 5 pacientes. Fueron seguidos durante aproximadamente 14 semanas. Un individuo se retiró por falta de respuesta y los otros cuatro permanecieron por más de 60 semanas. Los resultados no aportan evidencia para sacar conclusiones respecto a la eficacia en este grupo de pacientes, debido a la muestra no significativa, pero sugieren</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>que el CBD tiene una buena tolerabilidad en estos pacientes.</p> <p>El experimento de THIELE et al. (2018) utilizaron pacientes con Síndrome de Lennox Gastaut y demostraron, con significación estadística, una reducción en el número de convulsiones mensuales en el grupo CBD, en comparación con el grupo placebo, con una mediana de 41,2% y 13,7% en relación con el valor de base, respectivamente. Un paciente falleció, lo que no se atribuyó al ensayo clínico aleatorizado, sin embargo el autor no aclara la justificación y qué criterios se utilizaron para descartar la relación causal con el desenlace.</p> <p>Los efectos adversos encontrados fueron somnolencia, diarrea, disminución del apetito, cambios de comportamiento, vómitos, pirexia, irritabilidad, agitación, cambios de peso, disminución de la calidad del sueño, confusión mental, aumento temporal de las convulsiones, protrusión del ojo derecho, cansancio, dolor epigástrico, sudoración, hepatotoxicidad, alteración de la marcha y cambio en la concentración de fármacos antiepilépticos asociados.</p> <p>THIELE et al. (2018) notaron efectos secundarios más significativos en el grupo que usó clobazam asociado.</p> <p>DEVINSKY et al. (2016) (25) identificaron que el CBD altera las concentraciones de los fármacos antiepilépticos, en este caso, clobazam y valproato. Hubo un aumento de los efectos secundarios a dosis superiores a 15 mg/kg/día, según</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
25. Treves et al_2021 (68)	Niños	Extracto CBD, CBD, nabilona, nabiximol (1:1 THC y CBD), ASD (extracto de cannabis de toda la planta, CBD purificado y THC, ambos contenían CBD y THC en una proporción de 20:1 respectivamente)	8 ECA publicados entre 1987 y 2021	<p>DEVINSKY et al. (2016) y 25 mg/kg/día, en el estudio de KAPLAN et al. (2017).</p> <p>Cinco estudios han informado sobre los resultados relacionados con el control de las convulsiones: tres de ellos evaluaron el tratamiento con CBD en el síndrome de Dravet, mientras que las intervenciones en los dos estudios restantes incluyeron extractos mixtos de CBD-THC que evaluaron su eficacia para el tratamiento de la espasticidad y el TEA (y sin embargo informaron sobre eventos convulsivos dentro de los estudios). El riesgo relativo combinado mostró que el CBD probablemente da como resultado una reducción del 50 % en la tasa de convulsiones desde el inicio (RR = 1,69, IC del 95 % [1,20–2,36], valor de p = 0,002, I 2 = 0 %). Un análisis combinado basado en cinco estudios incluidos mostró que los productos que contienen CBD no se asociaron con una disminución de los episodios de convulsiones en comparación con el placebo (RR = 0,71, IC del 95 % [0,41–1,24], valor de p = 0,23, I 2 = 23 %). Un análisis de subgrupos centrado en productos de CBD puro sugiere que estos productos probablemente disminuyen los eventos de convulsiones informados frente a placebo (RR = 0,59, IC del 95 % [0,36 -0,97], valor de p = 0,03, I 2 = 16 %), mientras que el THC mixto Los productos :CBD (nabiximols utilizados en el estudio realizado por Fairhurst et al., y la extracción de CBD:THC 20:1 utilizada en el estudio</p>	El cannabidiol se asocia con una mejoría clínica en el síndrome de Dravet. Sin embargo, el cannabidiol también se asocia con una disminución del apetito. También se informaron eventos mentales adversos; sin embargo, se deben realizar más investigaciones para evaluar bien este resultado.



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>realizado por Aran et al.) no están asociados con esta disminución (RR=1,35, IC del 95 % [0,46–4,03], valor de p=0,59, I²=0%). El análisis agrupado mostró una reducción en la mediana estimada de CGIC (diferencia mediana estimada = (-1), IC del 95 % [-1,39–(-0,60)], valor de p <0,001, respectivamente).</p> <p>Dos ECA cruzados de tamaño pequeño examinaron el efecto de la nabilona como antiemético en comparación con el tratamiento convencional (proclorperazina o domperidona) en niños tratados con quimioterapia, incluido un total de 48 participantes. La evidencia sugiere que la nabilona da como resultado una reducción en el número de eventos informados de vómitos y arcadas (Diferencia de medias: -11,517, IC del 95 % [-17,908–(-5,127)], valor de p < 0,001, I² = 0 %). El resultado de la gravedad de las náuseas no se agrupó porque solo estaba disponible en uno de los dos estudios, mientras que el resultado de la preferencia del paciente no se ajustó a ningún cálculo metanalítico.</p> <p>Seis estudios, incluidos 513 pacientes, informaron eventos adversos graves durante los ensayos de tratamiento en MC: tres de ellos involucraron CBD, un estudio involucró una mezcla de CBD:THC en una proporción de 20:1, respectivamente, un estudio involucró nabilona, el estudio restante involucró nabiximols. El análisis combinado sugiere que la exposición a CM puede</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p> aumentar el riesgo de eventos adversos graves en comparación con los grupos de control (RR = 1,59, IC del 95 % [0,85–2,98], valor de p = 0,18, I² = 0 %). En TSA, los límites de O'brein-feming no se cruzaron, y el IS estimado para alcanzar resultados concluyentes en un metanálisis es de 1768 pacientes aleatorizados. El análisis relacionado con la disminución del apetito incluyó todos los estudios informados sobre estos eventos, es decir, cinco estudios, de los cuales cuatro se trataron con CBD puro, mientras que el estudio restante se trató con un producto de CBD predominante. La evidencia sugiere que el CBD puede resultar en una disminución relevante del apetito (RR = 2,10, IC del 95 % [0,96–4,62], valor de p = 0,07, I² = 22 %), aunque no se alcanzó la significación estadística. Dado que la mayoría de los datos se centraron en los productos de CBD, el análisis de subgrupos por compuesto fue menos factible y se realizó NMA. Según la NMA, una dosis alta de CBD (20 mg/kg/d) se asoció con una disminución del apetito, mientras que una dosis más baja (10 mg/kg/d) también podría estar asociada con una disminución del apetito, aunque el tamaño del efecto fue bastante limitado. y los resultados no alcanzaron significación estadística (RR=2,40, IC 95% [1,39–4,15], RR=1,23 IC 95% [0,61–2,47], respectivamente, I²=0%). Se encontró una tendencia similar para otros eventos GI (a saber, diarrea, malestar </p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>estomacal, náuseas, arcadas y vómitos) en el metanálisis que incluye tres estudios de CBD, un estudio con un producto de CBD enriquecido y un estudio con nabiximols, aunque sin alcanzar estadísticas significación (RR = 1,63, IC del 95 % [0,96–2,76], valor de p = 0,07, I² = 62 %). El análisis de subgrupos reveló que el CBD está asociado con eventos de hiperactividad gastrointestinal (RR = 2,30, IC del 95 % [1,28–4,12], valor de p = 0,005, I² = 0 %), mientras que no se encontró evidencia de que los productos mixtos estén asociados con estos eventos (RR=1,04, IC del 95 % [0,633–1,73], valor de p=0,88, I²=0 %).</p> <p>Debido a las variadas tasas de incidencia de estos eventos y múltiples eventos informados en el mismo paciente, no se realizó un análisis agrupado. En casi todos los estudios, la tasa de incidencia de eventos mentales adversos en el grupo de CM fue mayor que en el grupo de control, independientemente de la indicación y la composición del producto de MC. En cuatro de ocho estudios los resultados son estadísticamente significativos.</p> <p>Cuatro estudios, incluidos 463 pacientes, informaron resultados de infecciones y pirexia durante los ensayos: tres de ellos involucraron CBD y un estudio involucró nabiximols. El análisis agrupado de infecciones demostró resultados algo contradictorios, lo que sugiere que el tratamiento con MC no aumenta el riesgo</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>de infecciones con hallazgos muy heterogéneos (RR = 0,94, IC del 95 % [0,47–1,76], valor de p = 0,77, I2 = 75 %). NMA reveló que ni las dosis más altas están asociadas con un cambio en el riesgo de infecciones. Por otro lado, un análisis agrupado sugiere que los MC pueden aumentar ligeramente el riesgo de episodios de pirexia (RR=1,41, IC del 95 % [0,60–3,33], valor de p=0,44, I2=0 %), aunque no se alcanzó significación estadística.</p>	
<p>26. Landrigan et al_2022 (69)</p>	<p>Cognición en Esclerosis múltiple</p>	<p>preparaciones de cannabinoides medicinales, específicamente Sativex (n = 5) y nabilona (n = 1), así como delta-9-tetrahidrocannabinol puro (Namisol, n = 1) o extracto de cannabis en formulaciones de cápsulas orales (n = 1). También se incluyeron estudios de cigarrillos de marihuana medicinal (preliados, n = 1) y uso recreativo o callejero de cannabis (n = 7).</p>	<p>Los estudios representaron múltiples diseños metodológicos, incluidos transversales (n = 7), cruzados (n = 5), ensayos controlados aleatorios (ECA; n = 3), observacionales (n = 1) y recopilaciones de datos retrospectivos del mundo real (n = 1). Publicados entre 2004 y 2020</p>	<p>Ocho de los estudios incluyeron medidas de memoria verbal. Los efectos del cannabis y las preparaciones de cannabinoides medicinales sobre la memoria verbal fueron mixtos. Alessandria et al. (2020) encontraron una mejoría en la memoria verbal en el CVLT-II después de 6 y 12 meses de uso diario de Sativex en PwMS con espasticidad, pero no encontraron cambios en las pruebas de recuerdo libre y con claves del SRT (FCSRT), una tarea similar para el uso inmediato y posterior. recuerdo tardío de la información verbal. Por el contrario, en el RCT de 4 semanas de Rog et al. (2005) de Sativex para pwMS y dolor central, el grupo de placebo mostró una mejoría mayor en las puntuaciones de SRT-LTS que el grupo de Sativex. Un estudio observacional de 6 meses de tratamiento con Sativex para la espasticidad no informó diferencias en el recuerdo de historias en el BSRT (Russo et al., 2016).</p>	<p>La literatura existente sobre la concurrencia del consumo de cannabis y la EM carece de evidencia de alta calidad para recomendar a favor o en contra de las terapias con cannabis y cannabinoides para la EM con base en los efectos cognitivos. Los datos existentes sugieren que la cognición puede verse afectada de manera diferente en PwMS según el tipo de producto, la duración del uso y la indicación. Los estudios futuros</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>Entre los estudios transversales que compararon grupos de usuarios y no usuarios de cannabis a base de plantas, dos no informaron diferencias en la memoria verbal entre los grupos en las medidas del CVLT-II (Honarmand et al., 2011; Patel y Feinstein, 2017) mientras que dos otros no informaron diferencias en las medidas de memoria verbal del SRT (Ghaffar y Feinstein, 2008; Pavisian et al., 2014). Sin embargo, Feinstein et al. (2019) informaron mejoras significativas en la memoria verbal en la medida de almacenamiento a largo plazo de la SRT cuando se pidió a los grandes consumidores de cannabis a largo plazo que se abstuvieran de consumir cannabis durante cuatro semanas, en relación con los consumidores persistentes.</p> <p>Siete estudios incluyeron medidas de memoria visual. Para los dos estudios que utilizaron preparaciones de cannabinoides medicinales, Alessandria et al. (2020) no encontraron diferencias después de 6 y 12 meses de uso diario de Sativex en las medidas de memoria visual del BVMT-R, mientras que Rog et al. (2005) no encontraron diferencias entre los grupos de Sativex y placebo en el SRT 10/36 en su ensayo de 4 semanas de Sativex. Dos estudios transversales de consumidores de cannabis medicinal/recreativo de planta completa no informaron diferencias en la memoria visual en el BVMT-R entre consumidores y no consumidores de cannabis (Alessandria et al., 2020; Honarmand et</p>	<p>sobre el cannabis de toda la planta requieren informes completos de datos de uso de cannabis que incluyan frecuencia, dosis, duración y tipo de producto de cannabis. Los estudios futuros sobre productos cannabinoides medicinales deben ser a largo plazo para evaluar los efectos de la cronicidad.</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>al., 2011; Patel y Feinstein , 2017), mientras que otro no encontró diferencias entre grupos en la versión 7/24 del 10/36-SRT (Ghaffar y Feinstein, 2008). Sin embargo, un estudio transversal encontró puntajes más bajos en el 10/36-SRT para consumidores de cannabis (Pavisian et al., 2014). El estudio de Feinstein et al. (2019) también encontraron un aprendizaje visoespacial mejorado y un recuerdo retrasado en el 10/36-SRT con cuatro semanas de abstinencia de cannabis en consumidores intensos a largo plazo que fueron paralelos a las mejoras en la memoria verbal observadas en ese estudio.</p> <p>En resumen, el efecto del cannabis puede depender de la modalidad y el método de ingesta, así como del tipo de memoria. La memoria a largo plazo se vio más afectada negativamente que la memoria a corto plazo. El uso a largo plazo de la planta entera de cannabis fue más perjudicial que el uso a corto plazo. Finalmente, las preparaciones de cannabinoides medicinales como Sativex pueden ahorrar o incluso mejorar la memoria verbal en el contexto de los síntomas de la EM intrusiva.</p> <p>Atención</p> <p>14 estudios incluyeron medidas de atención. Un estudio de serie de casos de seis pwMS por Kurzthaler et al. (2005) no encontraron diferencias en el Trail Making Test A después de 4 semanas de dosis de 2 mg/día de nabilona. Los</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>estudios que observaron PwMS con dolor central o espasticidad informaron mejoras o ningún efecto de las preparaciones de cannabinoides medicinales en la atención. En PwMS con espasticidad, Alessandria et al. (2020) encontraron mejoras en la atención sostenida, la velocidad de procesamiento y, en menor grado, en la memoria de trabajo en el SDMT, y ningún cambio en las puntuaciones de PASAT después de 12 meses de uso diario de Sativex. Un estudio similar de 6 meses de Sativex de uso diario en PwMS y espasticidad no encontró efectos sobre la velocidad psicomotora, la atención visual y la velocidad de procesamiento en la prueba Trail Making Test (Russo et al., 2016), mientras que otros estudios de 3 a 4 semanas los estudios de Sativex, para el dolor central (Rog et al., 2005) y la espasticidad (Aragona et al., 2009), no encontraron efectos en las puntuaciones PASAT y/o SDMT. Vaney et al. (2004) no encontraron ningún efecto de la administración diaria durante 2 semanas de cápsulas orales que contenían 2,5 mg de Δ-9-tetrahidrocannabinol (THC) y 0,9 mg de cannabidiol (CBD) en pacientes con EM con espasticidad en la prueba de amplitud de dígitos de WAIS.</p> <p>o en la atención y velocidad de procesamiento de la información medida por el PASAT. Otro estudio que analizó la administración oral durante 4 semanas de un producto de Δ-9-THC puro, dronabinol, en PwMS con espasticidad y</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>dolor neuropático no informó cambios clínicamente relevantes en la atención compleja en la prueba de sustitución de símbolo y dígito (SDST) (van Amerongen et al. ., 2018).</p> <p>En conjunto, los estudios de preparaciones de cannabinoides medicinales para el tratamiento del dolor y la espasticidad mostraron algunas mejoras en la atención sostenida, la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo después de exposiciones más prolongadas (es decir, 12 meses en comparación con 4 semanas) y ningún efecto sobre la eficiencia de la atención, la velocidad psicomotora, atención visual o capacidad en varias pruebas después de exposiciones de 2 semanas a 6 meses.</p> <p>Por el contrario, los estudios transversales que analizaron el cannabis fumado con fines recreativos y medicinales encontraron puntuaciones más bajas en las medidas de atención (Ghaffar y Feinstein, 2008; Honarmand et al., 2011; Kindred et al., 2018; Patel y Feinstein, 2017; Pavisian et al. al., 2014). Dos estudios que incluyeron SDMT y PASAT informaron diferencias significativas solo para una medida, aunque estos fueron hallazgos contradictorios (Patel y Feinstein, 2017; Pavisian et al., 2014). Independientemente, estos resultados fueron relativamente consistentes al sugerir que el consumo crónico de cannabis conduce a un deterioro</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>significativo en la atención compleja y la velocidad de procesamiento. Un estudio que examinó los efectos agudos de la intoxicación por cannabis también encontró que la atención compleja y la velocidad de procesamiento se redujeron significativamente 45 minutos después del consumo de un cigarrillo de cannabis (Corey-Bloom et al., 2012).</p> <p>Función ejecutiva</p> <p>Ocho de los estudios incluidos incluían al menos una prueba que examinaba la función ejecutiva. Seis estudios, incluidos los estudios cruzados de Sativex o Nabilone, los ECA de Sativex y los estudios transversales de plantas enteras de cannabis, no encontraron diferencias en el uso de cannabinoides frente a las condiciones de no uso en varias pruebas que examinaron la fluidez verbal, la formación de conceptos y la flexibilidad mental (Ghaffar y Feinstein , 2008; Kurzhaller et al., 2005; Patel y Feinstein, 2017; Pavisian et al., 2014; Rog et al., 2005; Russo et al., 2016). Honarmand et al. (2011) tampoco encontraron diferencias entre los consumidores y no consumidores de cannabis en el COWAT, pero encontraron un rendimiento más bajo en las puntuaciones de clasificación y descripción del D-KEFS Sorting</p> <p>Prueba para usuarios de cannabis. Feinstein et al. (2019) encontraron que cuatro semanas de abstinencia de cannabis en consumidores crónicos e</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>intensos resultaron en una mejora de la fluidez verbal en el COWAT. Habilidad visuoespacial y motora</p> <p>Las pruebas de habilidad visuoespacial o motora pura fueron limitadas en los estudios capturados por la revisión sistemática. Honarmand et al. (2011) informaron habilidades visuoespaciales más pobres en consumidores crónicos de cannabis en comparación con los no consumidores, según lo medido por la prueba JLO. Un ensayo cruzado de Fox et al. (2004) de Cannador, un extracto etanólico de cannabis sativa estandarizado a 2,5 mg de THC por cápsula, en PwMS predominantemente sin tratamiento previo con cannabis con temblores en las extremidades superiores, encontró que los consumidores de cannabis eran más lentos que los no consumidores en una prueba de golpeteo con los dedos.</p>	
27. Torres-Moreno et al_2018 (70)	Esclerosis múltiple	Las intervenciones experimentales estudiadas fueron (1) CE oral; (2) CE oromucosal (nabiximols); (3) dronabinol oral; y (4) nabilona oral, evaluada como tratamiento complementario a la gabapentina. Dos de los estudios (3 artículos) incluyeron 2 grupos experimentales, usando tanto CE oral como	17 ECA publicados entre 2002 y 2015	Se seleccionaron y convirtieron a diferencias de medianas estandarizadas (DME) un total de 82 resultados de herramientas de evaluación clínica y se realizaron 17 combinaciones entre ellos. El efecto clínico a favor del tratamiento experimental se denota con una SMD negativa y un valor positivo favorece al placebo. Los resultados estadísticamente significativos se consideran favorables para cannabinoides o placebo siempre que el intervalo de confianza de los resultados no supere el valor de ningún efecto (0 en el caso de la SMD).	Los resultados sugieren una eficacia limitada de los cannabinoides para el tratamiento de la espasticidad, el dolor y la disfunción vesical en pacientes con EM. La terapia con estos medicamentos puede considerarse segura.



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
		<p>dronabinol en comparación con placebo. Cada comparación experimental-placebo se incluyó por separado.</p>		<p>La espasticidad se evaluó por separado para medidas objetivas puntuadas por un observador en las escalas Ashworth y Ashworth Modificada (denominada espasticidad [Ashworth]) y para las medidas subjetivas de espasticidad (datos de evaluación del paciente). No se observaron efectos de los cannabinoides en las escalas Ashworth y Ashworth modificada. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo experimental vs placebo en espasticidad (subjetiva) en CE (DME, -0,27 DE; IC 95%, -0,44 a -0,09 DE), nabiximols (DME, -0,29 DE; IC 95% , -0,47 a -0,12 DE) y cannabinoides (SMD, -0,25 DE; IC del 95 %, -0,38 a -0,13 DE).</p> <p>Los resultados en dolor presentaron diferencias estadísticamente significativas a favor de CE (DME, -0,33 DE; IC 95%, -0,50 a -0,16 DE), nabilona (DME, -1,40 DE; IC 95%, -2,78 a -0,03 DE), y cannabinoides (SMD, -0,17 SD; IC del 95 %, -0,31 a -0,03 SD). Se obtuvieron resultados similares para la disfunción vesical en EC (DME, -0,29 DE; IC del 95 %, de -0,50 a -0,09 DE) y cannabinoides (DME, -0,11 DE; IC del 95 %, de -0,22 a -0,0008 DE).</p> <p>Una posible preocupación en los resultados de los ensayos clínicos es el impacto de los estudios financiados por la industria. En nuestro metanálisis, todos los estudios sobre CE y dronabinol fueron financiados por subvenciones independientes. El estudio de la nabilona</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>y todos los relativos a los nabiximoles fueron financiados por empresas farmacéuticas (nabilona de Valeant Canada y nabiximols de GW Pharma y Laboratorios Almirall). Realizamos un análisis adicional excluyendo los estudios financiados por la industria. El análisis adicional no mostró diferencias entre nabiximols y placebo en todos los resultados de eficacia. Para la espasticidad (Ashworth), los valores cambiaron de -0,11 DE (IC del 95 %, -0,22 a 0,01 DE) a 0,06 DE (IC del 95 %, -0,60 a 0,71 DE); para la espasticidad subjetiva, los valores cambiaron de -0,29 DE (IC del 95 %, -0,47 a -0,12 DE) a -0,26 DE (IC del 95 %, -0,92 a 0,39 DE); y para dolor y disfunción vesical, los valores cambiaron a no estimable. Lo mismo ocurrió con la nabilona, cuyo efecto sobre el dolor no se pudo estimar. En el análisis de los cannabinoides, solo los resultados de la disfunción de la vejiga cambiaron en términos de significación estadística y se volvieron no significativos. Parece que los estudios patrocinados favorecieron el tratamiento activo.</p> <p>tolerabilidad</p> <p>Se seleccionaron un total de 5357 eventos adversos para ser analizados. También se calcularon los eventos adversos graves (muerte o amenaza para la vida o el funcionamiento de un paciente), con 325 eventos incluidos. Un total de 260 retiros se debieron a eventos adversos. El mayor riesgo en el tratamiento experimental se denota por</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>un RR mayor a 1, mientras que un RR menor a 1 es para placebo. Los resultados se consideran estadísticamente significativos con mayor riesgo en cannabinoides o placebo siempre que el intervalo de confianza de los resultados no supere el valor de no efecto (1 en el caso del RR). En el análisis de eventos adversos totales, hubo mayor riesgo de eventos adversos en tratamientos activos frente a placebo en nabiximols (RR, 1,80 pacientes-año; IC 95%, 1,53-2,12 pacientes-año), dronabinol (RR, 1,62 paciente-año ; IC 95 %, 1,12-2,34 paciente-año) y cannabinoides (RR, 1,72 paciente-año; IC 95 %, 1,46-2,02 paciente-año) y mayor riesgo de retiradas por eventos adversos en CE (RR, 3,11 pacientes-año; IC 95 %, 1,54-6,28 pacientes-año), nabiximols (RR, 2,20 pacientes-año; 95 % IC, 1,34-3,59 pacientes-año), dronabinol (RR, 4,12 paciente-año; 95 % IC, 2,39-7,11 paciente-año) y cannabinoides (RR, 2,95 paciente-año; IC 95 %, 2,14-4,07 paciente-año), pero no en nabilona. No se encontró significación estadística en el metanálisis de eventos adversos graves. Además, los resultados mostraron un mayor riesgo en los cannabinoides con respecto a los eventos adversos de mareos o vértigo, sequedad de boca, fatiga, sensación de embriaguez, problemas de equilibrio o ataxia, deterioro de la memoria y somnolencia.</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
28. Filippini et al. 2022	Esclerosis múltiple	<p>Los estudios incluidos tuvieron una duración de 3 a 48 semanas y compararon nabiximols, un spray bucal con una combinación igual (1:1) de tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) derivado de una planta (13 estudios), cannabinoides sintéticos que imitan el THC (7 estudios), un extracto oral de THC de Cannabis sativa (2 estudios), cannabis herbal inhalado (1 estudio) contra placebo. Un estudio comparó dronabinol, extracto de THC de Cannabis sativa y placebo, otro comparó cannabis herbal inhalado, dronabinol y placebo.</p>	25 ECA publicados entre 2004 y 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Espasticidad: los nabiximols probablemente aumentan el número de personas que notifican una reducción importante de la gravedad percibida de la espasticidad en comparación con el placebo (odds ratio (OR) 2,51, intervalo de confianza (IC) del 95 %: 1,56 a 4,04; 5 ECA, 1143 participantes; I² = 67 %; evidencia de certeza moderada). El efecto absoluto fue 216 personas más (IC del 95%: 99 más a 332 más) por cada 1000 que informaron beneficios con cannabinoides que con placebo. • Dolor neuropático crónico: solo se encontró un ensayo pequeño que midió el número de participantes que informaron un alivio sustancial del dolor con un cannabinoide sintético en comparación con placebo (OR 4,23; IC del 95 %: 1,11 a 16,17; 1 estudio, 48 participantes; evidencia de certeza muy baja). No se sabe si los cannabinoides reducen la intensidad del dolor neuropático crónico. • Interrupción del tratamiento debido a AA: los cannabinoides pueden aumentar ligeramente el número de participantes que interrumpen el tratamiento en comparación con placebo (OR 2,41; IC del 95 %: 1,51 a 3,84; 21 estudios, 3110 participantes; I² = 17 %; evidencia de certeza baja); el efecto absoluto es 39 personas más (95% IC 15 más a 76 más) por cada 1000 personas. • PGIC: los cannabinoides probablemente aumentan el número de personas que informan una mejora 	<p>En comparación con el placebo, los nabiximols probablemente reducen la gravedad de la espasticidad a corto plazo en pacientes con EM. No existe seguridad acerca del efecto sobre el dolor neurológico crónico y la calidad de vida relacionada con la salud. Los cannabinoides pueden aumentar ligeramente la interrupción del tratamiento debido a EA, trastornos del sistema nervioso y trastornos psiquiátricos en comparación con el placebo. No existe seguridad acerca del efecto sobre la tolerancia al fármaco. La certeza general de la evidencia está limitada por la duración a corto plazo de los estudios incluidos.</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>'mucha' o 'mucha' en el estado de salud en comparación con el placebo (OR 1,80, IC del 95 %: 1,37 a 2,36; 8 estudios, 1215 participantes; I2 = 0 %; moderado - evidencia de certeza). El efecto absoluto es 113 personas más (IC del 95%: 57 más a 175 más) por cada 1000 personas que informan una mejoría.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CVRS: los cannabinoides pueden tener poco o ningún efecto sobre la CVRS (DME -0,08, IC del 95 %: -0,17 a 0,02; 8 estudios, 1942 participantes; I2 = 0 %; baja evidencia de certeza); • EAG: los cannabinoides pueden dar lugar a poca o ninguna diferencia en el número de participantes que tienen EAG en comparación con placebo (OR 1,38; IC del 95 %: 0,96 a 1,99; 20 estudios, 3124 participantes; I2 = 0 %; evidencia de certeza baja); • EA del sistema nervioso: los cannabinoides pueden aumentar los trastornos del sistema nervioso en comparación con el placebo (OR 2,61; IC del 95 %: 1,53 a 4,44; 7 estudios, 1154 participantes; I2 = 63 %; evidencia de certeza baja); • Trastornos psiquiátricos: los cannabinoides pueden aumentar los trastornos psiquiátricos en comparación con el placebo (OR 1,94; IC del 95 %: 1,31 a 2,88; 6 estudios, 1122 participantes; I2 = 0 %; evidencia de certeza baja); • Tolerancia a los medicamentos: la evidencia es muy incierta acerca del 	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				efecto de los cannabinoides en la tolerancia a los medicamentos (OR 3,07; IC del 95%: 0,12 a 75,95; dos estudios, 458 participantes; evidencia de certeza muy baja).	
29. Ghabrash et al_2020 (72)	Psicosis en pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	Los 4 ECA compararon CBD frente a placebo. Los demás describieron resultados con CBD sin control	4 ECA, 2 reportes de caso y 2 series de caso publicados entre 1995 y 2018	Efectos del CBD en la psicopatología general Las medidas de psicopatología incluyeron la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS), la Escala Breve de Calificación Psiquiátrica (BPRS), la Escala de Observación Interactiva para Pacientes Psiquiátricos Hospitalizados, la escala de Impresión Clínica Global para la gravedad y mejora de la enfermedad y las observaciones del personal de enfermería. Siete estudios informaron resultados para síntomas de psicopatología general mediante escalas que presentan una puntuación global o mediante una subescala que incluye síntomas generales indicativos de gravedad. El caso presentado por Zuardi et al. (1995) demostraron que un tratamiento con CBD de cuatro semanas se asoció con una mayor reducción de las puntuaciones BPRS en comparación con el haloperidol. Las puntuaciones en la Escala de observación interactiva para la escala de pacientes psiquiátricos hospitalizados siguieron un patrón similar. Otro caso descrito por Makiol y Kluge (2019) también mostró una reducción de la puntuación total de la PANSS después de un período de tratamiento de nueve semanas y media como tratamiento adyuvante a clozapina	Se encontraron pruebas limitadas que respaldan la eficacia antipsicótica del cannabidiol y ninguna que respalda sus beneficios para la cognición o el funcionamiento. El tratamiento con cannabidiol tuvo un perfil de efectos secundarios ventajoso en comparación con otros antipsicóticos y fue bien tolerado en todos los estudios. Los estudios observacionales tuvieron un mayor riesgo de sesgo que los estudios experimentales. Los factores que contribuyeron potencialmente a la variabilidad en los resultados



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>y lamotrigina. En un ECA que comparó tratamientos de cuatro semanas con CBD frente a amisulprida, Leweke et al. (2012) no informaron reducciones significativas en las puntuaciones de las subescalas generales y totales de la PANSS en comparación con amisulprida. Aunque el ECA realizado por McGuire et al. (2018) no detectaron una mejoría de los síntomas usando las escalas de psicopatología general y total de PANSS, registraron un mayor número de participantes del grupo tratado con CBD categorizados como mejorados en la escala Clinical Global Impression-Improvement ($p = 0.018$) y menos gravemente enfermos en la escala de Impresión Clínica Global-Gravedad ($p = 0,044$) en comparación con el grupo placebo. En cambio, en una serie de casos de Zuardi et al. (2006), se observaron mejoras moderadas de los síntomas tras el tratamiento con CBD utilizando las escalas de psicopatología total y general de la BPRS, aunque estos cambios fueron menores que los observados en el grupo tratado con el fármaco de referencia, la olanzapina. No se observó mejoría de los síntomas en ninguno de los participantes que fumaban cannabis con un alto contenido de CBD (Schipper et al., 2018). Además, el ECA realizado por Boggs et al. (2018) informaron que el CBD administrado además de un tratamiento antipsicótico estable no se asoció con cambios significativos en las puntuaciones de</p>	<p>incluyeron la dosis de cannabidiol, la duración del tratamiento, el uso como tratamiento adyuvante y los criterios de inclusión de participantes, que justifican una mayor investigación para determinar si el cannabidiol puede ser efectivo como tratamiento para la psicosis.</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>psicopatología general y total de la PANSS en comparación con el placebo. Efectos del CBD sobre los síntomas positivos</p> <p>Los síntomas positivos se evaluaron específicamente en cuatro estudios, que utilizaron la subescala positiva de PANSS (Boggs et al., 2018; Leweke et al., 2012; McGuire et al., 2018; Schipper et al., 2018), y en una serie de casos estudio, que utilizó la subescala positiva de la BPRS (Zuardi et al., 2006). Los datos del último estudio mostraron que el tratamiento con CBD redujo los síntomas positivos medidos con la escala BPRS (Zuardi et al., 2006).</p> <p>Otro estudio de serie de casos no mostró mejoría de los síntomas positivos en todos los participantes excepto en uno cuando fumaban (Schipper et al., 2018). En un ECA, el CBD no demostró diferencias significativas en los síntomas positivos en comparación con la amisulprida (Leweke et al., 2012). Cuando se toma como adyuvante de los antipsicóticos, un estudio informó una reducción significativa de los síntomas en comparación con el placebo (McGuire et al., 2018), mientras que otro estudio no informó una reducción significativa (Boggs et al., 2018).</p> <p>Efectos del CBD sobre los síntomas negativos</p> <p>Cinco estudios midieron los síntomas negativos mediante las subescalas negativas de PANSS o BPRS, o la Escala</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>para la evaluación de síntomas negativos.</p> <p>Escala de síntomas (Boggs et al., 2018; Leweke et al., 2012; Makiol y Kluge, 2019; McGuire et al., 2018; Zuardi et al., 2006). Uno de estos mencionó usar la PANSS pero no reportó los resultados (Zuardi et al., 2006); se estableció contacto con el autor correspondiente, quien afirmó que los cambios no fueron significativos. Este estudio también informó los resultados de la subescala negativa de BPRS, que mostró mejoras en los tres pacientes. Leweke et al. (2012) no informaron diferencias entre las mejoras de los síntomas negativos observadas con CBD en comparación con amisulprida. Cuando se toma junto con antipsicóticos, el tratamiento con CBD no demostró una mejora de los síntomas negativos en comparación con el placebo en dos estudios de ECA (Boggs et al., 2018; McGuire et al., 2018), mientras que se observó una mejora sostenida después de nueve semanas y media de tratamiento. tratamiento adyuvante en un informe de caso (Makiol y Kluge, 2019).</p> <p>Efectos secundarios, efectos adversos y tolerabilidad Los efectos secundarios se midieron en seis estudios (Boggs et al., 2018; Leweke et al., 2012; Makiol y Kluge, 2019; McGuire et al., 2018; Zuardi et al., 2006, 1995), pero solo se informó en tres estudios, todos los cuales eran ECA. Se midieron menos síntomas extrapiramidales en los participantes</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>tratados con CBD en comparación con los pacientes tratados con amisulprida ($p=0,006$; Leweke et al. (2012)). Además, tanto McGuire et al. (2018) y Boggs et al. (2018) no informaron diferencias significativas en los efectos secundarios relacionados con la función motora entre el tratamiento complementario con CBD y el placebo. Se observó un aumento de peso significativo en los pacientes tratados con amisulprida ($p\leq 0,01$) pero no en los tratados con CBD (Leweke et al., 2012); del mismo modo, agregar CBD a un medicamento antipsicótico en curso no cambió significativamente el peso o la circunferencia de la cintura en comparación con el placebo en dos ECA (Boggs et al., 2018; McGuire et al., 2018). De manera similar, los niveles de prolactina aumentaron en el grupo tratado con antipsicóticos, mientras que los niveles se mantuvieron estables en los grupos tratados con monoterapia con CBD y con CBD adyuvante (Leweke et al., 2012; McGuire et al., 2018). Otros efectos secundarios o marcadores medidos que no cambiaron significativamente con el tratamiento con CBD incluyeron: función hepática (Leweke et al., 2012; McGuire et al., 2018), colesterol HDL (McGuire et al., 2018), sueño (Boggs et al., 2018; McGuire et al., 2018) y función cardíaca (Leweke et al., 2012). Sin embargo, en un estudio, la sedación leve fue más frecuente en el grupo de CBD (20 %) en comparación con el grupo de placebo (5</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>%) (Boggs et al., 2018). El número de intervenciones interrumpidas debido a eventos adversos fue similar entre el brazo de CBD y el brazo de comparación en los estudios de ECA (Boggs et al., 2018; Leweke et al., 2012; McGuire et al., 2018). El reporte de caso de Makiol y Kluge (2019) describió un leve temblor de manos como único evento adverso al final del tratamiento, pero no hay comparación con los niveles basales de cuando el paciente ya tomaba clozapina. De todos los eventos adversos informados por McGuire et al. (2018), la mayoría se consideraron leves y, entre los eventos relacionados con el tratamiento, los eventos gastrointestinales fueron más frecuentes en el grupo de CBD que en el grupo de placebo. Solo dos eventos leves relacionados con el tratamiento (náuseas y dislipidemia) seguían en curso al final del estudio. Sin embargo, en la serie de casos de Schipper et al. (2018), cinco de cada seis participantes interrumpieron el tratamiento con cannabis fumado en la quinta semana de un tratamiento de ocho semanas y se observaron comportamientos frecuentes de búsqueda de drogas durante el período de tratamiento. En general, seis estudios concluyeron que el CBD era seguro y bien tolerado, incluso cuando faltaban datos de respaldo (Makiol y Kluge, 2019; Zuardi et al., 2006, 1995).</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
30. Kurlyandchik et al_2020 (73)	Fibromialgia	Seis estudios evaluaron los efectos del cannabis de origen vegetal administrado al fumar, comer, vaporización/inhalación y/o gotas orales. Cuatro estudios utilizaron formas sintéticas de THC (dronabinol oral y nabilona oral) en lugar de formas de origen vegetal. Dronabinol (también conocido como Marinol y Syndros) es un nombre comercial para una forma sintética de THC (cápsulas orales que varían en concentración de 2,4 mg a 10 mg); La nabilona (marca registrada bajo Cesamet) también es un cannabinoide sintético que imita al THC (cápsulas orales de 0,5 mg o 1,0 mg*). Para los estudios prospectivos, un estudio utilizó productos de origen vegetal, 35 mientras que los otros tres utilizaron dronabinol y nabilona. El estudio realizado por van de Donk et al., que	3 ECA, un estudio piloto. 6 estudios observacionales (dos con grupo control) publicados entre	<p>Dolor. Todos los estudios informaron al menos un resultado relacionado con el dolor mediante el uso de diferentes herramientas de evaluación, incluidas escalas analógicas visuales (VAS), cuestionario de impacto FMS revisado (FIQR), escala de calificación numérica (NRS), escala de calificación verbal (VRS), Likert de 5 puntos escala, cuestionario de dolor de McGill y un cuestionario anónimo en línea. Sin embargo, solo un estudio encontró una reducción del dolor del 30% y 50%; un estudio informó una reducción del 50% del dolor. El artículo de IMMTRACT, que analiza las intervenciones de prevención del dolor crónico y las medidas de resultado, sugiere que todos los ensayos clínicos que se centren en el dolor crónico deben incluir herramientas de evaluación del dolor que midan la presencia y la gravedad, así como la intensidad del dolor y el funcionamiento físico y emocional.</p> <p>Seguridad Todos los estudios evaluaron la seguridad del consumo de cannabis mediante la identificación de EA. Los EA más frecuentes del tratamiento con cannabis fueron sentirse "colocado" (n = 63), mareos/vértigo (n = 54), sequedad de boca (n = 52), tos (n = 46), irritación conjuntival/ojos rojos (n = 42), somnolencia/somnolencia (n = 41), náuseas/vómitos/anorexia (n = 27), irritación de garganta/dolor de garganta (n = 25), dolor de cabeza/migraña (n =</p>	Esta revisión de la literatura identificó que el cannabis medicinal puede ser beneficioso para algunas personas con FMS. Se requieren más estudios para confirmar su eficacia, qué tipo de cannabis es la forma más efectiva de usar y qué herramientas de evaluación se deben utilizar para comprender cómo cuantificar los resultados clínicos.



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
		<p>comparó el cannabis de origen vegetal con un placebo, evaluó tres productos diferentes de Bedrocan, una empresa holandesa que produce cannabis medicinal estandarizado. Estos incluyeron Bedrocan [22 % de THC (220 mg/g) con <1 % de CBD], Bediol [6,3 % de THC (63 m/g) y 8 % de CBD (80 m/g)] y Bedrolite [9 % de CBD (90 mg/g) y <1% THC].³⁵ Estos productos son todas flores secas, molidas y homogeneizadas de Cannabis sativa, que se pueden vaporizar.</p>		<p>21), sensación de hambre/aumento del apetito (n = 18), mal gusto (n = 16), debilidad/fatiga/cansancio (n = 13) e hiperactividad (n = 12). No se informaron eventos adversos graves. Un estudio informó que 25 pacientes (8 %) se sentían dependientes del cannabis. De seis estudios que informaron retiros (n = 304), 41 participantes (13,5 %) abandonaron debido a EA del tratamiento con cannabis, incluidos somnolencia, mareos, sedación, aturdimiento/desorientación, fatiga/cansancio, náuseas, mala coordinación, disminución de la concentración, dolor de cabeza, estado de hiperalerta, edema, insomnio y aumento del apetito</p>	
31. AminiLari et al_2021 (74)	Trastornos del sueño	38 evaluaron cannabinoides orales y 1 administró cannabis inhalado.	39 ECA publicados entre 1983 y 2020	Treinta y nueve ensayos (5100 pacientes) fueron elegibles para revisión, de los cuales 38 evaluaron cannabinoides orales y 1 administró cannabis inhalado. La mediana de seguimiento fue de 35 días, y la mayoría de los ensayos (33 de 39) reclutaron pacientes que vivían con cáncer crónico o dolor crónico no relacionado con el cáncer. Entre los pacientes con dolor crónico, la evidencia de certeza moderada encontró que el cannabis medicinal probablemente da como resultado una pequeña mejoría en la calidad del sueño en comparación con el	El cannabis medicinal y los cannabinoides pueden mejorar el sueño entre las personas que viven con dolor crónico, pero la magnitud del beneficio probablemente sea pequeña.



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>placebo (diferencia de riesgo modelada [RD] para lograr la diferencia mínimamente importante [MID], 8 % [IC 95 %, 3 a 12]).</p> <p>Evidencia de certeza moderada a alta muestra que el cannabis medicinal versus el placebo da como resultado una pequeña mejora en la alteración del sueño para el dolor crónico no relacionado con el cáncer (DR modelado para alcanzar la MID, 19 % [IC 95 %, 11 a 28]) y una muy pequeña mejora en la alteración del sueño para el dolor oncológico crónico (diferencia media ponderada de -0,19 cm [IC del 95 %, -0,36 a -0,03 cm]; interacción p = 0,03).</p> <p>Evidencia de certeza moderada a alta muestra que el cannabis medicinal, en comparación con el placebo, produce un aumento sustancial en el riesgo de mareos (DR 29 % [IC 95 %, 16 a 50], para ensayos con ≥3 meses de seguimiento) y un pequeño aumento en el riesgo de somnolencia, sequedad de boca, fatiga y náuseas (DR varió de 6% a 10%).</p>	
32. Bhagavan et al_2020 (75)	Insomnio	THC, nabilona, CBD, cannabidivarina, ácido cannabidiólico, cannabicromo y > 1% de mezcla de terpenos botánicos	2 ECA, una serie de casos, dos cohortes sin control	<p>Los tres estudios no aleatorizados aportaron datos sobre la puntuación del Cuestionario del Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh, que mostraron un efecto favorable de los cannabinoides en ≤ 4 semanas de seguimiento (diferencia media - 1,89 [intervalo de confianza del 95 % {IC} - 2,68 a - 1,10] ; n = 176) y a las 8 semanas de seguimiento (diferencia de medias - 2,41 [IC 95% - 3,36 a - 1,46]; n = 166). Un ECA cruzado doble ciego (n = 32) informó que, en</p>	<p>Pocos estudios han examinado la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del insomnio. A pesar de algunas posibles señales de eficacia, la heterogeneidad de los participantes, las intervenciones, los resultados de</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>comparación con la amitriptilina, la nabilona, un análogo sintético del tetrahidrocannabinol (THC), mejoró las puntuaciones del índice de gravedad del insomnio después de 2 semanas de tratamiento (diferencia ajustada - 3,25 [IC del 95 % - 5,26 a -1,24]) y resultó en un sueño más reparador como una submedida del Cuestionario de Evaluación del Sueño de Leeds (LSEQ) (diferencia 0,48 [IC del 95 %: 0,01–0,95]), pero sin efecto sobre la calidad general del sueño medida por el LSEQ. En un ECA de dosis ascendente única (n = 9), el THC redujo la latencia de inicio del sueño en comparación con el placebo en dosis de 10 mg, 20 mg y 30 mg (diferencia media - 43,00 min [IC del 95% - 82,76 a - 3,24], - 62,00 [IC 95 % - 103,60 a - 20,40] y - 54,00 [IC 95 % - 103,93 a - 4,07], respectivamente). Todos los estudios incluidos se evaluaron como de calidad deficiente, principalmente debido a los tamaños de muestra pequeños, los períodos de tratamiento cortos, la significación clínica incierta y el alto riesgo de sesgo.</p>	<p>eficacia y los resultados, y el alto riesgo de sesgo entre los ensayos incluidos, no informan de manera confiable la práctica basada en la evidencia. Esta revisión destaca las deficiencias en la literatura existente, incluida la falta de claridad diagnóstica, grupos de participantes mal definidos, intervenciones no estandarizadas y estudios de diseño, duración y potencia inapropiados para detectar resultados clínicamente significativos. Se requiere más investigación en forma de ECA de alta calidad antes de sacar conclusiones sobre la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del trastorno del insomnio.</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
33. Hindocha et al_2020 (76)	Trastorno por estrés posttraumático	Tres estudios utilizaron nabilona, un análogo sintético del THC; un estudio usó THC oral; dos estudios utilizaron aceite de CBD; y cuatro estudios utilizaron preparaciones de cannabis a base de hierbas fumadas, incluida la resina.	Un estudio fue un ensayo clínico cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Un estudio fue un gráfico retrospectivo revisión. Dos estudios fueron series de casos retrospectivos. Tres estudios fueron de etiqueta abierta, uno de los cuales fue un ensayo clínico y dos de los cuales fueron estudios piloto. Un estudio fue un estudio observacional naturalista y dos estudios fueron estudios de casos clínicos observacionales publicados entre 2009 y 2018	Los cannabinoides pueden disminuir la sintomatología del TEPT, en particular, los trastornos del sueño y las pesadillas.	La mayoría de los estudios hasta la fecha son pequeños y de baja calidad, con importantes limitaciones de los diseños de los estudios impiden cualquier recomendación clínica sobre su uso en la práctica clínica habitual. La evidencia de que los cannabinoides pueden ayudar a reducir los síntomas globales del TEPT, los trastornos del sueño y las pesadillas indica que los futuros ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y bien controlados están altamente garantizados.
34. Black et al_2019 (77)	Trastornos mentales y de síntomas mentales	THC, CBD, combinación de THC más CBD, Cannabis sativa y otros cannabinoides (p. ej., ácido tetrahidrocannabinólico, ácido cannabidiólico, cannabidivarina y las	Se incluyeron 83 estudios elegibles (40 ensayos controlados aleatorios, n=3067) publicados entre 1981 y 2018	Se incluyeron 83 estudios elegibles (40 ensayos controlados aleatorios, n=3067): 42 para depresión (23 ensayos controlados aleatorios; n=2551), 31 para ansiedad (17 ensayos controlados aleatorios, n=605), ocho para síndrome de Tourette (dos ensayos controlados aleatorizados; n=36), tres para el TDAH (un ensayo controlado aleatorizado;	Hay escasa evidencia que sugiera que los cannabinoides mejoran los trastornos y síntomas depresivos, los trastornos de



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
		<p>formulaciones sintéticas de Δ^9-tetrahidrocannabinol nabilona y dronabinol).</p>		<p>n=30), 12 para el trastorno de estrés postraumático (un ensayo controlado aleatorizado; n=10) y 11 para la psicosis (seis ensayos controlados aleatorizados ;n=281). El THC farmacéutico (con o sin CBD) mejoró los síntomas de ansiedad entre las personas con otras afecciones médicas (principalmente dolor crónico no relacionado con el cáncer y esclerosis múltiple; DME -0,25 [IC del 95 %: -0,49 a -0,01]; siete estudios ; n=252), aunque el GRADO de evidencia fue muy bajo. El THC farmacéutico (con o sin CBD) empeoró los síntomas negativos de la psicosis en un único estudio (DME 0,36 [IC del 95 %: 0,10 a 0,62]; n=24). El THC farmacéutico (con o sin CBD) no afectó significativamente ningún otro resultado primario para los trastornos mentales examinados, pero aumentó el número de personas que tuvieron eventos adversos (OR 1,99 [IC del 95 %: 1,20 a 3,29]; diez estudios; n=1495) y retiros debido a eventos adversos (2.78 [1.59 a 4.86]; 11 estudios; n=1621) en comparación con placebo en todos los trastornos mentales examinados. Pocos ensayos controlados aleatorios examinaron el papel del CBD farmacéutico o el cannabis medicinal.</p>	<p>ansiedad, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el síndrome de Tourette, el trastorno de estrés postraumático o la psicosis. Hay evidencia de muy baja calidad de que el THC farmacéutico (con o sin CBD) produce una pequeña mejoría en los síntomas de ansiedad entre las personas con otras afecciones médicas. Sigue habiendo evidencia insuficiente para brindar orientación sobre el uso de cannabinoides para tratar trastornos mentales dentro de un marco regulatorio. Se necesitan más estudios de alta calidad que examinen directamente el efecto de los cannabinoides en el</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
35. McKee et al_2021 (78)	Trastornos psiquiátricos en adultos	CBD	31 ECA publicados entre 2002 y 2020	diez ensayos centrados en el tratamiento del trastorno por consumo de cannabis, seis en la esquizofrenia, cinco en el trastorno por consumo de opiáceos/tabaco, tres en los trastornos de ansiedad, dos en el trastorno de Tourette, dos en la anorexia nerviosa y un ensayo para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad y el estrés postraumático trastorno y trastorno obsesivo compulsivo. Esta revisión encuentra pruebas limitadas de la efectividad de los PBC para el tratamiento agudo de una gama estrecha de síntomas psiquiátricos. No informamos evidencia que respalde la efectividad de mediano a largo plazo de cualquier CBP actualmente disponible.	tratamiento de los trastornos mentales. En general, la calidad de la evidencia se evaluó como baja a moderada. Es importante destacar que ninguno de los estudios discutidos en esta revisión respalda actualmente el uso de la flor de cannabis como método de tratamiento para ningún trastorno psiquiátrico reconocido. Se requieren ECA más grandes basados en hipótesis antes de hacer recomendaciones terapéuticas adicionales.
36. Hoch et al_2019 (79)	Trastornos mentales		25 ECA publicados entre 2006 y 2018	Entre los estudios, las limitaciones metodológicas redujeron la confianza en la evidencia por varias razones: (1) para la mayoría de las indicaciones, solo se han publicado ECA únicos con tamaños de muestra pequeños (p. ej., trastorno de ansiedad social general, trastorno por déficit de atención con hiperactividad). (2) En los casos en los que hay más estudios disponibles, los resultados	Los medicamentos a base de THC y CBD, administrados como complemento de la farmacoterapia y la psicoterapia, se asociaron con mejoras de varios síntomas de trastornos mentales,



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>fueron mixtos (p. ej., demencia, trastornos por consumo de cannabis) o no alcanzaron una significación estadística consistente (p. ej., esquizofrenia). Se utilizó una gran variedad de variables de resultado y no fueron comparables entre los estudios.</p>	<p>pero no con la remisión. Ocurrieron efectos secundarios, pero los efectos adversos graves se mencionaron solo en casos únicos. Para proporcionar recomendaciones de tratamiento confiables, se necesitan más ECA y más grandes con evaluaciones de seguimiento, medidas de resultado consistentes y comparaciones activas.</p>
<p>37. Vuilleumier et al_2022 (80)</p>	<p>Trastorno por uso de cannabis</p>	<p>dronabinol, nabilona, nabiximols, cannabidiol o moduladores de endocannabinoides, en monoterapia o en combinación con otro medicamento, con o sin psicoterapia concomitante frente a placebo</p>	<p>8 ECA publicados entre 2011 y 2020</p>	<p>Uso de Cannabis Dronabinol: el dronabinol redujo el consumo de cannabis autoinformado durante una fase de tratamiento general de 12 semanas en comparación con el inicio. Sin embargo, no hubo diferencias en este aspecto entre el grupo de dronabinol y el de placebo. Nabilona: la nabilona no tuvo ningún efecto sobre la magnitud del consumo de cannabis en comparación con el placebo. Nabiximols: Los nabiximols redujeron significativamente el consumo de cannabis autoinformado durante un período de tratamiento de 12 semanas en comparación con el placebo. Este</p>	<p>Los agonistas de los receptores de cannabinoides, es decir, dronabinol y nabilona, mostraron un potencial terapéutico limitado o nulo en el tratamiento del trastorno por consumo de cannabis (CUD). Por el contrario, los moduladores de la actividad endocannabinoide,</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>hallazgo siguió siendo significativo en la semana 24 de seguimiento después de suspender el tratamiento. Sin embargo, otro estudio no encontró ninguna diferencia entre los grupos durante una fase de tratamiento de 12 semanas y un cuarto estudio no evaluó el consumo de cannabis como variable de resultado.</p> <p>Cannabidiol: 400 mg y 800 mg de CBD por día fueron más eficaces que el placebo para reducir el consumo de cannabis durante una fase de tratamiento de 4 semanas en comparación con el placebo, como lo confirmó la disminución de las proporciones urinarias de THC-COOH:creatinina. Las reducciones en el consumo de cannabis se mantuvieron hasta el seguimiento final (semana 16) en el grupo de 400 mg de CBD, pero no en el grupo de 800 mg.</p> <p>Inhibidor de FAAH: PF-04457845 redujo significativamente el consumo de cannabis autoinformado durante una fase de tratamiento de 4 semanas en comparación con el placebo, como lo confirmaron las concentraciones urinarias reducidas de THCCOOH.</p> <p>Abstinencia</p> <p>Dronabinol: el dronabinol no difirió del placebo en la proporción de participantes del estudio que lograron dos semanas consecutivas de abstinencia al final de una fase de mantenimiento de 8 semanas. El dronabinol en combinación con lofexidina tampoco logró demostrar ninguna diferencia en la proporción de participantes con 3 semanas de</p>	<p>es decir, nabiximols, cannabidiol y PF-04457845, demostraron una eficacia más amplia que cubría casi todos los aspectos de CUD. La modulación de endocannabinoides parece ser un enfoque de tratamiento prometedor en CUD, pero la evidencia para respaldar esta estrategia aún es pequeña y se necesita investigación futura en esta dirección.</p>



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>abstinencia durante una fase de mantenimiento de 6 semanas en comparación con el placebo. Nabilona: no evaluado. Nabiximols: un estudio no informó diferencias significativas en el número de participantes que lograron un período de abstinencia del cannabis de al menos 4 semanas durante una fase de tratamiento de 12 semanas con nabiximols en comparación con placebo. Sin embargo, hubo una proporción significativamente mayor de participantes del grupo de nabiximols que del grupo de placebo de la misma muestra de estudio que informaron abstinencia en las 4 semanas anteriores en la semana 24 de seguimiento. En otro estudio, los nabiximols no difirieron del placebo en cuanto a las tasas de abstinencia al final de una fase de tratamiento de 12 semanas. Un cuarto estudio no evaluó las tasas de abstinencia. Cannabidiol: CBD 400 mg y 800 mg aumentaron el número de días por semana con abstinencia de cannabis durante una fase de tratamiento de 4 semanas en comparación con el placebo, según la evaluación de los autoinformes. Inhibidor de FAAH: no evaluado. Retiro Dronabinol: Dronabinol mostró una mayor reducción de los síntomas de abstinencia de cannabis durante un período de estudio general de 12 semanas, en comparación con el placebo. Por otro lado, el dronabinol</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>combinado con lofexidina no mostró un efecto significativo en las puntuaciones semanales de abstinencia de cannabis durante un período de estudio de 10 semanas.</p> <p>Nabilona: la nabilona no difirió del placebo en la reducción de los síntomas de abstinencia del cannabis durante un período de tratamiento de 10 semanas.</p> <p>Nabiximols: un estudio encontró una disminución significativa en los síntomas de abstinencia de los nabiximols durante una fase de tratamiento de 6 días en comparación con el inicio, mientras que las puntuaciones de abstinencia en el grupo de placebo aumentaron. Además, la duración del síndrome de abstinencia fue más corta y el pico de los síntomas se produjo antes. Dos estudios informaron una reducción de los síntomas de abstinencia durante el tratamiento con nabiximols (hasta 12 semanas), pero sin diferencias significativas entre nabiximols y placebo.</p> <p>Cannabidiol: 800 mg de CBD, pero no 400 mg, fue más eficaz para reducir los síntomas de abstinencia del cannabis durante una fase de tratamiento y seguimiento de 4 semanas, en comparación con el placebo.</p> <p>Inhibidor de FAAH: PF-04457845 redujo significativamente los síntomas de abstinencia de cannabis durante aproximadamente una semana de abstinencia forzada, en comparación con la línea de base y el placebo. De manera consistente, el grupo PF04457845</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>también informó menos depresión, irritabilidad, ansiedad y trastornos del sueño, que son síntomas probablemente relacionados con la abstinencia de cannabis.</p> <p>Deseo</p> <p>Dronabinol: no evaluado.</p> <p>Nabilona: la nabilona y el placebo redujeron las ansias de cannabis durante una fase de tratamiento de 10 semanas. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento al final del tratamiento o al final de un período de seguimiento de 4 semanas.</p> <p>Nabiximols: un estudio informó una reducción significativamente mayor del ansia de cannabis durante un episodio de tratamiento de 6 días en el grupo de nabiximols en comparación con el grupo de placebo. Dos estudios informaron una reducción del ansia de cannabis durante el tratamiento con nabiximols y placebo (hasta 12 semanas), pero sin diferencias significativas entre los grupos.</p> <p>Cannabidiol: no evaluado.</p> <p>Inhibidor de FAAH: no evaluado.</p> <p>Retención en el Tratamiento</p> <p>Dronabinol: la retención en el tratamiento al final de una fase de mantenimiento de 8 semanas fue significativamente mayor en el grupo de dronabinol en comparación con el grupo de placebo. Sin embargo, la combinación de dronabinol y lofedidina no mostró diferencias con el placebo en la tasa de</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>retención al final de una fase de mantenimiento de 6 semanas. Nabilona: no evaluado. Nabiximols: los nabiximols se asociaron con una mayor tasa de retención del tratamiento al final de una fase de medicación de 6 días en comparación con el placebo. Otro estudio no pudo confirmar una diferencia entre los grupos de nabiximol y placebo con respecto a la retención en el tratamiento, y un estudio no informó sobre esta variable de resultado. Cannabidiol: no evaluado. Inhibidor FAAH: no evaluado Eventos adversos Dronabinol: La dosis máxima de 40 mg por día fue bien tolerada sin diferencias entre dronabinol y placebo en cuanto al número de eventos adversos. Se informaron cuatro eventos adversos graves (hospitalización por empeoramiento de la diabetes, empeoramiento del asma crónica, virus estomacal y altercado con la policía), tres en el brazo de dronabinol y uno en el brazo de placebo, que no se consideraron relacionados con el estudio. Del mismo modo, no hubo diferencias significativas entre dronabinol en combinación con lofexidina y placebo con respecto al número total de eventos adversos. Hubo dos eventos adversos graves (hospitalización por dolor abdominal, ingreso a un programa de desintoxicación), uno en cada brazo del estudio, que no se consideraron</p>	



Autor y año	Condición médica evaluada	Intervención(es) estudiada(s)	Diseño de los estudios incluidos en la RSL – año de publicación del estudio.	Resultados	Conclusiones de los autores
				<p>relacionados con el procedimiento del estudio.</p> <p>Nabilona: Las dosis de 2 mg fueron bien toleradas. Todos los eventos adversos informados fueron de leves a moderados y no se registró ningún evento adverso grave.</p> <p>Nabiximols: No se informaron diferencias en los eventos adversos entre los grupos. En los tres estudios, ocurrieron dos eventos adversos graves, cada uno en el grupo de placebo [hospitalización por ideación suicida y amenaza de suicidio.</p> <p>Cannabidiol: CBD a 400 mg y 800 mg por día fue bien tolerado. No hubo diferencia en el número de eventos adversos leves o moderados entre ambos grupos de dosificación y el grupo de placebo. No se registraron eventos adversos graves.</p> <p>Inhibidor FAAH: PF-04457845 fue bien tolerado. Los eventos adversos registrados fueron leves y el número de eventos adversos no difirió del grupo de placebo. No hubo eventos adversos graves y el inhibidor de FAAH no influyó en la tasa de abandono.</p>	