

Revisión sistemática de estudios clínicos sobre el consumo de cannabis con fines  
terapéuticos entre los años 2005 – 2015

Investigación documental

Mónica Johanna Fernanda Kairuz Bernate

Director: César Acevedo Triana Pontificia

Universidad Javeriana

## CONTENIDO

|  |           |
|--|-----------|
| <b><u>Resumen / Abstract</u></b> .....                                     | <b>3</b>  |
| <b><u>Objetivos</u></b> .....  | <b>4</b>  |
| Objetivo general .....   | 4         |
| Objetivos específicos .....  | 4         |
| <b><u>Justificación</u></b> .....  | <b>5</b>  |
| <b><u>Introducción</u></b> .....   | <b>7</b>  |
| <b><u>Método</u></b> .....   | <b>11</b> |
| Diseño .....   | 11        |
| <b><u>Procedimiento</u></b> .....  | <b>7</b>  |
| <b><u>Resultados</u></b> .....   | <b>13</b> |
| Cannabinoides en tratamiento del dolor neuropático .....                   | 15        |
| Cannabinoides en enfermedades neurodegenerativas .....                     | 18        |
| Enfermedad de Parkinson .....  | 19        |
| Enfermedad de Alzheimer .....  | 21        |
| Esclerosis Múltiple .....  | 22        |
| Enfermedad de Huntington .....   | 26        |
| Esclerosis lateral amiotrófica .....                                       | 27        |
| Cannabinoides en el tratamiento del cáncer .....                           | 28        |
| Cannabinoides en el tratamiento del náuseas y vómito .....                 | 29        |
| Epilepsia y cannabinoides .....  | 30        |
| Estimulación del apetito y tratamiento de obesidad con cannabinoides ..... | 32        |
| Enfermedad de Crohn .....  | 32        |
| Hepatitis C .....  | 33        |
| Cannabinoides en trastornos psicológicos y psiquiátricos .....             | 33        |
| Esquizofrenia .....  | 33        |
| Ansiedad social generalizada .....   | 34        |
| Trastorno afectivo bipolar .....   | 34        |
| Otros .....  | 35        |
| <b><u>Efectos adversos</u></b> .....                                       | <b>35</b> |
| <b><u>Discusión</u></b> .....  | <b>39</b> |
| <b><u>Conclusiones</u></b> .....   | <b>41</b> |
| <b><u>Referencias</u></b> .....  | <b>43</b> |

**Resumen**

La medicina en su continuo desarrollo se ha interesado por descubrir y utilizar sustancias útiles para el cuerpo humano y el tratamiento de enfermedades. Desde hace años existe un debate en el campo de la ciencia en relación a la marihuana, el debate se sitúa entre quienes la consideran una planta con potenciales utilidades terapéuticas y quienes la consideran una droga de abuso.

**Método:** Se revisaron 10 bases de datos con el fin de encontrar estudios clínicos con humanos, sobre los efectos de los cannabinoides, fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos en distintas condiciones médicas. **Resultados:** 37 estudios fueron descritos, los estudios fueron analizados de acuerdo al país donde se realizaron, participantes, componentes y condición médica.

Palabras clave: Marihuana, cannabis sativa, cannabinoides, uso terapéutico.

**Abstract**

*Medicine in its continued development has been interested in discovering and utilizing useful substances for the human body and treating disease. For years now there is a debate in the field of science in relation to marijuana, the debate is between those who consider a plant with potential therapeutic utilities and those who consider it a drug of abuse.*

**Method:** 10 databases were reviewed in order to find human clinical studies on the effects of cannabinoids, phytocannabinoids and synthetic cannabinoids in various medical conditions. **Results:** 37 studies were described, studies were analyzed according to the country where they were made, participants, components and medical condition.

**Keywords:** marijuana, cannabis sativa, cannabinoids, therapeutic use.

**Objetivo general:**

- Identificar y analizar en la literatura científica los estudios y argumentos a favor y en contra del consumo de marihuana con fines terapéuticos.

**Objetivos Específicos**

- Examinar los estudios aleatorios y cruzados donde se le administró algún componente del cannabis sativa (cannabinoides, cannabinoides sintéticos y/o fitocannabinoides) a sujetos en alguna condición médica para su tratamiento.
- Identificar con que cannabinoides se ha experimentado más en los estudios clínicos.
- Identificar las conclusiones a las que llegaron los estudios clínicos y analizarlas.

### **Justificación del problema**

En el presente trabajo se pretende realizar una revisión sistemática de estudios clínicos acerca del consumo terapéutico o medicinal del cannabis, tema de importancia debido a que se trata de una cuestión de creciente interés global. (Giacoppo, Mandolino, Galuppo, Bramanti, & Mazzon, 2014)

La “Marihuana” es la palabra genérica utilizada para denominar el “cannabis sativa”. El cannabis es una planta herbácea proveniente de la familia de las Cannabáceas, originaria de Asia central. Provee distintos productos por lo cual ha sido utilizada desde hace varios siglos con diferentes propósitos. (Zuardi, 2006) El cannabis contiene más de 400 componentes, y entre ellos, más de sesenta cannabinoides, también se encuentran mono y sesquiterpenos, azúcares, hidrocarburos, esteroides, flavonoides, compuestos nitrogenados y aminoácidos. (Terrie, 2015). El ingrediente activo del cannabis es el delta-9-tetrahidrocanabinol conocido por sus siglas como THC (Ashton, 2001), componente descubierto por el israelí Raphael Mechoulam al final de la década de los sesenta. (A. W. Zuardi, 2006).

Como a otras plantas, se le han atribuido al cannabis múltiples propiedades terapéuticas, pero la investigación sobre su potencial terapéutico se ha visto obstaculizada debido a que se trata de un debate social, político y legislativo; en algunos países se ha autorizado su uso medicinal, mientras que en otros (la mayoría) de países prefieren prohibir su uso y consumo debido a sus consecuencias mentales y comportamentales. (Fischer, Murphy, Kurdyak, Goldner, & Rehm, 2015)

Entre los países que han decidido legalizar el consumo de marihuana se encuentran: Estados Unidos, Holanda, Inglaterra y Uruguay; en algunos permitiendo el consumo en cantidades limitadas, sólo a ciudadanos mayores de 21 años, restringiendo su comercialización y su posibilidad de cultivo. (Wilkinson & D'Souza, 2014)

Por un lado, y debido a la legislación de los países, no se han hecho estudios concluyentes y significativos sobre el tema, pero en los países donde se ha autorizado su consumo para fines terapéuticos, se han realizado algunas aproximaciones; y en los últimos años ha aumentado la base clínica del tema. (Monckerberg, 2014)

Aparte de la mirada científica de tal posibilidad (uso terapéutico de marihuana), en el debate coexisten factores sociales, económicos y legales. No en vano, algunos países están considerando la legalización del consumo de marihuana con propósitos terapéuticos. (Sznitman & Zolotov, 2015).

Debido a este vacío, es importante hacer una revisión amplia de la literatura científica para identificar los estudios que han investigado los efectos terapéuticos y la relación costo-beneficio de los cannabinoides y componentes del cannabis sativa. (Noonan, 2015).

Por otro lado, agrupar y analizar los estudios clínicos realizados en el mundo, proporcionará una perspectiva clínica, que podría dar las bases para una nueva alternativa terapéutica que incluye enfermedades o condiciones médicas que resultaban complicadas de tratar, los cannabinoides parecen ser una nueva opción que no debería ser descartada de inmediato.

## **Introducción**

A principios de los años 90 aumentó el interés en las propiedades biológicas del cannabis, pues se informó de la existencia de receptores en el sistema nervioso central, específicos para sus componentes. El auge se incrementó con el descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno, formado por ligandos endógenos (endocannabinoides) y enzimas que participan en la síntesis y degradación de los endocannabinoides. El sistema endocannabinoide es un sistema modulador, que interviene en tres sistemas de regulación fisiológica del organismo: el sistema neurotransmisor, el inmunológico y el sistema endocrino. (Seely, Prather, James, & Moran, 2011).

El término “cannabinoide” encierra varios tipos de moléculas que componen especialmente el cannabis sativa (Torres, Trinidad, & Calderón, 2013). En el cerebro hay receptores, es decir, puntos de unión específicos para los cannabinoides; los receptores mejor caracterizados y estudiados son CB1 (receptores cannabinoides tipo 1) que hace referencia a las células del sistema nervioso central, las cuales participan en la regulación del dolor, el estado de ánimo, el apetito y la memoria, y se expresan en el cerebro principalmente en las áreas que participan en la coordinación motora, el movimiento, la atención y las funciones cognitivas; y receptores CB2 (receptores cannabinoides tipo 2) que hace referencia a las células del sistema inmunológico, las cuales muestran efectos anti-inflamatorios. (Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides, 2009).

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

Como los demás sistemas en el organismo, éste también es susceptible de manipulación farmacológica, lo cual podría dar lugar al descubrimiento de moléculas cannabinoides con gran utilidad terapéutica (Rodríguez, 2012); posibilidad que ha potenciado la investigación orientada hacia la búsqueda de nuevos fármacos que potencien e inhiban los efectos de los cannabinoides endógenos. (Gómez, 2014).

El sistema cannabinoide participa en la regulación de algunos procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria, también toma papel en la respuesta al estrés y al dolor, la regulación del sueño, en los mecanismos de recompensa, en la ingesta de alimentos, en movimientos y control de postura; pero además participa en la regulación de varias sinapsis, como las adrenérgicas, colinérgicas, dopaminérgicas, entre otras. Y por si fuera poco, se le atribuyen también funciones moduladoras en el sistema cardiovascular, el gastrointestinal y el reproductivo. (Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides, 2009).

Al referirse al uso medicinal de la marihuana (cannabis medicinal), se hace referencia al uso de algunos componentes del cannabis como medicamento, no se trata del uso de la planta, sino de sus distintos componentes químicos; los estudios sobre los efectos terapéuticos del cannabis se pueden agrupar en tres grandes categorías (Rodríguez, 2012)

1. Ensayos clínicos controlados
2. Ensayos clínicos no controlados, con limitaciones metodológicas
3. Estudios formales que estudian los efectos del THC fumado en consumidores con alguna condición médica

El uso medicinal de la marihuana o los componentes del cannabis es legal en los siguientes países: Estados Unidos, Alemania, Argentina, Austria, Canadá, España, Finlandia, Israel, Portugal, Italia y Holanda. Pero se trata de una tensión entre el interés científico por las

propiedades y beneficios de los componentes del cannabis, un estigma en torno a su consumo y la consideración como una droga de abuso. (Bottorff et al., 2013)

El debate sobre la posible utilidad terapéutica del cannabis se basa principalmente en dos cuestiones:

1. En la mayoría de legislaciones, el cannabis está catalogado como una droga de abuso, lo cual implica que se presuponga la peligrosidad de la sustancia.
2. Existe una amplia gama de medicamentos para el tratamiento de las patologías, para las cuales se piensa indicado el uso medicinal del cannabis. Por lo cual se hace necesario evaluar de manera más detallada la relación riesgo-beneficio, como se ha hecho con otros fármacos.

A pesar de que la legislación en la mayoría de países obstaculiza la investigación científica y por ende la cantidad de material clínico sobre el tema, se han estudiado los efectos de los componentes del cannabis en diferentes condiciones médicas. (Noonan, 2015). Evidencia clínica sugiere que el cannabis puede tener efecto terapéutico en el vómito generado por quimioterapia, caquexia (extrema desnutrición) en sujetos con VIH/SIDA, espasticidad en la esclerosis múltiple, dolor neuropático y enfermedades neurodegenerativas; pero la evidencia clínica para su uso en condiciones como estrés postraumático, glaucoma, enfermedad de Crohn y Alzheimer, se basa principalmente en testimonios o reportes, que carecen de validez estadística adecuada. (Wilkinson & D'Souza, 2014)

También se han estudiado vías alternativas de administración como ocular, sublingual, dérmica, oral y rectal; para evadir los efectos adversos que podrían tener lugar con la inhalación del THC. (Fraguas, Fernández, & Torres, 2014).

En el desarrollo de estudios médicos sobre los beneficios del cannabis se han utilizado cannabinoides sintéticos, fitocannabinoides o cannabis puro. (Gómez, 2014). Los medicamentos a base de cannabis comercializados actualmente son Nabilona, Dronabinol y Sativex; la nabilona (delta-9-THC sintético) es un medicamento en capsulas utilizado en general para el tratamiento de la emesis, el dronabinol (delta-9-THC sintético) se usa para el tratamiento de náuseas y vómito asociados con la quimioterapia y también para el tratamiento de la anorexia y pérdida de peso en pacientes con VIH/SIDA; y finalmente el sativex (THC/Cannabidiol), se utiliza para tratar la espasticidad en la esclerosis múltiple en adultos. (Giacoppo et al., 2014).

Los efectos del cannabis y los cannabinoides exógenos en el organismo, de origen vegetal y origen sintético, en muchos casos son diferentes incluso opuestos. (Madras & Kuhar, 2013). Investigaciones recientes se han centrado en incluir compuestos no psicotrópicos, que podrían presentar potencial como agentes terapéuticos; algunos cannabinoides no psicoactivos que han sido identificados son el cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabinol (CBN), cannabicromeno (CBC), 9-tetrahydrocannabivarin (9-THCV) y el cannabidivarin (CBDV). (Fraguas et al., 2014).

## **Método**

*Diseño*

Se llevó a cabo una revisión sistemática de los estudios clínicos sobre el consumo terapéutico de cannabis en los últimos 10 años, es decir, entre el año 2005 y el año 2015. El periodo de tiempo se consideró prudente, tomando los avances de la prensa internacional, donde dos estados americanos y un país latinoamericano autorizaron el consumo terapéutico de marihuana.

*Procedimiento*

La fase inicial consistió en la selección de 10 bases de datos para la búsqueda, estas fueron: Web of Science, Scopus, PubliMed, Willey Online Library, Ebscohost, Embase, Proquest, Psychnet, Sage y Taylor & Francis Online; la búsqueda se realizó entre febrero 20 del 2015 al 1 de mayo del 2015.

Se utilizaron las siguientes combinaciones de palabras para la búsqueda en todas las bases de datos: “Cannabis AND Therapeutic”, “Marijuana AND Medical” y “Cannabis AND Medical”. La búsqueda inicialmente arrojó 4.701 resultados.

Inicialmente se revisaron los títulos de los artículos, encontrando claves para identificar los estudios y los componentes del cannabis utilizados, se descartaron 4.581 estudios en esta fase; luego se descartaron 42 estudios más por encontrarse repetidos los títulos en las distintas bases de datos; posteriormente se revisaron los abstract de los 76 estudios restantes y finalmente se descartaron 42 estudios más por tratarse de ensayos clínicos basados en modelos animales.

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

Se identificaron los artículos de acuerdo a las siguientes características: debían ser estudios clínicos, con participantes humanos, donde se usaran cannabinoides o algún componente del cannabis para la experimentación y debían tratar alguna condición médica (física o psicológica).

Se identificaron entonces 34 estudios que cumplieron los criterios de inclusión para la presente revisión.

Se realizó una matriz donde se incluía la siguiente información: nombre del estudio, autores, país, base de datos, descripción de los participantes, condición médica, sustancia, vía de administración y resultados.

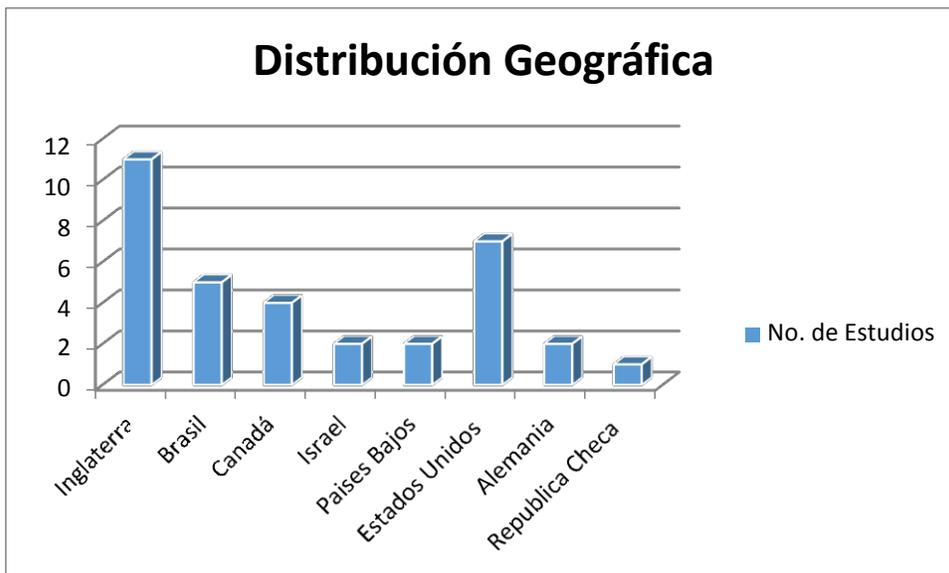
## Resultados

A continuación se abordarán los avances en la investigación sobre la aplicación terapéutica de los cannabinoides (sintéticos o puros) en el tratamiento de distintas condiciones médicas, acercándonos al tema de los avances clínicos, evidencia científica y resultados obtenidos hasta el momento.

Los resultados se analizaron de acuerdo a la distribución geográfica (países donde fueron realizados los estudios), condición médica y sustancia utilizada.

Los 35 estudios encontrados, se realizaron en los siguientes países: Inglaterra (11), Países Bajos (2), Israel (2), Canadá (5), Estados Unidos (7), Alemania (2), Brasil (5) y República Checa (1).

Gráfica 1. Distribución geográfica de los estudios clínicos sobre usos terapéuticos del cannabis.

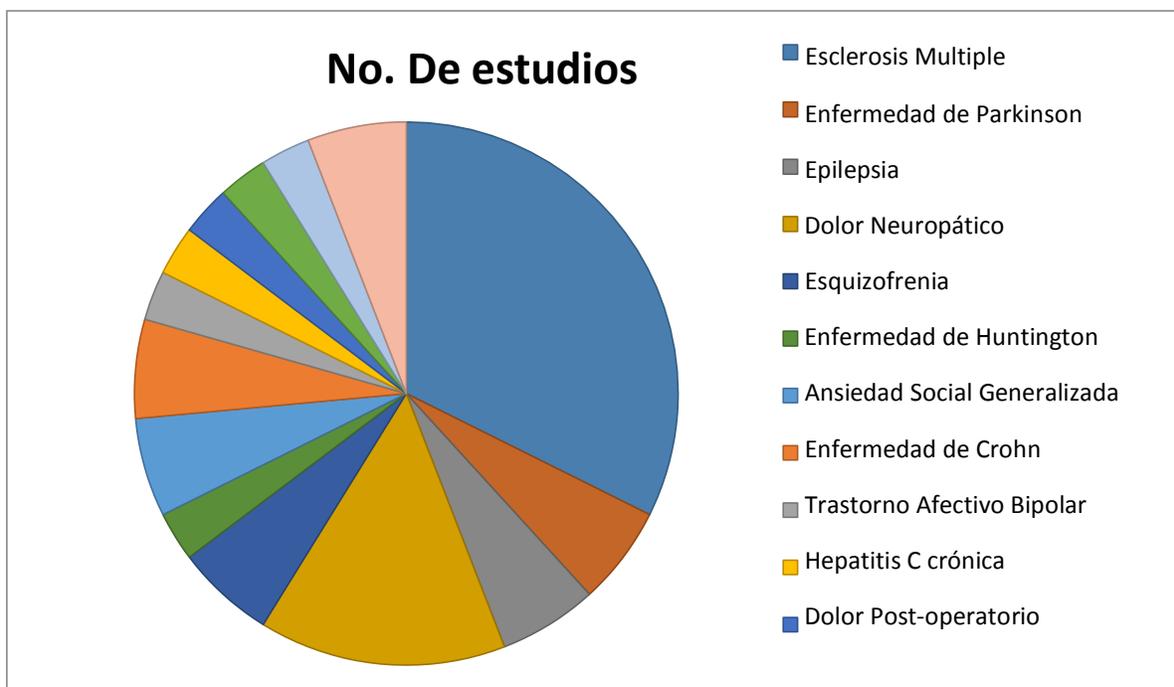


## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

Todos contaron con la participación de sujetos con las siguientes condiciones médicas: enfermedad de Parkinson (2), esclerosis múltiple (11), Epilepsia (2), enfermedad de Huntington (1), dolor neuropático (5), enfermedad de Crohn (2), hepatitis C crónica (1), dolor post-operatorio (1), cáncer (1) y enfermedad inflamatoria progresiva (1).

Por otro lado se estudiaron las siguientes condiciones psicológicas: adicción a sustancias (1), esquizofrenia (2), ansiedad social generalizada (2), trastorno afectivo bipolar (1); y finalmente dos (2) estudios trabajaron la satisfacción terapéutica independiente de cualquier condición médica específica.

Grafica 2. Estudios por condición médica



Los componentes del cannabis sativa utilizados para las experimentaciones fueron: THC (9), Nabilona (2), Cannabidiol (CBD) (9), Dronabinol (2), OCE (1), Namisol (1), Sativex (7) y Cannador (4).

Según la clasificación ofrecida en la introducción, se organizan los estudios de la siguiente manera: Ensayos clínicos controlados (19), ensayos clínicos no controlados (15) y estudios formales – efectos de the fumado en consumidores con condición médica (0).

### **Cannabinoides en tratamiento del dolor neuropático**

Se trata de dolor causado por una lesión o enfermedad que afecta el sistema nervioso central principalmente, se debe como consecuencia directa de una lesión que afecta el sistema somato-sensorial a nivel central; es un síntoma frecuente y molesto en varias enfermedades y trastornos. (Kumar, Abbas, Fausto, & Aster, 2010).

En los últimos años ha comenzado a reunirse evidencia clínica que sugiere que los cannabinoides podrían tener utilidad en el tratamiento del dolor pues podrían ser una alternativa para los pacientes que no responden a los analgésicos base en los tratamientos. (Terrie, 2015).

El dolor neuropático, el dolor oncológico y el dolor postoperatorio son algunos tipos de dolor que podrían ser manejados con cannabinoides; estos podrían inhibir o modular procesos en relación con el dolor actuando a nivel periférico, en la medula espinal y en el cerebro en receptores específicos, inhibiendo la transmisión del estímulo y generando un cambio en la percepción e interpretación subjetiva del dolor. (Grotenhermen, 2010).

Se ha evaluado la eficacia de diferentes cannabinoides administrados por vías oral y sublingual en pacientes con dolor neuropático por lesiones medulares, esclerosis múltiple, lesión del plexo braquial entre otros; estudios han mostrado que el THC y el CBD añadidos ambos al tratamiento analgésico de base podrían presentar propiedades analgésicas; el CBD ha mostrado prometedores efectos terapéuticos anti-neoplásicos, anti-inflamatorios y

ansiolíticos mediante algunos de sus mecanismos de acción. (Maldonado, Álvarez, & Rodríguez, 2010)

Se considera que los cannabinoides podrían ser efectivos en el dolor crónico, su papel en el tratamiento del dolor postoperatorio grave es incierto y necesita mayor evaluación. Resulta preciso generar investigaciones de distintas estrategias terapéuticas que permitan aliviar los síntomas del dolor crónico de origen inflamatorio o neuropático. (Grotenhermen, 2010).

Investigaciones han proporcionado una base sobre la cual evaluar la eficacia terapéutica de los cannabinoides como el cannabidiol (CBD) en modelos experimentales de dolor neuropático, en condiciones de dolor difíciles de controlar; los resultados sugieren que el CBD puede ofrecer una alternativa segura como complemento farmacológico a los medicamentos usados en la actualidad para el manejo del dolor, como tricíclicos antidepresivos, anticonvulsivos, opioides y anestésicos locales. (Fine & Rosenfeld, 2014).

El 14% de los estudios abordaron el tema del dolor neuropático, condición que puede presentarse en múltiples patologías o alteraciones del sistema nervioso central; se administró THC medicinal por vía de inhalación por combustión a adultos con VIH, se probó que una dosis máxima tolerable (1-8% de THC) de cannabis, redujo significativamente la intensidad del dolor neuropático asociado al VIH cuando se añadió a los analgésicos de base del tratamiento (Ellis, et al); mientras que en otro estudio se hizo lo mismo con 55 pacientes, observaron que la sustancia fue bien tolerada y alivió eficazmente el dolor neuropático crónico asociado al VIH; concluyen que el cannabis tiene efectos analgésicos en la sensibilización neuronal central aguda producida por el modelo de dolor experimental así como sobre los mecanismos neuronales asociados con el dolor en el VIH. (Abrams et al., 2007).

Dos estudios abordaron el tema del dolor neuropático en el cáncer, el primero suministró THC inhalado por combustión a 23 pacientes y observaron que una inhalación de 25 mg de 9,4% tetrahidrocannabinol tres veces al día durante cinco días redujo la intensidad del dolor, la mejora del sueño y fue bien tolerado (Ware et al., 2010); el segundo incluyó en la experimentación con 177 sujetos divididos en grupo de control y grupo placebo, a quienes administraron sativex, y la sustancia permitió una reducción significativa del dolor, los autores concluyeron que “es eficaz para los pacientes en el alivio del dolor por cáncer avanzado”. (Johnson et al., 2010).

En 2007 Nurmikko y colegas desarrollaron un estudio con 125 pacientes a quienes se les administro sativex por vía oral, los resultados mostraron mejoras en la puntuación en la escala de dolor neuropático, sueño y la impresión global de cambio en el paciente; entre los efectos adversos se encontraron efectos sedantes y gastrointestinales pero el alivio del dolor se mantuvo durante 52 semanas. (Nurmikko et al., 2007).

Finalmente, en 2006 se desarrolló un estudio para mirar los efectos del extracto de cannabis oral (cannador) en 65 pacientes con dolor post-operatorio, evidenciaron que 10 mg de la sustancia es una dosis óptima para el alivio del dolor en reposo sin efectos adversos. (Holdcroft, Maze, Tebbs, & Thompson, 2006).

| <b>Dolor Neuropático</b>      |                             |                          |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| <b>Estudio</b>                | <b>Intensidad del Dolor</b> | <b>Patrones de sueño</b> |
| Ellis, Toperoff, et al, 2011. | O                           | /                        |
| Ware et al., 2010             | O                           | O                        |
| Johnson et al., 2010          | O                           | /                        |
| Nurmikko et al., 2007         | O                           | O                        |
| Abrams et al., 2007           | O                           | /                        |

O = Mejoró

X = Empeoró

/ = No menciona

### **Cannabinoides en enfermedades neurodegenerativas**

Las enfermedades neurodegenerativas son trastornos crónicos y su característica principal es la pérdida gradual de neuronas en algunas zonas del sistema nervioso central, en regiones específicas del encéfalo; las enfermedades de este tipo más conocidas son: enfermedad de Parkinson, de Huntington, Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica y la isquemia cerebral. (Giacoppo et al., 2014).

Para estas condiciones médicas no se ha encontrado cura definitiva, y la condición genera discapacidad y deterioro de la calidad de vida de quienes las padecen; los tratamientos farmacológicos en la actualidad se limitan a terapias sintomáticas que no influyen en la evolución de la enfermedad. (Kumar et al., 2010)

Se cree que la modulación del sistema endocannabinoide podría despejar alternativas para el tratamiento de la neurodegeneración, las propiedades antioxidantes y neuroprotectoras que al parecer tienen los cannabinoides, los vuelve agentes terapéuticos

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

potenciales; investigaciones con modelos animales sugieren que los cannabinoides podrían actuar en la disminución de la inflamación por medio de la modulación de procesos gliales, relacionados con la supervivencia neuronal y la protección de neuronas en riesgo. (Fraguas et al., 2014).

Los cannabinoides han sido documentados y podrían generar neuroprotección en dichas patologías progresivas y neurodegenerativas que implican disfunción mitocondrial, inflamación, estrés oxidativo y excitotoxicidad; pero se han encontrado divergencias y resultados contradictorios en los ensayos preclínicos, sobre todo en los efectos precisos de los cannabinoides en la neurotransmisión y mecanismos celulares de protección de neuronas. (Kluger, Triolo, Jones, & Jankovic, 2015)

### *Enfermedad de Parkinson (EP)*

Esta enfermedad se caracteriza por la degeneración progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra lo que reduce los niveles de dopamina en el cuerpo estriado, lo cual produce síntomas motores como bradicinesia (lentitud y escasez de movimientos), temblor, rigidez muscular y trastornos del equilibrio (alteraciones en la marcha y caídas), el factor de riesgo más importante es la edad. (Salawu, Olokoba, & Danburam, 2010)

Han aumentado las opciones terapéuticas tentativas para la etapa temprana y la etapa tardía de la enfermedad, y para los síntomas no motores. Levodopa aún es la terapia sintomática más usada para la enfermedad, pero su uso crónico ha demostrado generar complicaciones motoras y discinesias (signos avanzados originados por la medicación); razón por la cual las

investigaciones actuales buscan el desarrollo de nuevos agentes no dopaminérgicos capaces de mitigar las fallas motoras y restaurar la transmisión dopaminérgica sin producir discinesias. (More & Choi, 2015).

Estudios han demostrado que el sistema endocannabinoide tolera alteraciones neuroquímicas y neurofisiológicas cuando los niveles de dopamina se reducen, y está involucrado en mecanismos de señalización en regiones cerebrales relacionadas con el control motor y la neuroprotección; como consecuencia en la señalización dopaminérgica, endocannabinoides y receptores CB1 podrían ser regulados en los ganglios basales (red neuronal que coordina la actividad de diferentes regiones corticales que participan en el control de movimiento) y las terapias actuales se direccionan a aumentar la transmisión dopaminérgica en esa zona. (Kumar et al., 2010).

Sin embargo hay controversia sobre el papel terapéutico de los cannabinoides en esta enfermedad, debido a que estudios indican que estos son capaces de mejorar los síntomas al incrementar y potenciar la transmisión dopaminérgica, mientras que otros indican que carecen de efecto; aunque su capacidad para restituir las discinesias o movimientos involuntarios producidos por Levodopa (precursora metabólica de dopamina) está más estudiada. (Giacoppo et al., 2014).

Investigaciones con modelos animales sugieren que algunos cannabinoides muestran eficacia en la neuroprotección sobre neuronas de dopamina, por medio de una acción antioxidante, antiinflamatoria o antiexcitotóxica. (Kluger et al., 2015).

Dos estudios abordaron la enfermedad de Parkinson, el primer estudio se interesó por los síntomas no motores de la enfermedad, se realizó con 22 pacientes a quienes administraron

THC inhalado por combustión, sus resultados sugieren que el cannabis podría tener un lugar en el tratamiento de la enfermedad, pues hubo mejoras significativas en puntuaciones de sueño, dolor y temblor; por otro lado no se observaron efectos adversos significativos con la sustancia (Lotan, Treves, Roditi, & Djaldetti, 2014); el segundo se interesó por los síntomas psicóticos en la enfermedad, se realizó con seis pacientes a quienes medicaron con cannabidiol (CBD), observaron que hubo una disminución en los síntomas evaluados por la Escala Breve de evaluación Psiquiátrica, la sustancia no empeoró la función motora y no se observaron efectos adversos durante el tratamiento, sugieren que el CBD puede ser eficaz, seguro y bien tolerado para el tratamiento de psicosis en la enfermedad. (A. Zuardi et al., 2009).

### ***Enfermedad de Alzheimer***

También denominada demencia senil de tipo Alzheimer, es la forma más frecuente de demencia, una enfermedad neurodegenerativa asociada a la edad, pues a partir de los 65 años aumenta la posibilidad de padecerla y se duplica con cada periodo de 5 años, es de inicio gradual pero de progreso imparable; caracterizada por una deficiencia de acetilcolina y pérdida de neuronas del hipocampo y corticales lo que produce alteraciones de la memoria y la cognición, lo cual influye en el estado de ánimo, el razonamiento y la expresión verbal. (Kumar et al., 2010).

Los medicamentos disponibles para el tratamiento de la enfermedad son limitados, y hay una controversia respecto al uso de cannabinoides en esta condición médica debido a que se piensa en los efectos psicoactivos y sobre la memoria, pero aun así, los cannabinoides podrían

proveer efectos benéficos en la agitación nocturna, otros efectos estimulantes en el apetito y efectos antieméticos. (Robson, 2014).

Un estudio experimental con ratones, indica que el cannabidiol podría ayudar a conservar la memoria si se administra crónicamente en la fase temprana de la enfermedad y podría reducir el deterioro del aprendizaje. (Aso et al, 2015).

### ***Esclerosis Múltiple (EM)***

Se trata de una enfermedad inflamatoria y autoinmune del sistema nervioso central, caracterizada por la desmielinización de nervios en el sistema nervioso central que provoca una gama de síntomas crónicos, condición que se manifiesta con rigidez muscular, espasticidad (espasmos), temblor, problemas de equilibrio, problemas de vejiga, fatiga y dolor. (Koppel et al., 2014)

Los cannabinoides presentan una importante aplicación en el tratamiento de la esclerosis múltiple al considerárseles capaces de mejorar el dolor neuropático y la espasticidad, pues agonistas de receptores CB1 han demostrado reducir la rigidez en las extremidades, mejorar la función motora y la calidad del sueño; también hay evidencia experimental de los efectos en la reducción de la liberación de neurotransmisores, modulación sináptica, reducción de los daños de los radicales libres, la reducción de la inflamación y remielinización. (Youssef & Irving, 2012).

Estudios con modelos animales concluyen que el cannabidiol puede contrarrestar las respuestas inflamatorias a la infección de la esclerosis (Mecha et al, 2013), pero aun así, los pacientes con esclerosis múltiple que fuman cannabis podrían presentar más deterioro

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

cognitivo que aquellos que no lo consumen, y la sustancia podría generar compromisos adicionales en los mecanismos de compensación cerebral (Pavisian et al, 2014).

Los efectos secundarios del uso de cannabinoides en la esclerosis múltiple son considerados leves pero necesitan estar bajo la mirada médica, aún faltan estudios y ensayos clínicos para estimar los efectos adversos y los esfuerzos actualmente están encaminados a reducirlos. (Hosking & Zajicek, 2014)

Investigaciones sugieren que los cannabinoides pueden ser clínicamente útiles en el tratamiento de algunos síntomas de la enfermedad como el dolor central, espasmos dolorosos, disfunción de la vejiga y movimientos involuntarios, incluyendo temblor; pero apuntan que son necesarios más estudios utilizando medidas de resultados que evalúen de manera más adecuada la mejora de los síntomas, y no solo la escala Ashworth (escala de valoración subjetiva de la espasticidad), porque parece que no es suficiente. (J. P. Zajicek & Apostu, 2011).

El 31% de los estudios consultados se interesaron por la esclerosis múltiple, el primero se realizó con 15 pacientes con dolor neuropático debido a la enfermedad, a quienes se les administró nabilona y gabapentina, los resultados del estudio sugieren que la combinación de las sustancias es eficaz y bien tolerada para el manejo del dolor (Turcotte et al., 2015); otro estudio administró dronabinol a 493 pacientes y los autores indican que los resultados completos de este estudio están pendientes, pero los datos iniciales muestran que el dronabinol no tiene efecto general sobre la progresión de la enfermedad, midiéndola con la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS siglas en inglés). (Zajicek et al., 2013).

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

Otro estudio suministró OCE por vía oral a 144 pacientes y los resultados sugieren que la tasa de alivio de la rigidez muscular después de 3 meses fue alta (John Zajicek, Hobart, Slade, Barnes, & Mattison, 2012); Otro estudio realizado con 502 pacientes, a quienes se les suministró Cannador oral por un año, sugiere que hubo mejora estadística en 7 de 9 síntomas, y los pacientes reportaron que sentían que la sustancia era útil en el tratamiento de la enfermedad. (Zajicek et al., 2005).

Los autores de un estudio realizado en Estados Unidos investigaron los efectos del THC inhalado por combustión en 37 pacientes, y observaron un efecto beneficioso del cannabis inhalado en la espasticidad en los pacientes que no alcanzaron el alivio insuficiente con los tratamientos tradicionales (Corey-Bloom et al., 2012); otro estudio se interesó también por la espasticidad, administraron Sativex por vía oral a 572 pacientes y los resultados sugieren que la sustancia puede mejorar la espasticidad en pacientes que no habían respondido a otros medicamentos anti-espásticos (Mares et al., 2011); Wissel, Haydn y Muller también se interesaron en el tratamiento de la espasticidad y administraron nabilona por vía oral a 13 pacientes, hubo una disminución significativa en el dolor, pero no evidenciaron cambios en la espasticidad, sugieren que la sustancia puede ser una opción segura y de fácil aplicación en el cuidado de pacientes con dolor relacionado con espasticidad que no es controlable con otros fármacos. (Wissel et al., 2006).

Otro estudio realizado en Reino Unido administró Cannador por vía oral a 279 pacientes y los resultados evidenciaron que hubo alivio de la rigidez muscular y reducción del dolor en general. (Zajicek, Reif & Schnelle, 2009).

Otros estudio investigó con 667 pacientes divididos en dos grupos (uno al que administraron cannador oral y otro placebo) los efectos de la sustancia respecto a la incontinencia

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

presentada en la enfermedad, los resultados muestran que hubo una reducción significativa de los episodios de incontinencia. (Freeman et al., 2006).

Otro estudio administró sativex a 137 pacientes para evaluar sus efectos en la espasticidad, el dolor central y otros síntomas de la enfermedad; los sujetos reportaron efectos secundarios, la mayoría leves y moderados e incluían: dolor en la boca, mareos, diarrea y náuseas; hubo una interrupción planeada de la administración de la sustancia y no hubo evidencia de un síndrome de abstinencia, algunos pacientes reportaron cansancio, sueño interrumpido, cambios de temperatura corporal, alteraciones del humor, disminución del apetito y labilidad emocional. (Wade, Makela, House, Bateman, & Robson, 2006); mientras que en otro estudio realizado en 2005, administraron sativex por vía oral a 66 pacientes, y proponen que la sustancia puede funcionar como complemento a los analgésicos de base, pues redujo la intensidad del dolor y mejoro las condiciones de sueño; a parte fue bien tolerada. (Rog, Nurmikko, Friede, & Young, 2005).

| <b>Esclerosis Múltiple</b>     |                     |                |                         |                                |                            |               |              |
|--------------------------------|---------------------|----------------|-------------------------|--------------------------------|----------------------------|---------------|--------------|
| <b>Estudio</b>                 | <b>Espasticidad</b> | <b>Temblor</b> | <b>Rigidez Muscular</b> | <b>Alteraciones equilibrio</b> | <b>Problemas de Vejiga</b> | <b>Fatiga</b> | <b>Dolor</b> |
| Turcotte et al., 2015          | O                   | /              | /                       | /                              | /                          | /             | O            |
| Zajicek et al., 2013           | /                   | /              | /                       | /                              | /                          | /             | O            |
| Corey-Bloom et al., 2012       | O                   | /              | /                       | /                              | /                          | /             | O            |
| Zajicek, Hobart, et al., 2012  | O                   | /              | O                       | /                              | /                          | /             | O            |
| Mares et al., 2011             | O                   | /              | /                       | /                              | /                          | /             | O            |
| Zajicek, Reif & Schnelle, 2009 | O                   | /              | O                       | /                              | /                          | /             | O            |
| Wissel et al., 2006            | O                   | /              | /                       | /                              | /                          | /             | O            |
| Wade, Makela, et al, 2006      | O                   | /              | /                       | /                              | /                          | /             | /            |
| Freeman et al., 2006           | /                   | /              | /                       | /                              | O                          | /             | O            |

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

|                            |   |   |   |   |   |   |   |
|----------------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| Zajicek et al., 2005       | O | O | O | / | / | / | O |
| Rog, Nurmikko, et al, 2005 | O | / | / | / | / | / | O |

O = Mejoró

X = Empeoró

/ = No menciona

### ***Enfermedad de Huntington***

Es una enfermedad hereditaria, la pérdida de neuronas de estructuras de los ganglios basales da como resultado ciertas anomalías en el control de los movimientos, los principales síntomas son de tipo motor y cognitivo como contorsiones anormales e involuntarias, en ocasiones se altera el equilibrio junto con demencia y deterioro cognitivo; la enfermedad no tiene hasta el momento cura definitiva, así que los tratamientos y terapias están encaminadas al manejo de los síntomas. (Kumar et al., 2010)

Algunos tipos de agonistas cannabinoides han mostrado una potencial capacidad terapéutica para el alivio de algunos síntomas como la hiperquinesia y la posible capacidad para retrasar la progresión de la enfermedad debido a las acciones neuroprotectoras. La enfermedad fue tomada para la experimentación en un estudio estudios (Meisel et al, 2012) y los autores sugieren que el estudio apoya la hipótesis de que la marihuana medicinal mejora la ansiedad en la enfermedad y otros trastornos neurodegenerativos, sin embargo consideran que sus conclusiones son limitadas debido al tamaño de la muestra y otras variables.

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

Esfuerzos científicos se han encaminado a apoyar la evaluación del Sativex o medicamentos a base de cannabinoides equivalentes, como una terapia que podría modificar el curso de la enfermedad en los pacientes, pues ensayos clínicos anteriores habían utilizado el CBD pero se habían centrado en el alivio sintomático, más que en la progresión de la enfermedad; en la actualidad se están desarrollando estudios que aparte de los síntomas busquen utilidades terapéuticas para detener la progresión del trastorno. (Fernández-Ruiz et al., 2013).

El reporte de dos pacientes a quienes se les administró marihuana medicinal, los resultados apoyan la hipótesis de que la marihuana medicinal puede mejorar la ansiedad en enfermedades neurodegenerativas, y los autores esperan que el estudio dirija nuevas investigaciones sobre el tema, sus conclusiones son limitadas debido al tamaño de la muestra. (Meisel & Friedman, 2012).

### ***Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)***

Se trata de un trastorno progresivo del sistema nervioso que gradualmente destruye los nervios responsables del movimiento y control muscular, se trata de una degeneración de las neuronas de la corteza motora y la medula espinal, se caracteriza por debilidad, atrofia, fasciculaciones musculares, espasticidad, disfagia (dificultad para deglución), disartria (dificultad en la articulación de palabras/fonemas) y anomalías respiratorias (Salord & Casan, 2015).

Respecto a los tratamientos terapéuticos, solo los que se han centrado en disminuir la excitabilidad neuronal a partir del glutamato han hecho mínimos aportes sobre la evolución de dicho trastorno.

Datos preclínicos indican que los cannabinoides podrían tener importantes efectos antioxidantes, antiinflamatorios y neuroprotectores. Múltiples propiedades de los cannabinoides como analgesia, relajación muscular, estimulación del apetito, inducción del sueño y reducción salivar podrían resultar útiles a nivel terapéutico (SEIC, 2009).

### **Cannabinoides en el tratamiento del Cáncer**

El término “cáncer” hace referencia a un conjunto de enfermedades, cuya característica es la proliferación descontrolada, rápida e invasiva de células malignas (cancerígenas) lo que produce invasión del tejido circundante o propagación a distancia (metástasis), puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo, en ocasiones se pueden formar masas de tejidos, es decir, tumores excepto en los cánceres de la sangre; dichos tumores cancerosos (malignos) pueden alcanzar los tejidos cercanos o invadirlos. (Kumar et al., 2010).

En el tratamiento de los efectos adversos asociados al cáncer y algunos tratamientos antitumorales se han empleado cannabinoides, tales como THC, CBC, CBG, CBC, CBDA y 8-THC que han demostrado tener efectos antitumorales, inhibiendo el crecimiento, la adhesión y la invasión descontrolados de células tumorales. Dichos efectos se han observado en varios tipos de cáncer como: de pulmón, mama, próstata, colon, hígado, piel, glioblastomas, leucemias y linfomas. En estudios realizados con THC se ha observado un efecto interesante en las células tumorales, pues a baja concentración incrementa la proliferación tumoral y en concentraciones altas la inhibe. (Fraguas et al., 2014).

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

Se estudia en la actualidad la hipótesis de que los cannabinoides pueden tener efectos terapéuticos en la reducción de efectos adversos inducidos por la quimioterapia, tales como la fibrosis de pulmón, inflamación de la vejiga, la toxicidad ocular, y toxicidades cardíaca y renal. (Ostadhadi, Rahmatollahi, Dehpour, & Rahimian, 2015)

Agonistas cannabinoides no psicoactivos podrían utilizarse para tratar tumores altamente agresivos y de baja respuesta a tratamientos (Caffarel et al, 2010), bajas concentraciones de CDB también podrían suprimir la migración celular (Takeda et al, 2012). Los cannabinoides podrían ejercer un efecto antiproliferativo en tumores de distintos orígenes; estos han demostrado ser anti-migratorios y anti-invasivos afectando de esta manera la metástasis del cáncer a los órganos distantes. (Chakravarti, Ravi, & Ganju, 2014).

El estudio identificado trabajó con 289 pacientes que se dividieron en grupo de control y grupo placebo, la duración del estudio fue de 6 semanas (los investigadores piensan que fue un tiempo corto pero suficiente), identificaron el potencial del THC en la mejora del apetito en pacientes con cáncer avanzado. (Strasser et al., 2006).

### **Cannabinoides en tratamiento de Náuseas y vómito**

Las náuseas (sensación desagradable) y los vómitos hacen parte de la sintomatología de diversas enfermedades y trastornos gastrointestinales, metabólicos, nerviosos, y efectos adversos de muchos fármacos, son mecanismos de defensa o reflejo que sirven para proteger el intestino de la ingesta de sustancias dañinas para el organismo y llevan a la expulsión forzada de contenido gastrointestinal, por lo tanto resultan en ocasiones como efectos

adversos de algunos medicamentos, en especial de los agentes quimioterápicos. (Malik, Baik, & Schey, 2015).

Se cree que el sistema endocannabinoide posee el potencial para ser manipulado farmacológicamente en el tratamiento de náuseas y posiblemente como una terapia paralela en el tratamiento de emesis, en especial emesis retardada, en la cual las terapias hasta el momento se han limitado en su grado de eficacia. (Gerich, Isfort, Brimhall, & Siegel, 2015).

Actualmente se estudian los efectos de los cannabinoides en enfermedades gastrointestinales, y en eventos como las náuseas y el vómito, en especial el THC y su análogo sintético Nabilona presentan dicho efecto antiemético, estando actualmente aprobado su uso en la prevención y tratamiento de náuseas y vómito inducidos por procesos quimioterápicos, pero en la actualidad solo se prescriben si los fármacos anti-eméticos de base fallan (en los países donde se encuentran aprobados); en razón de que carecen de efectos psicoactivos, los agonistas de los receptores CB2 se consideran potenciales terapéuticos anti-eméticos, pero se necesita más evidencia clínica. (Sharkey, Darmani, & Parker, 2014).

### **Epilepsia y Cannabinoides**

Los medicamentos antiepilépticos han demostrado producir efectos adversos graves, y en ocasiones los pacientes no responden de manera esperada a ellos; algunos fitocannabinoides, en especial el cannabidiol (CBD) y cannabidivarin (CBDV) tienen efectos anticonvulsivos potentes, sus propiedades se registraron en estudios in vitro y modelos animales, sus efectos están regulados por el sistema endocannabinoide que desempeña un papel fisiológico en el umbral convulsivo. (Szaflarski & Bebin, 2014).

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

Los efectos de los cannabinoides evidenciados en estudios preclínicos en humanos sugieren que estos podrían producir menos efectos adversos que los fármacos disponibles para tratar la epilepsia y se toleran de manera adecuada después de una prolongada administración; en la actualidad se estudia la posibilidad de que el CBD pueda reducir la frecuencia de las crisis epilépticas, la información obtenida hasta el momento se ha extraído de reportes y testimonios. (dos Santos, Hallak, Leite, Zuardi, & Crippa, 2015).

Dos de los 35 estudios estudiaron los efectos de los cannabinoides en la epilepsia, en uno de ellos se estudia el caso de una niña a quien se le proporcionó sativex por vía oral y se comprobó que reduce la frecuencia de crisis de la paciente de casi 50 ataques convulsivos por día a 2-3 convulsiones nocturnas al mes; el efecto se mantuvo por meses y la paciente logró dejar otros medicamentos antiepilépticos. (Maa & Figi, 2014).

El otro estudio contó con la participación de 19 niños a quienes se les proporcionó cannabidiol oral, la mayoría de padres informó éxito en la reducción de la frecuencia de crisis con este tratamiento; la sustancia fue bien tolerado con algunos efectos secundarios positivos no asociados comúnmente con otros fármacos antiepilépticos.

**Estimulación del apetito y tratamiento de obesidad con cannabinoides**

Varios relatos basados en anécdotas descriptivas indican que la marihuana y sus componentes estimulan la ingesta de alimentos y ejercen cambios en la percepción subjetiva del sabor de dichos alimentos, cambios especialmente en la percepción de la sensación de comer; los componentes inducen a la ingesta de alimentos dulces o ricos en grasa, debido a la tendencia liposoluble de los cannabinoides. CITA

Una creciente evidencia del papel del sistema endocannabinoide (SEC) en el balance de energía en el organismo y los aspectos homeostáticos y no homeostáticos de la ingesta de alimentos, desde hace años se han estudiado y estimado las capacidades del cannabis y sus extractos para estimular el apetito. Lo anterior ha centrado la mirada en el sistema endocannabinoide como una diana terapéutica para la gestión del peso corporal, síndromes metabólicos y trastornos de la alimentación. (Jager & Witkamp, 2014).

***Enfermedad de Crohn***

Investigaciones se han interesado en los trastornos inflamatorios intestinales como la enfermedad de Crohn, se identificaron dos estudios; el primero tuvo la participación de 291 pacientes, el grupo se dividió en grupo de control y grupo placebo (100/191) quienes consumieron THC inhalado por combustión, la sustancia ayudó para el alivio de los síntomas, sobre todo en pacientes con antecedentes de cirugía abdominal y dolor abdominal crónico, los autores sugieren que los beneficios terapéuticos de los cannabinoides en el tema podrían justificar una exploración mayor (Lal et al., 2011); el segundo estudio administró cannabidiol

oral a 30 pacientes, y evidenciaron el alivio de los síntomas y la reducción de la necesidad de otros medicamentos convencionales. (Naftali, Lev, Yablekovitz, Half, & Konikoff, 2011)

### ***Hepatitis C***

En 2008 Costiniuk y colaboradores evaluaron la eficacia de medicinas a base de cannabinoides en 191 pacientes, encontró que el uso de cannabinoides orales es eficaz en el manejo de síntomas relacionados con hepatitis clínica viral, en especial contribuye a estabilizar la disminución de peso. (Costiniuk, Mills, & Cooper, 2008).

### **Cannabinoides en trastornos psicológicos y psiquiátricos**

#### ***Esquizofrenia***

En 2012 42 pacientes participaron en un estudio que pretendía evaluar si el CBD podría aliviar los síntomas psicóticos de la esquizofrenia, y encontraron que el Cannabidiol, ejerce efectos antipsicóticos clínicamente relevantes que están asociados con la adecuada tolerancia a la sustancia y la seguridad de su consumo en comparación con los medicamentos actuales (Leweke et al., 2012).

El otro estudio identificado en relación con el trastorno, pretendía evaluar la eficacia de la monoterapia de CBD, evaluando la eficacia, la tolerabilidad y los efectos secundarios fueron; uno de los pacientes mostró una mejoría leve, pero los dos restantes no mostraron mejoría; todos los pacientes toleraron el CBD muy bien y no se reportaron efectos secundarios, los

investigadores sugieren que posiblemente la monoterapia con CBD puede no ser eficaz para el manejo de esquizofrenia resistente a tratamiento. (A. W. Zuardi et al., 2006).

### ***Ansiedad Social Generalizada***

En 2011 se llevó a cabo una investigación con 10 pacientes a quienes se les suministró cannabidiol oral, y encontraron que el CBD reduce la ansiedad en el trastorno y que esto está relacionado con sus efectos sobre la actividad en áreas del cerebro límbicas y paralímbicas (Crippa et al., 2011); y en el transcurso de ese mismo año se llevó a cabo otra investigación con 24 participantes, a quienes también se les administró CBD oral, los sujetos presentaron menos malestar en el momento de hablar, la sustancia ayudó a reducir la ansiedad, el deterioro cognitivo y disminuyó de manera significativa la alerta en el discurso anticipatorio. (Bergamaschi et al., 2011).

### ***Trastorno afectivo bipolar***

Sólo se identificó un estudio respecto al trastorno afectivo bipolar, con la participación de solo dos sujetos diagnosticados bajos los parámetros del DSM-IV, uno de los pacientes mostró mejoría en los síntomas, mientras se le administraba olanzapina, mientras que con el CBD no mostró mejoría adicional durante la terapia; el segundo paciente no tuvo ninguna mejoría de los síntomas con cualquier dosis de CBD durante el tratamiento; ambos pacientes toleraron el CBD muy bien y no se reportaron efectos secundarios. Estos datos preliminares sugieren que el CBD puede no ser eficaz para el episodio maníaco del trastorno afectivo bipolar. (A. Zuardi et al., 2010).

## Otros

Los últimos dos estudios identificados no se centraron en ninguna condición médica en especial, pretendían evaluar la satisfacción terapéutica en sujetos sanos; en el primero participaron 102 sujetos a quienes se les brindó THC oral de 3 cepas diferentes de cannabis, 22 de ellos indicaron que la indicación más común para consumir era el dolor crónico; el 86% de los pacientes siempre experimentó satisfacción terapéutica cuando consumieron cannabinoides farmacéuticos; el abatimiento, la ansiedad y la estimulación del apetito se encontraron a variar entre las 3 cepas de cannabis. (Brunt, van Genugten, Höner-Snoeken, van de Velde, & Niesink, 2014).

El estudio restante contó con la participación de 14 sujetos sanos a quienes se les administró namisol por vía oral, concluyeron que el Namisol da un inicio rápido de los efectos farmacodinámicos en voluntarios sanos, lo que implica una rápida iniciación de efectos terapéuticos en pacientes. (Klumpers et al., 2012).

## Efectos adversos

Uno de los principales problemas en el uso medicinal del cannabis que limita su utilidad terapéutica son los efectos psicoactivos y adversos en el organismo. Estos dependen de la vía de administración, duración de la exposición a la sustancia y la concentración de compuestos cannabinoides en las dosis; en general la toxicidad aguda del cannabis es baja, pero estos efectos pueden influir en el potencial terapéutico y son una preocupación

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

importante, en ocasiones pueden ser efectos beneficiosos y en ocasiones pueden ser efectos indeseados. (Fortney & Kindschi, 2013)

Los efectos adversos han sido tolerados en los ensayos clínicos y se describen a continuación:

| <b>Efectos físicos agudos</b>  | <b>Efectos psicológicos agudos</b>   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alteraciones cardiacas</li> <li>○ Alteraciones oculares</li> <li>○ Sequedad en boca</li> <li>○ Descoordinación motora</li> <li>○ Taquicardia</li> <li>○ Hipotermia</li> <li>○ Mareo</li> <li>○ Somnolencia</li> <li>○ Aumento de presión arterial</li> <li>○ Vértigo</li> <li>○ Xerostomía</li> <li>○ Alteraciones en el equilibrio</li> <li>○ Incremento de percepción de sensaciones</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alteraciones en percepción</li> <li>○ Alteraciones cognitivas</li> <li>○ Alteraciones del ánimo (euforia / disforia)</li> <li>○ Ansiedad</li> </ul> |

| <b>Efectos físicos crónicos</b>  | <b>Efectos psicológicos crónicos</b>   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alteración en sistema inmunológico</li> <li>○ Incremento de riesgo de infarto</li> <li>○ Incremento de riesgo de fibrosis hepática en sujetos con hepatitis</li> <li>○ Incremento riesgo de infertilidad</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trastornos del estado de animo</li> <li>○ Alteraciones cognitivas</li> <li>○ Empeoramiento de trastornos psiquiátricos previos</li> </ul> |

|   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tolerancia a la sustancia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alteraciones cognitivas y/o psicopatológicas en el feto en consumo durante embarazo</li> <li>○ Adicción a la sustancia</li> <li>○ Dependencia a la sustancia</li> </ul> |
|---|--|

Otro posible efecto de los cannabinoides se asocia con un riesgo de presentar ansiedad crónica, depresión y en ocasiones psicosis, pero la relación causal no ha sido establecida de manera contundente. Estudios sugieren que el abuso del cannabis por medio de inhalación predice un aumento del riesgo para la esquizofrenia, en especial en los jóvenes adultos, pero no hay estudios concluyentes que estimen si lo mismo ocurre con los cannabinoides no psicoactivos o sintéticos. (Damjanović et al., 2015)

Por otro lado la inhalación por combustión del cannabis altera la actividad cannabinoide y se asocia en gran medida con el riesgo de padecer cáncer de pulmón o daños y lesiones en el aparato respiratorio lo cual es una causa de preocupación, por lo cual los estudios se han centrado en otros métodos de administración, aunque la administración oral también genera problemas debido a la llegada de los cannabinoides al tejido grado. (Kluger et al., 2015)

El cannabis tiene capacidad para activar el sistema de recompensa y por tal razón, tiene un potencial adictivo alto y el consumo crónico de la sustancia podría generar tolerancia y dependencia, pacientes que discontinúan su uso podrían experimentar abstinencia, fenómeno que debe ser tratado con cautela; pero hay una probabilidad que está siendo objeto de estudio de que los pacientes en algunas condiciones médicas tengan un riesgo menor que los consumidores habituales de cannabis recreacional, debido a las dosis más bajas, el uso

relacionado con indicaciones específicas y formulaciones con concentraciones menores de THC. (Duff & Erickson, 2014).

## **Discusión**

Los estudios identificados sugieren que se han hecho intentos por investigar de manera clínica y experimental los efectos de los cannabinoides bajo las condiciones médicas específicas de varias enfermedades y trastornos físicos y mentales.

El número de estudios que implican la experimentación con sujetos en variadas condiciones médicas es precario, se encontró una amplia gama de estudios realizados con modelos animales, son pocos los estudios que llegaron a la fase clínica con pacientes enfermos o en condiciones médicas específicas, lo cual puede deberse a que no se han estimado clínicamente los efectos adversos de las sustancias estudiadas.

Las limitaciones metodológicas de los estudios en general se reflejan en el bajo nivel de evidencia científica que sustenta el uso terapéutico del cannabis en la mayoría de las condiciones médicas estudiadas en el presente trabajo de investigación, se hace necesaria la realización de estudios clínicos que superen dichas limitaciones metodológicas.

Lo anterior también puede deberse a las regulaciones legislativas en algunos países, las cuales han generado que el empleo de este tipo de fármacos o la estimación de su uso para ensayos

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

clínicos e investigaciones resulte complicado, y es controversial por las diversas implicaciones sociales, legales, culturales y económicas que han subestimado la utilidad clínica de extractos del cannabis.

Por otro lado es importante resaltar que el uso terapéutico del cannabis no se considera un tratamiento primario para las condiciones médicas y psicológicas expuestas, sino que se propone como una terapia complementaria o de uso paliativo, debido a que existe una alta gama de medicamentos y tratamientos farmacológicos para dichas condiciones.

Cambios en la clasificación de peligrosidad del cannabis permitiría el acceso a sus beneficios terapéuticos pero además facilitaría el desarrollo de ensayos clínicos con cannabinoides, mejorando las limitaciones metodológicas y aumentando el tamaño de las muestras en la experimentación, para de esta manera estimar con más detalle el potencial terapéutico de los cannabinoides en el tratamiento de diversas enfermedades.

Dichos estudios deberían ser de larga duración o, por lo menos, una duración razonable en relación con la condición médica en particular; también deberían incluir un número significativo o al menos suficiente de pacientes, así como más de un grupo de sujetos en la experimentación para lograr comparar la eficacia de extractos del cannabis con la eficacia de derivados sintéticos; pues los ensayos y estudios clínicos disponibles, en su gran mayoría, sólo han comparado la efectividad y los efectos secundarios de cannabinoides en relación con el placebo, no hay estudios comparativos que determinen su efectividad, seguridad y riesgos frente a otros medicamentos.

En la mayoría de estudios consultados no se hace mayor referencia a los efectos adversos del consumo de cannabinoides sintéticos o puros en el tratamiento de distintas enfermedades,

sería pertinente investigar y divulgar dichos efectos colaterales, evidenciando clínicamente la relación costo – beneficio, cómo se ha hecho con otros medicamentos posicionados a nivel comercial, los cuales fueron objeto de arduas investigaciones documentales, experimentaciones en modelos animales y humanos, y ensayos clínicos de todo tipo.

De esta manera, consolidando un amplio arsenal de evidencia clínica se evitarían los juicios morales acerca del uso terapéutico del cannabis.

Es importante resaltar que entre los efectos adversos se encuentran importantes componentes psicológicos, que llevan a cuestionar sobre la propuesta del uso de una sustancia considerada como “de abuso” para el tratamiento de diversas condiciones médicas, se tendría que pensar en los efectos psicológicos que podría producir.

¿Cuáles podrían ser los efectos psicológicos del consumo terapéutico de cannabinoides y/o extractos del cannabis sativa?

Esa pregunta es pertinente para que se desarrollen futuras investigaciones en el campo de los efectos adversos sobre el funcionamiento mental y psicológico del sujeto. Por otro lado habría que preguntarse si realmente los cannabinoides tienen gran utilidad terapéutica o es la percepción del sujeto la que se altera y le hace sentir un estado de bienestar después del consumo, ¿Es la acción directa de los cannabinoides o se trata de una alteración de la percepción del sujeto paciente, que le hace sentirse mejor? Es de gran importancia investigar más a fondo sobre el tema de la percepción de la enfermedad y los síntomas, y su relación con la acción química de los cannabinoides respecto a los síntomas.

Actualmente en Colombia, se está llevando a cabo un proyecto de ley que permitiría el uso medicinal de la marihuana, liderado por el senador del partido liberal Juan Manuel Galán,

por lo cual el presente trabajo de investigación mostraría un panorama clínico respecto al uso terapéutico de la sustancia en el mundo, basándose en literatura científica sólida. Habría que detenerse a pensar que implicaciones tendría la aprobación de dicho proyecto de ley en el país.

**Conclusiones:**

1. Los estudios clínicos con seres humanos son escasos en los últimos 10 años, y la mayoría tiene limitaciones metodológicas.
2. El número de estudios clínicos con modelos animales es mayor.
3. No se ofrece mucha información sobre los efectos adversos del uso medicinal de los componentes del cannabis.
4. Importante pensar los efectos colaterales a nivel psicológico del uso medicinal de los componentes del cannabis.
5. Importante investigar los efectos médicos y la alteración de la percepción que genera la sustancia.

**Referencias:**

- Abrams, D. I., Jay, C. A., Shade, S. B., Vizoso, H., Reda, H., Press, S., ... Petersen, K. L. (2007). Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*, *68*(7), 515–21. doi:10.1212/01.wnl.0000253187.66183.9c
- Ashton, C. H. (2001). Pharmacology of cannabis: A brief review. *British Journal of Psychiatry*, *178*, 101–106.
- Bergamaschi, M. M., Queiroz, R. H. C., Chagas, M. H. N., de Oliveira, D. C. G., De Martinis, B. S., Kapczinski, F., ... Crippa, J. A. S. (2011). Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. *Neuropsychopharmacology*, *36*(6), 1219–1226. doi:10.1038/npp.2011.6
- Bottorff, J. L., Bissell, L. J. L., Balneaves, L. G., Oliffe, J. L., Capler, N. R., & Buxton, J. (2013). Perceptions of cannabis as a stigmatized medicine: a qualitative descriptive study. *Harm Reduction Journal*, *10*(1), 2. doi:10.1186/1477-7517-10-2
- Brunt, T. M., van Genugten, M., Höner-Snoeken, K., van de Velde, M. J., & Niesink, R. J. M. (2014). Therapeutic satisfaction and subjective effects of different strains of pharmaceutical-grade cannabis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *34*(3), 344–9. doi:10.1097/JCP.0000000000000129
- Chakravarti, B., Ravi, J., & Ganju, R. K. (2014). Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: Current status and future implications. *Oncotarget*, *5*(15), 5852–5872. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84906238485&partnerID=tZOtx3y1>
- Corey-Bloom, J., Wolfson, T., Gamst, A., Jin, S., Marcotte, T. D., Bentley, H., & Gouaux, B. (2012). Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, *184*(10), 1143–50. doi:10.1503/cmaj.110837
- Costiniuk, C. T., Mills, E., & Cooper, C. L. (2008). Evaluation of oral cannabinoid-containing medications for the management of interferon and ribavirin-induced anorexia, nausea and weight loss in patients treated for chronic hepatitis C virus. *Canadian Journal of Gastroenterology*, *22*(4), 376–380. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-44649142611&partnerID=tZOtx3y1>
- Crippa, J. A. S., Derenusson, G. N., Ferrari, T. B., Wichert-Ana, L., Duran, F. L. S., Martin-Santos, R., ... Hallak, J. E. C. (2011). Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report.

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

*Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 25(1), 121–30.  
doi:10.1177/0269881110379283

- Damjanović, A., Pantović, M., Damjanović, A., Dunjić-Kostić, B., Ivković, M., Milovanović, S., ... Dimitrijević, I. (2015). Cannabis and psychosis revisited. *Psychiatria Danubina*. Medicinska Naklada Zagreb. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84924264129&partnerID=tZOtx3y1>
- Dos Santos, R. G., Hallak, J. E. C., Leite, J. P., Zuardi, A. W., & Crippa, J. A. S. (2015). Phytocannabinoids and epilepsy. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(2), 135–43. doi:10.1111/jcpt.12235
- Duff, C., & Erickson, P. G. (2014). Cannabis, risk and normalisation: evidence from a Canadian study of socially integrated, adult cannabis users. *Health, Risk & Society*, 16(3), 210–226. doi:10.1080/13698575.2014.911823
- Fernández-Ruiz, J., Sagredo, O., Pazos, M. R., García, C., Pertwee, R., Mechoulam, R., & Martínez-Orgado, J. (2013). Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(2), 323–333. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04341.x
- Fine, P. G., & Rosenfeld, M. J. (2014). Cannabinoids for neuropathic pain. *Current Pain and Headache Reports*, 18(10), 451. doi:10.1007/s11916-014-0451-2
- Fischer, B., Murphy, Y., Kurdyak, P., Goldner, E., & Rehm, J. (2015). Medical marijuana programs — Why might they matter for public health and why should we better understand their impacts? *Preventive Medicine Reports*, 2, 53–56. doi:10.1016/j.pmedr.2014.12.006
- Fortney, L., & Kindschi, J. (2013). Medical marijuana: Navigating the controversy. *Integrative Medicine Alert*, 16(6), 64–69. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84886613145&partnerID=tZOtx3y1>
- Fraguas, A., Fernández, A., & Torres, A. (2014). Cannabinoides: una prometedora herramienta para el desarrollo de nuevas terapias, 555–577.
- Freeman, R., Adekanmi, O., Waterfield, M., Waterfield, A., Wright, D., & Zajicek, J. (2006). The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*, 17(6), 636–41. doi:10.1007/s00192-006-0086-x

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

- Gerich, M. E., Isfort, R. W., Brimhall, B., & Siegel, C. A. (2015). Medical marijuana for digestive disorders: high time to prescribe? *The American Journal of Gastroenterology*, *110*(2), 208–14. doi:10.1038/ajg.2014.245
- Giacoppo, S., Mandolino, G., Galuppo, M., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2014). Cannabinoids: New Promising Agents in the Treatment of Neurological Diseases. *Molecules*, *19*, 18781–18816. doi:10.3390/molecules191118781
- Gómez, Á. (2014). “ Cannabis ” Medicinal y Terapéutico.
- Grotenhermen, F. (2010). Los cannabinoides en el dolor por cáncer, *5*(1), 1–3.
- Holdcroft, A., Maze, M., Tebbs, S., & Thompson, S. (2006). A Multicenter Dose-escalation Study of the Analgesic and Adverse Effects of an Oral Cannabis Extract (Cannador) for Postoperative Pain Management. *Anesthesiology*, *104*(5), 1040–1046. doi:10.1097/00000542-200605000-00021
- Hosking, R., & Zajicek, J. (2014). Pharmacology: Cannabis in neurology-a potted review. *Nature Reviews. Neurology*, *10*(8), 429–430. doi:10.1038/nrneurol.2014.122
- Jager, G., & Witkamp, R. F. (2014). The endocannabinoid system and appetite: relevance for food reward. *Nutrition Research Reviews*, *27*(1), 172–85. doi:10.1017/S0954422414000080
- Johnson, J. R., Burnell-Nugent, M., Lossignol, D., Ganae-Motan, E. D., Potts, R., & Fallon, M. T. (2010). Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, *39*(2), 167–179. doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008
- Kluger, B., Triolo, P., Jones, W., & Jankovic, J. (2015). The therapeutic potential of cannabinoids for movement disorders. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, *30*(3), 313–27. doi:10.1002/mds.26142
- Klumpers, L. E., Beumer, T. L., van Hasselt, J. G. C., Liplaa, A., Karger, L. B., Kleinloog, H. D., ... van Gerven, J. M. A. (2012). Novel  $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol formulation Namisol® has beneficial pharmacokinetics and promising pharmacodynamic effects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *74*(1), 42–53. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04164.x
- Koppel, B. S., Brust, J. C. M., Fife, T., Bronstein, J., Youssof, S., Gronseth, G., & Gloss, D. (2014). Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *82*(17), 1556–63. doi:10.1212/WNL.0000000000000363

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

- Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N., & Aster, J. (2010). *Patología estructural y funcional*. (Elsevier, Ed.) (8 edición). Barcelona.
- Lal, S., Prasad, N., Ryan, M., Tangri, S., Silverberg, M. S., Gordon, A., & Steinhart, H. (2011). Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 23(10), 891–6. doi:10.1097/MEG.0b013e328349bb4c
- Leweke, F. M., Piomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C. W., Hoyer, C., ... Koethe, D. (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 2, e94. doi:10.1038/tp.2012.15
- Lotan, I., Treves, T. A., Roditi, Y., & Djaldetti, R. (2014). Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study. *Clinical Neuropharmacology*, 37(2), 41–4. doi:10.1097/WNF.0000000000000016
- Maa, E., & Figi, P. (2014). The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia*, 55(6), 783–6. doi:10.1111/epi.12610
- Maldonado, J., Álvarez, A., & Rodríguez, M. (2010). EFFECTIVITY AND SIDE EFFECTS OF CENTRAL NEUROPATHIC PAIN TREATMENT WITH CANNABINOIDS, 18(1), 77–83.
- Malik, Z., Baik, D., & Schey, R. (2015). The role of cannabinoids in regulation of nausea and vomiting, and visceral pain. *Current Gastroenterology Reports*, 17(2), 429. doi:10.1007/s11894-015-0429-1
- Mares, J., Ratcliffe, S., Novakova, I., Vachova, M., Gasperini, C., Pozzilli, C., ... Davies, P. (2011). Therapy , in Subjects With Refractory Spasticity Caused By Multiple Sclerosis. doi:10.1111/j.1468-1331
- Meisel, K., & Friedman, J. H. (2012). Medical marijuana in Huntington's disease: report of two cases. *Medicine and Health, Rhode Island*, 95(6), 178–179. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84865304585&partnerID=tZOtx3y1>
- Mönckeberg, F. (2014). Los pro y contra de la legalización de la marihuana, 85(2), 229–237.
- More, S. V., & Choi, D.-K. (2015). Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection. *Molecular Neurodegeneration*, 10(1), 17. doi:10.1186/s13024-015-0012-0
- Naftali, T., Lev, L. B., Yablekovitz, D., Half, E., & Konikoff, F. M. (2011). Treatment of Crohn's disease with Cannabis: An observational study. *Israel Medical Association*

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

*Journal*, 13(8), 455–458. Retrieved from  
<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-80052519916&partnerID=tZOtx3y1>

- Noonan, D. (2015). Marijuana's Medical Future. *Scientific American*, 312(2), 32–34. doi:10.1038/scientificamerican0215-32
- Nurmikko, T. J., Serpell, M. G., Hoggart, B., Toomey, P. J., Morlion, B. J., & Haines, D. (2007). Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*, 133(1-3), 210–20. doi:10.1016/j.pain.2007.08.028
- Ostadhadi, S., Rahmatollahi, M., Dehpour, A.-R., & Rahimian, R. (2015). Therapeutic potential of cannabinoids in counteracting chemotherapy-induced adverse effects: an exploratory review. *Phytotherapy Research : PTR*, 29(3), 332–8. doi:10.1002/ptr.5265
- Robson, P. J. (2014). Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Testing and Analysis*, 6(1-2), 24–30. doi:10.1002/dta.1529
- Rodríguez, R. (2012). Los productos de Cannabis sativa : situación actual y perspectivas en medicina. *Salud Mental*, 35(3), 247–256. Retrieved from  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0185-33252012000300009](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252012000300009)
- Rog, D., Nurmikko, T., Friede, T., & Young, C. (2005). Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*, 65(6), 812–9. doi:10.1212/01.wnl.0000176753.45410.8b
- Salawu, F., Olokoba, A., & Danburam, A. (2010). Current management of Parkinson's disease. *Annals of African Medicine*, 9(2), 55–61. doi:10.4103/1596-3519.64743
- Salord, N., & Casan, R. M. M. P. (2015). Evolución de la esclerosis lateral amiotrófica a través de la función pulmonar, 38(9), 2001–2003.
- Seely, K. a, Prather, P. L., James, L. P., & Moran, J. H. (2011). Marijuana-based drugs: innovative therapeutics or designer drugs of abuse? *Molecular Interventions*, 11, 36–51. doi:10.1124/mi.11.1.6
- Sharkey, K. A., Darmani, N. A., & Parker, L. A. (2014). Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *European Journal of Pharmacology*, 722(1), 134–46. doi:10.1016/j.ejphar.2013.09.068
- Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides. (2009). *Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides*.

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

- Strasser, F., Luftner, D., Possinger, K., Ernst, G., Ruhstaller, T., Meissner, W., ... Cerny, T. (2006). Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabi. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(21), 3394–400. doi:10.1200/JCO.2005.05.1847
- Szaflarski, J. P., & Bebin, E. M. (2014). Cannabis, cannabidiol, and epilepsy--from receptors to clinical response. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 41, 277–82. doi:10.1016/j.yebeh.2014.08.135
- Sznitman, S. R., & Zolotov, Y. (2015). Cannabis for Therapeutic Purposes and public health and safety: A systematic and critical review. *The International Journal on Drug Policy*, 26(1), 20–9. doi:10.1016/j.drugpo.2014.09.005
- Terrie, Y. C. (2015). Medical marijuana: The myths and realities. *Taiwania*. College of Life Science. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84925610437&partnerID=tZOtx3y1>
- Torres, L. M., Trinidad, J. M., & Calderón, E. (2013). Potencial terapéutico de los cannabinoides. *Revista de La Sociedad Espanola Del Dolor*, 20(3), 132–136. doi:10.4321/S1134-80462013000300005
- Turcotte, D., Doupe, M., Torabi, M., Gomori, A., Ethans, K., Esfahani, F., ... Namaka, M. (2015). Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 16(1), 149–59. doi:10.1111/pme.12569
- Wade, D. T., Makela, P. M., House, H., Bateman, C., & Robson, P. (2006). Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 12(5), 639–645. doi:10.1177/1352458505070618
- Ware, M. A., Wang, T., Shapiro, S., Robinson, A., Ducruet, T., Huynh, T., ... Collet, J.-P. (2010). Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, 182(14), E694–701. doi:10.1503/cmaj.091414
- Wilkinson, S. T., & D'Souza, D. C. (2014). Problems with the medicalization of marijuana. *JAMA*, 311(23), 2377–8. doi:10.1001/jama.2014.6175
- Wissel, J., Haydn, T., Müller, J., Brenneis, C., Berger, T., Poewe, W., & Schelosky, L. D. (2006). Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain : a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *Journal of Neurology*, 253(10), 1337–41. doi:10.1007/s00415-006-0218-8

- Youssef, F. F., & Irving, A. J. (2012). From cannabis to the endocannabinoid system: Refocussing attention on potential clinical benefits. *West Indian Medical Journal*, 61(3). Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84866000242&partnerID=tZOtx3y1>
- Zajicek, J., Ball, S., Wright, D., Vickery, J., Nunn, A., Miller, D., ... Hobart, J. (2013). Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 12(9), 857–65. doi:10.1016/S1474-4422(13)70159-5
- Zajicek, J., Hobart, J., Slade, A., Barnes, D., & Mattison, P. (2012). Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 83(11), 1125–32. doi:10.1136/jnnp-2012-302468
- Zajicek, J. P., & Apostu, V. I. (2011). Role of cannabinoids in multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 25(3), 187–201. doi:10.2165/11539000-000000000-00000
- Zajicek, J., Sanders, H., Wright, D., Vickery, P., Ingram, W., Reilly, S., ... Thompson, A. (2005). Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(12), 1664–9. doi:10.1136/jnnp.2005.070136
- Zuardi, A., Crippa, J., Dursun, S., Morais, S., Vilela, J., Sanches, R., & Hallak, J. (2010). Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 24(1), 135–7. doi:10.1177/0269881108096521
- Zuardi, A., Crippa, J., Hallak, J., Pinto, J., Chagas, M., Rodrigues, G., ... Tumas, V. (2009). Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 23(8), 979–83. doi:10.1177/0269881108096519
- Zuardi, A. W. (2006). History of cannabis as a medicine: A review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(2), 153–157. doi:10.1590/S1516-44462006000200015
- Zuardi, A. W., Hallak, J. E. C., Dursun, S. M., Morais, S. L., Sanches, R. F., Musty, R. E., & Crippa, J. A. S. (2006). Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 20(5), 683–6. doi:10.1177/0269881106060967

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

**CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES  
(Licencia de uso)**

Bogotá, D.C., 16 de febrero de 2016

Señores  
Biblioteca Alfonso Borrero Cabal S.J.  
Pontificia Universidad Javeriana  
Ciudad

Los suscritos:

Mónica Johanna Fernanda Kairuz Bernate , con C.C. No 1015.421.913

En mi calidad de autor exclusivo de la obra titulada:

**Revisión sistemática de estudios sobre el consumo de cannabis con fines terapéuticos entre los años 2005-2015**

(por favor señale con una "x" las opciones que apliquen)

Tesis doctoral  Trabajo de grado  Premio o distinción: Sí  No

cual:

presentado y aprobado en el año 2015 , por medio del presente escrito autorizo a la Pontificia Universidad Javeriana para que, en desarrollo de la presente licencia de uso parcial, pueda ejercer sobre mi obra las atribuciones que se indican a continuación, teniendo en cuenta que en cualquier caso, la finalidad perseguida será facilitar, difundir y promover el aprendizaje, la enseñanza y la investigación.

En consecuencia, las atribuciones de usos temporales y parciales que por virtud de la presente licencia se autorizan a la Pontificia Universidad Javeriana, a los usuarios de la Biblioteca Alfonso Borrero Cabal S.J., así como a los usuarios de las redes, bases de datos y demás sitios web con los que la Universidad tenga perfeccionado un convenio, son:

| AUTORIZO (AUTORIZAMOS)  | SI | NO |
|---|----|----|
| 1. La conservación de los ejemplares necesarios en la sala de tesis y trabajos de grado de la Biblioteca.   | X  |    |
| 2. La consulta física (sólo en las instalaciones de la Biblioteca)  | X  |    |
| 3. La consulta electrónica - on line (a través del catálogo Biblos y el Repositorio Institucional)  | X  |    |
| 4. La reproducción por cualquier formato conocido o por conocer   | X  |    |
| 5. La comunicación pública por cualquier procedimiento o medio físico o electrónico, así como su puesta a disposición en Internet   | X  |    |
| 6. La inclusión en bases de datos y en sitios web sean éstos onerosos o gratuitos, existiendo con ellos previo convenio perfeccionado con la Pontificia Universidad Javeriana para efectos de satisfacer los fines previstos. En este evento, tales sitios y sus usuarios tendrán las mismas facultades que las aquí concedidas con las mismas limitaciones y condiciones | X  |    |

De acuerdo con la naturaleza del uso concedido, la presente licencia parcial se otorga a título gratuito por el máximo tiempo legal colombiano, con el propósito de que en dicho lapso mi obra sea explotada en las condiciones aquí estipuladas y para los fines indicados, respetando siempre la titularidad de los derechos patrimoniales y morales correspondientes, de acuerdo con los usos honrados, de manera proporcional y justificada a la finalidad perseguida, sin ánimo de lucro ni de comercialización.

De manera complementaria, garantizo en mi calidad de estudiante y por ende autor exclusivo, que la Tesis o Trabajo de Grado en cuestión, es producto de mi plena autoría, de mi esfuerzo personal intelectual, como consecuencia de mi creación original particular y, por tanto, soy el único titular de la misma. Además, aseguro que no contiene citas, ni transcripciones de otras obras protegidas, por fuera de los límites autorizados por la ley, según los usos honrados, y en proporción a los fines previstos; ni tampoco contempla declaraciones difamatorias contra terceros; respetando el derecho a la imagen, intimidad, buen nombre y demás derechos constitucionales. Adicionalmente, manifiesto que no se incluyeron expresiones contrarias al orden público ni a las buenas costumbres. En consecuencia, la responsabilidad directa en la elaboración, presentación, investigación y, en general, contenidos de la Tesis o Trabajo de Grado es de mí competencia exclusiva, eximiendo de toda responsabilidad a la Pontificia Universidad Javeriana por tales aspectos.

Sin perjuicio de los usos y atribuciones otorgadas en virtud de este documento, continuaré conservando los correspondientes derechos patrimoniales sin modificación o restricción alguna, puesto que de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación de los derechos patrimoniales derivados del régimen del Derecho de Autor.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “*Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores*”, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables. En consecuencia, la Pontificia Universidad Javeriana está en la obligación de RESPETARLOS Y HACERLOS RESPETAR, para lo cual tomará las medidas correspondientes para garantizar su observancia.

**NOTA: Información Confidencial:**

Esta Tesis o Trabajo de Grado contiene información privilegiada, estratégica, secreta, confidencial y demás similar, o hace parte de una investigación que se adelanta y cuyos resultados finales no se han publicado. Si  No

En caso afirmativo expresamente indicaré en carta adjunta, tal situación con el fin de que se mantenga la restricción de acceso.

| NOMBRE COMPLETO                        | No. del documento de identidad | FIRMA            |
|--|--------------------------------|------------------|
| Mónica Johanna Fernanda Kairuz Bernate | 1015.421.913                   | Mónica J. Kairuz |
|  |                                |                  |
|  |                                |                  |

FACULTAD: Psicología

PROGRAMA ACADÉMICO: Psicología

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS ENTRE 2005 - 2015

**BIBLIOTECA ALFONSO BARRERO CABAL, S.J.  
DESCRIPCIÓN DE LA TESIS O DEL TRABAJO DE GRADO  
FORMULARIO**

|   |                 |   |                          |       |                          |            |
|---|-----------------|---|--------------------------|-------|--------------------------|------------|
| <b>TÍTULO COMPLETO DE LA TESIS DOCTORAL O TRABAJO DE GRADO</b>  |                 |   |                          |       |                          |            |
| REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS SOBRE EL CONSUMO DE CANNABIS CON FINES TERAPEUTICOS ENTRE LOS AÑOS 2005-2015   |                 |   |                          |       |                          |            |
| <b>SUBTÍTULO, SI LO TIENE</b>   |                 |   |                          |       |                          |            |
|   |                 |   |                          |       |                          |            |
| <b>AUTOR O AUTORES</b>  |                 |   |                          |       |                          |            |
| <b>Apellidos Completos</b>  |                 |   | <b>Nombres Completos</b> |       |                          |            |
| Kairuz Bernate  |                 |   | Mónica Johanna Fernanda  |       |                          |            |
|   |                 |   |                          |       |                          |            |
| <b>DIRECTOR (ES) TESIS O DEL TRABAJO DE GRADO</b>   |                 |   |                          |       |                          |            |
| <b>Apellidos Completos</b>  |                 |   | <b>Nombres Completos</b> |       |                          |            |
| Acevedo   |                 |   | César Andrés             |       |                          |            |
|   |                 |   |                          |       |                          |            |
| <b>FACULTAD</b>   |                 |   |                          |       |                          |            |
| Psicología  |                 |   |                          |       |                          |            |
| <b>PROGRAMA ACADÉMICO</b>   |                 |   |                          |       |                          |            |
| <b>Tipo de programa ( seleccione con "x" )</b>  |                 |   |                          |       |                          |            |
| Pregrado  | Especialización | Maestría  | Doctorado                |       |                          |            |
| X   |                 |   |                          |       |                          |            |
| <b>Nombre del programa académico</b>  |                 |   |                          |       |                          |            |
| Psicología  |                 |   |                          |       |                          |            |
| <b>Nombres y apellidos del director del programa académico</b>  |                 |   |                          |       |                          |            |
| Sandra Juliana Plata Contreras  |                 |   |                          |       |                          |            |
| <b>TRABAJO PARA OPTAR AL TÍTULO DE:</b>   |                 |   |                          |       |                          |            |
| Psicóloga   |                 |   |                          |       |                          |            |
| <b>PREMIO O DISTINCIÓN (En caso de ser LAUREADAS o tener una mención especial):</b>   |                 |   |                          |       |                          |            |
|   |                 |   |                          |       |                          |            |
| <b>CIUDAD</b>   |                 | <b>AÑO DE PRESENTACION DE LA TESIS O DEL TRABAJO DE GRADO</b> |                          |       | <b>NÚMERO DE PÁGINAS</b> |            |
| Bogotá  |                 | 2015  |                          |       | 48                       |            |
| <b>TIPO DE ILUSTRACIONES ( seleccione con "x" )</b>   |                 |   |                          |       |                          |            |
| Dibujos   | Pinturas        | Tablas, gráficos y diagramas                                  | Planos                   | Mapas | Fotografías              | Partituras |
|   |                 | X   |                          |       |                          |            |
| <b>SOFTWARE REQUERIDO O ESPECIALIZADO PARA LA LECTURA DEL DOCUMENTO</b>   |                 |   |                          |       |                          |            |
| <b>Nota:</b> En caso de que el software (programa especializado requerido) no se encuentre licenciado por la Universidad a través de la Biblioteca (previa consulta al estudiante), el texto de la Tesis o Trabajo de Grado quedará solamente en formato PDF. |                 |   |                          |       |                          |            |
|   |                 |   |                          |       |                          |            |

| MATERIAL ACOMPAÑANTE   |                    |          |                 |     |             |
|--|--------------------|----------|-----------------|-----|-------------|
| TIPO   | DURACIÓN (minutos) | CANTIDAD | FORMATO         |     |             |
|  |                    |          | CD              | DVD | Otro ¿Cuál? |
| Vídeo  |                    |          |                 |     |             |
| Audio  |                    |          |                 |     |             |
| Multimedia   |                    |          |                 |     |             |
| Producción electrónica   |                    |          |                 |     |             |
| Otro Cuál?   |                    |          |                 |     |             |
| DESCRIPTORES O PALABRAS CLAVE EN ESPAÑOL E INGLÉS  |                    |          |                 |     |             |
| Son los términos que definen los temas que identifican el contenido. ( <i>En caso de duda para designar estos descriptores, se recomienda consultar con la Sección de Desarrollo de Colecciones de la Biblioteca Alfonso Borrero Cabal S.J en el correo <a href="mailto:biblioteca@javeriana.edu.co">biblioteca@javeriana.edu.co</a>, donde se les orientará.</i> )  |                    |          |                 |     |             |
| ESPAÑOL  |                    |          | INGLÉS          |     |             |
| Marihuana  |                    |          | Marijuana       |     |             |
| Cannabis Sativa  |                    |          | Cannabis Sativa |     |             |
| Cannabinoides  |                    |          | Cannabinoids    |     |             |
| Uso terapeutico  |                    |          | Therapeutic use |     |             |
|  |                    |          |                 |     |             |
| RESUMEN DEL CONTENIDO EN ESPAÑOL E INGLÉS<br>(Máximo 250 palabras - 1530 caracteres)   |                    |          |                 |     |             |
| <p>La medicina en su continuo desarrollo se ha interesado por descubrir y utilizar sustancias útiles para el cuerpo humano y el tratamiento de enfermedades. Desde hace años existe un debate en el campo de la ciencia en relación a la marihuana, el debate se sitúa entre quienes la consideran una planta con potenciales utilidades terapéuticas y quienes la consideran una droga de abuso.</p> <p><b>Método:</b> Se revisaron 10 bases de datos con el fin de encontrar estudios clínicos con humanos, sobre los efectos de los cannabinoides, fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos en distintas condiciones médicas. <b>Resultados:</b> 37 estudios fueron descritos, los estudios fueron analizados de acuerdo al país donde se realizaron, participantes, componentes y condición médica. Palabras clave: Marihuana, cannabis sativa, cannabinoides, uso terapéutico.</p> <p>Abstract</p> <p><i>Medicine in its continued development has been interested in discovering and utilizing useful substances for the human body and treating disease. For years now there is a debate in the field of science in relation to marijuana, the debate is between those who consider a plant with potential therapeutic utilities and those who consider it a drug of abuse.</i></p> <p><b>Method:</b> 10 databases were reviewed in order to find human clinical studies on the effects of cannabinoids, phytocannabinoids and synthetic cannabinoids in various medical conditions. <b>Results:</b> 37 studies were described, studies were analyzed according to the country where they were made, participants, components and medical condition.</p> <p><b>Keywords:</b> marijuana, cannabis sativa, cannabinoids, therapeutic use.</p> |                    |          |                 |     |             |

