



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

RESUMEN DE EVIDENCIA

**Consideraciones para el uso del cannabis medicinal:
fiscalización, efectividad, seguridad y apoyo para
pacientes, profesionales y comunidad**

Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones

01/02/2022

Resumen de Evidencia
Consideraciones para el uso del cannabis medicinal:
fiscalización, efectividad, seguridad y apoyo para pacientes, profesionales y
comunidad

01/02/2022

Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones-UNED

La Unidad de Evidencia y Deliberación para la toma de Decisiones (UNED) de la Facultad de medicina de la Universidad de Antioquia en Medellín aprovecha la mejor evidencia global y local disponible para producir resúmenes de evidencia. UNED también convoca a ciudadanos, investigadores, tomadores de decisiones y otros actores interesados a participar en diálogos deliberativos con el objetivo de informar la formulación de políticas sociales y en salud y de mejorar de la población colombiana.



Autores

Pamela Velásquez Salazar, MD, MSc (c), estudiante, Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.
David García, MSc (c), Politólogo, MSc Gobierno y políticas públicas, Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.
Daniel Felipe Patiño-Lugo, PhD, profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.
Isabel Cristina Marín, MD, MSc (c), estudiante, Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.
Claudia Yaneth Vera-Giraldo, MSc, investigadora de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.
Viviana Vélez, MD, MSc (c), estudiante, Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.
Claudia Marcela Vélez, PhD, profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.
Iván D. Flórez, MD, MSc, PhD, profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.
Paola Andrea Ramírez, Bibliotecóloga, Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

Financiación

El resumen de evidencia fue financiado por el proyecto “Desarrollo, implementación y evaluación de una estrategia de transferencia del conocimiento para apoyar la toma de decisiones políticas informadas por la evidencia a nivel nacional en Colombia.” que a su vez es financiado por minciencias (Contrato: 394-2020; Código: 67300; fecha de inicio: 29/05/2020; Convocatoria: 844 del 2019). Los puntos de vista expresados en el resumen de evidencia son dadas por los autores y no deben tomarse como representación de la visión de los financiadores, ni de la Universidad de Antioquia.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses profesionales o comerciales relevantes en el resumen de ciudadanos. El financiador no tuvo ningún papel en la identificación, selección, evaluación, síntesis o presentación de la evidencia científica presentada.

Revisión de mérito

Este resumen fue revisado por un pequeño número de tomadores de decisiones, actores interesados e investigadores para asegurar su relevancia y rigor.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Jorge Herrera Sierra por sus aportes en los términos de referencia y en la revisión de mérito de este documento. También agradecen al comité de dirección por sus aportes incluyendo a Mónica Johana López Peña, Leonardo Arregocés Castillo y María Teresa Domínguez Torres, por sus aportes en los términos de referencia y en la revisión de mérito de este documento.

Citación

Velásquez Salazar P, García D, Patiño-Lugo DF, Marín IC, Vera C, Vélez V, Vélez CM, Flórez ID, Ramírez P. Resumen de evidencia. Consideraciones para el uso del Cannabis medicinal: Fiscalización, efectividad, seguridad y apoyo para pacientes, profesionales y comunidad. Medellín, Colombia. Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, 2022. 77 p.



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Contenido

<i>Glosario de términos</i>	5
<i>Mensajes Clave</i>	6
¿Cuál es el problema?.....	6
<i>CONTEXTO</i>	8
<i>EL PROBLEMA</i>	10
Opiniones de los ciudadanos sobre los desafíos clave relacionados con el límite de fiscalización, la efectividad y seguridad, y los procesos relacionados con la capacitación y comunicación frente al cannabis medicinal.....	12
<i>TRES ELEMENTOS POTENCIALES PARA ABORDAR EL PROBLEMA</i>	13
Valores y preferencias de los ciudadanos relacionados con los tres elementos	13
<i>ELEMENTO 1. LÍMITE DE FISCALIZACIÓN Y USOS MÉDICOS APROBADOS</i>	16
Resultados de la búsqueda de evidencia.....	16
Hallazgos de las revisiones sistemáticas y recursos web sobre límite de fiscalización	17
Hallazgos de las revisiones sistemáticas y recursos web sobre demanda y usos aprobados ...	24
Hallazgos de las revisiones sistemáticas y recursos web sobre efectos secundarios límite de fiscalización.....	30
<i>ELEMENTO 2. EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL USO DE CANNABIS MEDICINAL</i>	32
Resultados de la búsqueda de evidencia.....	32
Hallazgos de las revisiones sistemáticas	37
<i>ELEMENTO 3. FORTALECIMIENTO DE PROCESOS DE CAPACITACIÓN Y DE COMUNICACIÓN DE PROFESIONALES DE SALUD, PACIENTES Y COMUNIDAD</i>	55
Resultados de la búsqueda de evidencia.....	55
Hallazgos de las revisiones sistemáticas y estudios primarios.....	59
<i>REFERENCIAS</i>	67

Glosario de términos

Cannabis: Sumidades, floridas o con fruto, de la planta de cannabis (a excepción de las semillas y las hojas no unidas a las sumidades) de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe (1). En algunas partes de este documento nos referimos a este como hierba o flor.

Producto terminado: Todos los productos que tengan como destino final el consumo humano. En estos se encuentran alimentos, medicamentos y cosméticos.

Derivados de cannabis: Aceites, resina, tintura, extractos y preparados obtenidos a partir del cannabis (1). En algunas partes del documento nos referimos a derivados del cannabis como materia prima.

Cannabidiol (CBD): Fitocannabinoide derivado de especies de Cannabis, desprovisto de actividad psicoactiva, con actividad analgésica, antiinflamatoria, antineoplásica y quimiopreventiva (2).

Cannabinol (CBN): Cannabinoide aislado de la planta Cannabis que es un metabolito del tetrahidrocannabinol (THC), con potencial actividad inmunosupresora y antiinflamatoria. El cannabinol ejerce una afinidad mínima por CB1 y tiene un efecto débil sobre el sistema nervioso central (2).

Preparados: Son derivados de la planta Cannabis sativa. Pueden incluir el cannabis crudo, fórmulas magistrales y preparados normalizados de cannabis.

Nabiximoles: Preparación a base de cannabis formulada para la administración en aerosol bucal. Contiene un extracto estandarizado de THC, CBD, otros cannabinoides menores, flavonoides y terpenos de dos variedades de plantas de cannabis. Nombre comercial Sativex®(2)

Dronabinol: Isómero del THC, que es el principal y más activo isómero que se encuentra en la planta Cannabis sativa L. Nombres comerciales Marynol® y Syndros® (2)

Nabilona: Cannabinoide sintético y derivado de dibenzopirano. Nombre comercial Cesamet® (2)

Mensajes Clave

¿Cuál es el problema?

El Ministerio de Salud y Protección Social se enfrenta al problema de establecer qué productos a base de cannabis son permitidos para uso medicinal y cuáles de estos requieren fiscalización según su concentración de Tetrahidrocannabinol (THC). Esta decisión tiene consecuencias importantes para los pacientes, los prestadores de servicios y la industria farmacéutica. Además, existe la preocupación respecto a la eficacia, seguridad y posible aceptabilidad del uso del cannabis medicinal. Este resumen de evidencia pretende sintetizar la información sobre los límites de control empleados en otras jurisdicciones, y la evidencia sobre la efectividad y seguridad de los medicamentos a base de cannabis. Aunque el énfasis de este resumen de evidencia se centra en cannabis medicinal, también consideramos información de otros productos terminados, cuando los resultados de la búsqueda presentaron evidencia al respecto.

¿Qué conocemos (según revisiones sistemáticas y documentos oficiales) acerca de tres elementos para abordar el problema?

Elemento 1: Límite de fiscalización y usos médicos aprobados.

- Se encontró una revisión sistemática y 17 Revisiones narrativas publicadas entre el año 2018 y el año 2021. Adicionalmente 80 recursos web de diferentes organizaciones internacionales, páginas oficiales del gobierno y ministerios de salud de diferentes países alrededor del mundo.
- Tres convenciones de las Naciones Unidas, proveen la base para las leyes nacionales de control de estupefacientes. En estas se establece el cannabis en la lista I como una sustancia que presenta riesgo de abuso.
- La OMS propone que el cannabidiol y productos con concentración inferior a 0.2% de TCH no deben ser sometidas a fiscalización internacional. No obstante, el límite de fiscalización establecido en diferentes jurisdicciones varía entre el uso de productos con cualquier concentración de THC hasta el 3%.
- Las condiciones más frecuentes de aprobación para el cannabis medicinal son: síndromes epilépticos, esclerosis múltiple, dolor crónico, náuseas y vómito inducidos por quimioterapia.
- La regulación de cannabis medicinal ha mostrado un incremento en la búsqueda de atención por el abuso de sustancias y una disminución de muertes por sobredosis de opioides. Además, no se ha encontrado relación con incremento de riesgo de suicidios. Por otro lado, se ha evidenciado un incremento en el consumo de cannabis recreativo en adultos y existe incertidumbre sobre el impacto en accidentes vehiculares.

Elemento 2: Efectividad y seguridad.

- La evidencia presentada proviene de 80 Revisiones sistemáticas publicadas entre el año 2018 y el año 2021.
- Debido a la baja y moderada calidad de la evidencia existe incertidumbre sobre la efectividad y seguridad del uso medicinal de cannabis.
- Existe evidencia a favor del uso de cannabis medicinal para la profilaxis de náuseas y vómito inducidos por quimioterapia y el manejo de dolor crónico especialmente neuropático.
- Existe evidencia a favor del uso de Epidiolex® como tratamiento coadyuvante en Síndrome de Dravet y de Lennox-Gastaut.

- Puede que exista algún beneficio del uso de cannabis en manejo de insomnio, síntomas en Parkinson, síntomas en trastorno de estrés postraumático, psicosis, enfermedad inflamatoria intestinal y en espasticidad por esclerosis.
- La evidencia no apoya su uso en caquexia por cáncer y es insuficiente para determinar si existen beneficios en anorexia nerviosa.
- El uso de cannabis medicinal se asoció con mayor presentación de eventos adversos leves a moderados y eventos adversos relacionados al tratamiento, al ser comparados con otros tratamientos y con placebo. El uso de cannabis medicinal se asoció a más retiros de los estudios por cualquier causa y por efectos adversos. En epilepsia los eventos adversos son frecuentemente asociados a interacciones con otros medicamentos.

Elemento 3: Fortalecimiento de procesos de capacitación y de comunicación de profesionales de salud, pacientes y comunidad

- La evidencia encontrada para responder a este elemento proviene de dos revisiones sistemáticas, una revisión semiestructurada, dos revisiones de alcance y 15 estudios primarios.
- Los estudiantes en formación y profesionales de medicina, enfermería y farmacia apoyan el uso de cannabinoides y su incorporación en la práctica clínica.
- Se encontró que el personal en formación de áreas de la salud considera que la educación que reciben es insuficiente o carecen de educación.
- Las estrategias educativas aumentan la confianza de los profesionales en la formulación y el conocimiento general en cannabis medicinal.
- Es necesario realizar más investigación y educación (por parte de médicos, cuidadores y dispensarios) sobre la efectividad, los riesgos y el uso del cannabis con fines medicinales, para que las personas interesadas en conocer al respecto tengan más y mejor información.
- La literatura revisada indica que los organismos reguladores deben ser proactivos en el desarrollo de políticas y recursos educativos que ayuden a los profesionales a brindar atención segura e informada relacionada con el cannabis.
- Los formatos preferidos para recibir información educativa fueron revisiones de literatura revisada por pares sobre temas específicos, programas de aprendizaje en línea como parte de la educación médica continua, recursos en línea, talleres / sesiones de aprendizaje en grupos pequeños y simposios / conferencias.

CONTEXTO

En la actualidad, en Colombia existe una normatividad institucional que regula el uso del cannabis para fines medicinales. Por medio del Decreto 613 del 2017 (3), se reglamentó la Ley 1787 de 2016 y se creó un marco regulatorio que busca permitir el acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis y sus derivados en el territorio nacional. Entre los asuntos más relevantes, este decreto define:

- El cannabis como “Sumidades, floridas o con fruto, de la planta de cannabis (a excepción de las semillas y las hojas no unidas a las sumidades) de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe.”
- El cannabis psicoactivo como “Sumidades, floridas o con fruto, de la planta de cannabis (a excepción de las semillas y las hojas no unidas a las sumidades) de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe, cuyo contenido de tetrahidrocannabinol (THC) es igual o superior al 1 % en peso seco.”
- El cannabis no psicoactivo como “la planta, sumidades, floridas o con fruto, de la planta de cannabis cuyo contenido de THC es inferior a 1 % en peso seco.”
- Los derivados de cannabis psicoactivo como “aceites, resina, tintura, extractos y preparados obtenidos a partir del cannabis, cuyo contenido de THC iguala o supera el uno por ciento (1%) en peso seco.”
- Los derivados de cannabis no psicoactivo como “aceites, resina, tintura, extractos y preparados obtenidos a partir del cannabis, cuyo contenido de THC es inferior al 1 % en peso seco.”

El decreto también determina que los productos que contengan derivados de cannabis con fines médicos y su distribución a nivel nacional deberán especificar claramente las concentraciones de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN), con el fin de determinar la posología, y contar con una condición de venta bajo fórmula médica (3).

También en 2017 se emitió la Resolución 2892 por medio de la cual se expide la reglamentación técnica asociada al otorgamiento de la licencia para la producción y fabricación de derivados del cannabis. En ella se establece que “lo dispuesto en la presente resolución será aplicable al procesamiento del cannabis no psicoactivo cuando éste dé lugar a extractos, resinas o aceites cuyo contenido de THC supere el 1% en peso. En dichos casos el interesado deberá abstenerse de diluirlo (4).

En 2020 el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) expide la Resolución 315 del 2020 (5) en donde se actualizan los listados de sustancias sometidas a fiscalización y se define que los productos farmacéuticos elaborados a partir de cannabis terminado (de síntesis química, fitoterapéuticos y preparaciones magistrales, elaborados de aceites, extractos o derivados del cannabis psicoactivo y no psicoactivo) que contengan más de 2 mg de concentración de THC se clasifican como de control especial. Por debajo de este límite se consideran productos no fiscalizados. Además, se establece que para todo producto farmacéutico elaborado a partir de cannabis y que éste clasificado como de control especial, el tiempo máximo de formulación de tratamiento será 30 días calendario.

Entre las entidades involucradas con la normatividad de producción y comercialización del cannabis para fines médicos en Colombia se encuentran el Ministerio de Salud y Protección Social, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el Ministerio de Justicia y el Derecho, encargado de otorgar las licencias de cultivo de cannabis (psicoactivo y no psicoactivo y de semilla para siembra), el Fondo Nacional de Estupefacientes (que se encarga del seguimiento y

control de las licencias de fabricación de derivados), el Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural (MADR) y el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA).

Actualmente en Colombia se tiene registro INVIMA vigente para dos medicamentos (6,7), Neviot®¹ indicado como tratamiento adyuvante de convulsiones asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut y el Síndrome de Dravet, en pacientes de 2 o más años de edad que no han respondido a combinaciones convencionales de terapias anticonvulsivas quienes persisten con 2 o más episodios convulsivos por semana; y Sativex®² indicado en el tratamiento coadyuvante de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a esclerosis múltiple, que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos anti espásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento. La prescripción de ambos medicamentos se realiza vía MIPRESS.

Cuadro 1. Antecedentes del resumen de evidencia

Este resumen de evidencia moviliza la evidencia científica global y local sobre un problema, tres elementos para abordar el problema y las consideraciones claves de implementación. Siempre que sea posible, el resumen de evidencia sintetiza la evidencia científica obtenida de revisiones sistemáticas de la literatura y, en ocasiones, de estudios de investigación individuales. Una revisión sistemática es un resumen de estudios que abordan una pregunta claramente formulada que utiliza métodos sistemáticos y explícitos para identificar, seleccionar y evaluar estudios de investigación y sintetizar datos de los estudios incluidos. El resumen de evidencia no contiene recomendaciones que requieran que los autores del resumen emitan juicios basados en sus valores y preferencias personales, ya que podrían anticipar importantes deliberaciones acerca de qué valores y preferencias son importantes para realizar dichos juicios.

La preparación del resumen de evidencia involucra cinco pasos:

1. convocar a un Comité Directivo compuesto por representantes de las organizaciones asociadas (y / o grupos de actores clave) y de la Unidad de Investigación y Deliberación para la Toma de Decisiones de la Universidad de Antioquia;
2. desarrollar y refinar los términos de referencia para un resumen de evidencia, particularmente el encuadre del problema y los elementos para abordarlo, en consulta con el Comité Directivo y una serie de informantes clave y con la ayuda de varios marcos conceptuales que organizan la reflexión sobre las formas de abordar el problema;
3. identificar, seleccionar, evaluar y sintetizar la evidencia relevante acerca del problema, opciones y consideraciones para la implementación;
4. redactar el resumen de evidencia de tal manera que se presente de manera concisa y en un lenguaje accesible la evidencia científica global y local; y
5. finalizar el resumen de evidencia basado en los aportes de varios revisores de méritos.

Los tres elementos para abordar el problema pueden buscarse simultáneamente o de forma secuencial, y cada elemento puede recibir mayor o menor atención en relación con las demás.

El resumen de evidencia fue preparado para informar un diálogo entre actores en el que la evidencia científica es una de muchas consideraciones. Las opiniones y experiencias de los participantes y el conocimiento tácito que aportan a los temas en cuestión también son aportes importantes para el diálogo. Uno de los objetivos del diálogo es generar ideas, que solo pueden surgir cuando todos aquellos que participarán o se verán afectados por futuras decisiones sobre el tema, se sientan a trabajar juntos. Un segundo objetivo del diálogo es generar acción por quienes participan en el diálogo y por quienes revisan el resumen del diálogo y los videos de los participantes.

¹ Neviot®: CBD en solución para administración oral.

² Sativex®: THC equivalente a 27 mg /ml + CBD equivalente a 25 mg /ml en pulverizador bucal.

EL PROBLEMA

El cannabis medicinal se utiliza actualmente para un rango amplio de condiciones en salud en el mundo. Algunas de las condiciones frecuentemente abordadas con cannabis medicinal incluyen los síndromes epilépticos, el dolor crónico, las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia y la espasticidad asociada con la esclerosis múltiple.

Las regulaciones establecidas en diferentes jurisdicciones para el uso de cannabis incluyen entre otras, determinar la concentración de THC que requiere fiscalización. Sin embargo, las características de los regímenes regulatorios del cannabis medicinal pueden influir en la seguridad y efectividad de su uso. Por ejemplo, existe una preocupación por los efectos en salud que pueden derivarse del establecimiento de diferentes límites de THC que se permiten en los medicamentos.

En Colombia el Ministerio de Salud y Protección Social se enfrenta al problema de establecer qué productos a base de cannabis son permitidos para uso medicinal y cuáles de estos requieren fiscalización según su concentración de THC. Colombia comenzó a elaborar un marco normativo para el acceso seguro al uso médico del cannabis y sus derivados desde año 2016 con la ley 1787. El Decreto 613 del 2017 establece como cannabis no psicoactivo aquel con concentración de THC <1%, y en marzo del 2020, por medio de la resolución 315, estipuló que aquellos medicamentos que contengan una cantidad igual o superior a 2 mg de THC serán clasificados como de control especial. Actualmente los productos que se encuentran en el mercado nacional son Neviot® y Sativex®. El primero es un producto a base de CBD altamente purificado, con cero concentración de THC lanzado en el 2020. El segundo es el único producto por encima del límite de fiscalización, adicionalmente en Colombia es posible adquirir preparaciones magistrales. Es importante resaltar que el límite de fiscalización, no obliga la prohibición de productos terminados con concentraciones mayores al 0.2% de THC. La oferta para usos médicos es reducida y podría verse más afectada con este límite.

La decisión de establecer un límite de fiscalización de 0,2% o de 1% tiene consecuencias importantes para los usuarios de cannabis, los prestadores de servicios y la industria farmacéutica, por los posibles efectos positivos o negativos en la salud de la población del uso de productos de cannabis y la disponibilidad de diferentes opciones terapéuticas. Además, existe la preocupación respecto a cómo entrenar e informar con la mejor evidencia científica a los prestadores de salud, las aseguradoras, los pacientes y la comunidad sobre el cannabis medicinal para combatir las barreras que tiene su prescripción y su uso derivadas del estigma y la falsa información.

Este resumen de evidencia pretende sintetizar la información sobre: a) el límite de fiscalización en diferentes jurisdicciones; b) la efectividad y seguridad de los productos derivados del cannabis; y c) la capacitación y la comunicación para prestadores de salud, las aseguradoras, los pacientes y la comunidad. Aunque el énfasis de este resumen de evidencia se centra en cannabis medicinal, también consideramos información de otros productos terminados, cuando los resultados de la búsqueda presentaron evidencia al respecto.

Cuadro 2. Movilizando la evidencia de la investigación acerca del problema

Para el elemento 1: Límite de fiscalización

La búsqueda de evidencia se realizó en PubMed, EMBASE, BIREME y SCIELO. Además, portales de recursos sobre el tema en organizaciones internacionales. Los resultados de las búsquedas de bases de datos fueron evaluados por dos revisores para la inclusión por título y resumen. Luego se hizo la revisión en texto completo y evaluación de la calidad. Para los recursos web se realizó evaluación en texto completo por un revisor, y posteriormente extracción de la información.

Para cada revisión sistemática o narrativa incluida en la síntesis se documentó el enfoque de la revisión, los hallazgos clave, el año de la última búsqueda de la literatura (como un indicador de cuán reciente es), la información sobre beneficios, riesgos, costos, y la proporción de estudios realizados en Colombia y Latinoamérica. Para los recursos web; el tipo de recurso, el país de procedencia, la organización o autor y los hallazgos principales. Luego se utilizó esta información extraída, para desarrollar una síntesis de los hallazgos clave de los recursos incluidos

Para el elemento 2: Efectividad y seguridad

La búsqueda de evidencia se realizó en PubMed, EMBASE, BIREME y SCIELO. Los resultados de las búsquedas fueron evaluados por dos revisores para la inclusión por título y resumen. Luego se hizo la revisión en texto completo y evaluación de la calidad. Las revisiones sistemáticas con mejor calificación fueron seleccionadas para extracción de los datos por un revisor.

Para cada revisión sistemática incluida en la síntesis se documentó el enfoque de la revisión, los hallazgos clave, el año de la última búsqueda de la literatura (como un indicador de cuán reciente es), la información sobre beneficios, riesgos, costos, y la proporción de estudios realizados en Colombia y Latinoamérica. Luego se utilizó esta información extraída, para desarrollar una síntesis de los hallazgos clave de los recursos incluidos. La calidad de la evidencia se evaluó con el instrumento AMSTAR II.

Para el elemento 3: Capacitación e información

La búsqueda de evidencia se realizó en PubMed, BIREME y SCIELO. Los resultados de las búsquedas de bases de datos fueron evaluados por dos revisores para la inclusión por título y resumen. Luego se hizo la revisión en texto completo y evaluación de la calidad. Se extrajeron los datos de todas las revisiones y artículos primarios encontrados.

Para cada revisión incluida en la síntesis se documentó el tipo de revisión, el enfoque de la revisión, los hallazgos clave, el año de la última búsqueda de la literatura (como un indicador de cuán reciente es), la información sobre beneficios, riesgos, costos, y la proporción de estudios realizados en Colombia y Latinoamérica. Para los artículos primarios; el diseño del estudio, el enfoque, la metodología empleada, los hallazgos clave, la información sobre beneficios, riesgos, costos, el país de procedencia. Luego se utilizó esta información extraída, para desarrollar una síntesis de los hallazgos clave de los recursos incluidos. La calidad de la evidencia se evaluó con el instrumento AMSTAR II para las revisiones y las herramientas de Joanna Briggs Institute para los artículos primarios.

Las estrategias de búsqueda completas pueden ser consultadas en el **Anexo 1**, la evaluación de calidad en el **Anexo 2** y la extracción de información en el **Anexo 3**.

Opiniones de los ciudadanos sobre los desafíos clave relacionados con el límite de fiscalización, la efectividad y seguridad, y los procesos relacionados con la capacitación y comunicación frente al cannabis medicinal

Se realizó un panel de ciudadanos virtual el 6 de noviembre del 2021. La invitación a participar del evento fue publicada en redes sociales y estaba dirigida a cualquier ciudadano que quisiera aportar sus opiniones frente al uso de cannabis medicinal. Un total de 9 participantes caracterizados por su diversidad en demográfica, social y cultural asistieron al evento. Dos semanas antes de la realización del panel, se les envió una versión del resumen de evidencia preparada en lenguaje simple a partir del resumen de evidencia general y la solicitud expresa de su revisión antes de la reunión.

El panel fue moderado por integrantes de la UNED e incluyó deliberación sobre el problema, los tres elementos y consideraciones de implementación, con el objetivo de proporcionar un espacio para compartir y debatir sus opiniones sobre el tema, con la garantía de usar la información utilizada durante la reunión, pero no de revelar ni la identidad ni la afiliación de los participantes. El panel fue grabado previo consentimiento de los participantes y algunos integrantes de la UNED realizaron la relatoría del evento. En la **Tabla 1** se resumen los principales desafíos y percepciones identificados por los ciudadanos frente al problema.

Tabla 1. Resumen de las opiniones y experiencias de los ciudadanos acerca del problema

Percepciones y desafíos	Descripción
Concepción cultural del cannabis como parte de la medicina ancestral	Los asistentes consideran que el cannabis ha hecho parte de la medicina tradicional colombiana (incluyendo pueblos indígenas) con una percepción positiva de sus beneficios con pocos o ausentes efectos secundarios. Algunos de los usos reportados incluyen: <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de dolores articulares y musculares en presentaciones de ungüento, gel, pomada e infusión con alcohol - Tratamiento del dolor producido por endometriosis en gotas de THC, pero con la aparición de efectos adversos como letargia, somnolencia y bradicardia. Hay una percepción de que la medicina tradicional estuviera retornando para complementar la mirada del ser humano de forma holística: integración mente, cuerpo y espíritu.
Dificultades en el acceso a información sobre uso de cannabis medicinal	La información del cannabis medicinal se percibe como no visible y no accesible para la comunidad general, el conocimiento proviene de las personas mayores que lo usan de manera medicinal ya que en los jóvenes el uso es en su mayoría recreativo. La comunidad resalta la importancia de conocer los componentes de los medicamentos incluso pertenecientes a la medicina tradicional, conocer la dosis, los beneficios y sus indicaciones ya que al desconocer el uso medicinal se crean miedos que pueden representar barreras a la hora de aceptarlo como nuevo medicamento.
Falta de información comprensible sobre el uso de cannabis medicinal	Existe la percepción de que la información existente está en lenguaje técnico poco comprensible, generando dudas y miedos a la hora de aceptar su uso medicinal.
Falta de información clara sobre la normatividad colombiana para el uso de cannabis medicinal	Hay una percepción generalizada de que falta socializar la normatividad del país y se debieran crear mecanismos o dinámicas para informar y dar entendimiento a la comunidad general. Falta pedagogía al dar a conocer la legislación del país, además, el lenguaje usado es técnico, no amigable para la comunidad general
Percepción sobre la implementación del uso del cannabis medicinal	Las percepciones sobre la implementación de la legislación del cannabis medicinal son divididas: hay quienes piensan que se fomenta el uso masivo sobre el uso adecuado y hay quienes piensan que por ser una droga psicoactiva no se promociona como uso medicinal.

TRES ELEMENTOS POTENCIALES PARA ABORDAR EL PROBLEMA

Se pueden seleccionar muchas aproximaciones como punto de partida para deliberar acerca de las consideraciones para el uso del cannabis medicinal. En esta sección presentamos tres elementos potenciales de una aproximación comprensiva para abordar el problema. Los tres elementos fueron desarrollados y refinados a través de consultas con el comité directivo y los informantes clave que entrevistamos durante el desarrollo de este resumen de evidencia.

Los elementos son:

- Elemento 1. Identificación de los límites de control y usos apropiados de los medicamentos a base de cannabis aprobados en otras jurisdicciones.
- Elemento 2. Identificación de la evidencia sobre la efectividad y seguridad de los productos derivados del cannabis
- Elemento 3. Fortalecer los procesos de capacitación y de comunicación de profesionales de salud, pacientes y comunidad.

Los elementos pueden considerarse por separado o simultáneamente, o podrían extraerse componentes de cada elemento para crear un nuevo (cuarto) elemento. Se presentan por separado para fomentar las deliberaciones sobre sus componentes respectivos, la importancia o prioridad relativa de cada uno, su interconexión y el potencial o la necesidad de secuenciarlos, y su viabilidad.

El enfoque principal en esta sección es revisar lo que se sabe de estos elementos basados en los resultados de las revisiones sistemáticas. Presentamos los resultados de las revisiones sistemáticas junto con una evaluación de su calidad metodológica (utilizando la herramienta AMSTAR).

Valores y preferencias de los ciudadanos relacionados con los tres elementos

La **Tabla 2** presenta un resumen de los valores y preferencias de los ciudadanos acerca de los elementos. El cannabis medicinal es considerado como una alternativa para el manejo de condiciones incurables, sin embargo, los ciudadanos relataron importantes limitaciones para el uso del cannabis medicinal dadas por la falta de información y la dificultad para acceder a la misma para la comunidad general, el desconocimiento de la normatividad nacional, y además, factores que pueden condicionar la formulación de cannabis medicinal por parte del personal de salud como creencias, experiencias, estigmas y conocimientos, por lo cual es fundamental promover su inclusión en los pensum académicos, el desarrollo de guías y de protocolos de práctica clínica. Los ciudadanos además consideraron que la vigilancia y el control del uso de cannabis medicinal son necesarios.

Tabla 2. Resumen de los valores y preferencias de los ciudadanos relacionados a los tres elementos

Elemento	Valores expresados	Preferencias sobre como implementar el elemento
<p>Limite de control de THC y usos médicos del cannabis</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Es muy importante conocer el límite de control de THC para orientar la producción y uso de cannabis medicinal. • Hay experiencias con productos medicinales a base de cannabis que no informan el porcentaje de THC y por lo tanto puede llevar a producir efectos adversos a pesar de que se use de manera adecuada. • En Colombia falta mucha investigación sobre el tema, no solo por el tema de los límites de control, sino por el tema cultural y comportamental que hace parte de la salud pública del país. • Los límites de control en Colombia podrían ser semejantes a los dispuestos en otros países, pero más allá de tomar valores es conocer cómo esos valores afectan nuestro contexto • Como sociedad deberíamos cuestionarnos sobre si estamos dispuestos a pagar por el cannabis medicinal haciendo un balance de los que somos, lo que creemos y de los beneficios que obtendríamos como sociedad. • La venta del cannabis medicinal en lugares específicos genera opiniones divididas, ya que hay quienes defienden que la venta en lugares específicos permite mayor vigilancia y control, mientras que hay quienes opinan que no es práctico concentrar los lugares de venta porque puede ser un obstáculo para las comunidades más alejadas. • Más que lugares específicos para la venta, es más importante el control o restricción que se haga sobre estos medicamentos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Es importante mantener el diálogo y la evaluación constante • Los productos a base de cannabis deberían financiarse con recursos públicos del sistema de salud acompañados de educación a todos los ciudadanos. • El INVIMA debe encargarse de hacer esta regulación y control. • Deben desarrollarse acciones que permitan la vigilancia del uso y efecto del cannabis medicinal en el SGSSS. • Se debe evaluar la capacidad institucional para conocer quién puede comercializar, vender y suministrar el medicamento. • Se deben realizar las respectivas regulaciones para este tipo de medicamentos, y realizar seguimiento para conocer la mejor forma de ejercer vigilancia y control. Esto debe ir de la mano de la educación a la población.
<p>Seguridad y efectividad del uso del cannabis</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El cannabis medicinal no se debe descalificar por el uso recreativo que se conoce. • En el dolor crónico parece de mucha utilidad, no sólo en adultos sino también en niños por lo que debería usarse. 	<ul style="list-style-type: none"> • La educación médica debe fortalecerse con estas nuevas terapias para que estén al alcance de las personas que lo necesiten. • Se deben identificar las enfermedades en las que se ha demostrado un beneficio claro y

	<ul style="list-style-type: none"> • Se necesita información que sea clara y explícita sobre el balance de riesgos y beneficios que soporte decisiones de uso informadas. • Hay confianza en la utilidad de la evidencia científica para la toma de decisiones, esta es considerada importante a pesar de que muchos de los estudios realizados no tienen una calidad tan buena como quisiéramos. 	<p>educar a los médicos desde los pregrados para orientar adecuadamente su prescripción.</p>
<p>Procesos de capacitación y comunicación de profesionales de salud, pacientes y comunidad</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La percepción es que los médicos no tienen información ni formación sobre este tratamiento llevando a considerar esta alternativa terapéutica como no factible. Al ser una estrategia terapéutica innovadora se considera normal este desconocimiento, además por el estigma que lleva. • Se considera que la ciudadanía no ha recibido información respecto al uso, los beneficios y riesgos del cannabis medicinal. • A pesar de que la sociedad colombiana ha usado el cannabis de manera medicinal desde hace varios siglos, se asume que los beneficios son mayores que los riesgos y hay un desconocimiento general sobre la normatividad, los beneficios e indicaciones reales de esta terapia. • Se considera que la formación académica de los profesionales de la salud debe incorporar el aprendizaje sobre el adecuado uso del cannabis medicinal, lo cual permitiría que esta terapia se use de manera adecuada y que el conocimiento se transmita a los pacientes de forma que estos puedan tomar la mejor decisión para su salud. • En el pensum de las facultades de medicina de Colombia no hay educación sobre la medicina tradicional colombiana, esto dificulta el acercamiento a las comunidades principalmente las más apartadas de las ciudades. 	<ul style="list-style-type: none"> • Es muy importante la capacitación de los profesionales de la salud basada en evidencia en los diagnósticos en los que se puede usar este tratamiento. Se podría incluir este tema en alguna especialidad médica de manera estandarizada para que existan personas expertas que sepan cuando y como usar este tratamiento. • Se considera que las guías, protocolos o lineamientos ayudarían mucho a establecer este tipo de terapia en la sociedad colombiana. • Se considera que la aparición de estas es cuestión de tiempo y se espera que a partir de estas se modifique el sistema de enseñanza. • Es importante que las personas que padecen enfermedades que se benefician del uso correcto del cannabis medicinal reciban una capacitación, que debe ser bastante amplia y suficiente para sobrellevar los temores, valores y preferencias de cada persona. La información dada por personas expertas puede desvanecer mitos y desinformación obtenida a través de fuentes no confiables.

ELEMENTO 1. LÍMITE DE FISCALIZACIÓN Y USOS MÉDICOS APROBADOS

El objetivo de este elemento es identificar los límites de control (entendido como cantidad máxima tolerable de THC en un producto de consumo) y los usos apropiados de los medicamentos a base de cannabis aprobados en otras jurisdicciones. Esto incluye, además de una revisión de la literatura científica, una revisión de modelos regulatorios de otras jurisdicciones como la Unión Europea, el Reino Unido, Israel, Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda y algunos países de la región como Paraguay, Uruguay, Argentina y Perú.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Luego de eliminar duplicados, la búsqueda de la literatura identificó 67 artículos publicados entre el año 2018 y 2021. Durante la evaluación de título y resumen se excluyeron 44 artículos (28 por intervención, 13 por desenlace, 2 por población, 1 por diseño), y se seleccionaron 23 artículos. Durante la lectura de texto completo se excluyeron 5 artículos (4 por tratar únicamente cannabis recreativo, 1 por no evaluar los desenlaces de interés). La evidencia presentada proviene de 1 revisión sistemática y 17 Revisiones narrativas publicadas entre el año 2018 y el año 2021. Adicionalmente se extrajo información de 80 recursos web de diferentes organizaciones internacionales, páginas oficiales del gobierno y ministerios de salud de diferentes países alrededor del mundo.

En la **Tabla 3** se proporciona un resumen de los hallazgos clave de la síntesis de la evidencia del elemento 1. La información completa extraída de los artículos puede ser consultada en el **Anexo 3**. El resumen de evidencia en este elemento se presentará en tres secciones, la primera sobre el límite de fiscalización usados en diferentes jurisdicciones, la segunda sobre la demanda y usos aprobados y la tercera sobre los efectos secundarios de establecer el límite de fiscalización.

Tabla 3. Resumen de los hallazgos clave para considerar en el límite de fiscalización

Categoría de los hallazgos	Resumen de los hallazgos clave
Generalidades	<p>Límite de fiscalización</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unión Europea: Entre 0.2 y 1% de THC. • Oceanía: 2% de THC • Norte América: Entre 0.3% • América Latina: Entre 0.2 y 1% <p>Demanda</p> <ul style="list-style-type: none"> • Las condiciones más frecuentes de aprobación son: esclerosis múltiple, dolor crónico, náuseas y vómito inducidos por quimioterapia • En algunos países el acceso a los medicamentos está condicionado a que no haya respuesta previa al manejo con terapia estándar. <p>Disponibilidad de cannabis medicinal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epidiolex® está aprobado por procedimiento centralizado en toda la Unión Europea. • Otros medicamentos ampliamente disponibles en diferentes jurisdicciones son dronabinol y nabiximoles. • Algunas jurisprudencias permiten el consumo de cannabis fumado como Israel, Alemania y algunos Estados de EE.UU.

Categoría de los hallazgos	Resumen de los hallazgos clave
Beneficios	Potenciales beneficios de aprobación de leyes de cannabis medicinal: <ul style="list-style-type: none"> • Incremento de búsqueda de tratamiento en personas que experimentan trastornos por consumo de cannabis(8). • No se ha encontrado diferencias en el consumo de cannabis recreativo en adolescentes a 30 días o consumo diario(8). • No se ha encontrado asociación entre el uso de cannabis medicinal y suicidios(8). • Disminución de muertes por sobredosis con opioides (8).
Efectos negativos potenciales	Potenciales consecuencias no deseadas del consumo de cannabis medicinal: <ul style="list-style-type: none"> • Incremento en adultos de tasas de consumo de cannabis en últimos 30 días(8). • Incremento de consumo diario de cannabis en adultos (8). • Incremento en tasas de abuso (8). • Incremento en consumo de alcohol y consumo simultáneo de alcohol y cannabis(8).
Costos y/o costo-efectividad	<ul style="list-style-type: none"> • No se encontró información en estas revisiones sobre costos o costo efectividad.
Incertidumbre con respecto a los beneficios y efectos negativos potenciales	Potenciales consecuencias no deseadas del consumo de cannabis medicinal: <ul style="list-style-type: none"> • Incertidumbre respecto a dependencia al cannabis en adultos(8). • Evidencia contradictoria del impacto en mortalidad por accidentes en vehículos motorizados(8). • La mayoría de la evidencia proviene de análisis de encuestas considerada evidencia débil de relación causal (8).

Para ampliar la información contenida en esta tabla revisar la sección titulada Límite de fiscalización y el Anexo 3. Extracción.

Hallazgos de las revisiones sistemáticas y recursos web sobre límite de fiscalización

Tres convenciones de las naciones unidas (9), proveen la base para las leyes nacionales de control de estupefacientes. Estas no aplican para el cultivo de plantas con fines industriales.

- La Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes: clasificó los estupefacientes, no dirigió entre el cáñamo industrial y el cannabis medicinal y clasificó al cannabis en la Lista I como una sustancia que presenta un grave riesgo de abuso, cuyas propiedades dan lugar a la dependencia. El cannabis también se incluyó en la Lista IV entre las sustancias más peligrosas debido a sus características particularmente nocivas, riesgos de abuso y valor terapéutico limitado.
- El Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971: incluyó nuevas drogas sintéticas de abuso, como los cannabinoides sintéticos, teniendo en cuenta su potencial de abuso, así como su valor terapéutico.
- La Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas de 1988: obliga a los países miembros a prevenir el cultivo ilícito de cannabis y a erradicar plantas de cannabis en su territorio.

En enero de 2019 la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó una serie de recomendaciones a las Naciones Unidas, incluyendo que debería haber una nota a pie de página en la entrada de cannabis y resina de cannabis en la Lista I de la convención de 1961 que dijera "Las preparaciones que contienen predominantemente cannabidiol y no más del 0,2% de delta-9-THC no están bajo control internacional". En 2020, la Comisión de Estupefacientes de la Organización mundial de las Naciones Unidas (ONU) tomó la decisión de reconocer el valor terapéutico del cannabis, al eliminar el cannabis y la resina de cannabis de la Lista IV de la Convención de 1961, sin acoger ninguna otra

de las recomendaciones. Estas sustancias permanecen en la Lista I y, por lo tanto, están sujetas a todos los niveles de control de la Convención de 1961 (10).

La recomendación de la OMS de que las preparaciones a base de CBD y con THC menor a 0.2% no deberían ser sometidas a control, surge de la consideración de que el cannabidiol no tiene propiedades psicoactivas, potencial de abuso, ni potencial de producir dependencia. El Comité de Expertos en drogodependencia de la Organización mundial de la Salud (ECDD) advirtió que los medicamentos a base de cannabidiol producidos de la planta de cannabis contienen trazas de THC. Epidiolex® no contiene más de 0,15% de THC en peso, pero reconoció que analizar el THC con una precisión del 0,15% puede ser difícil para algunos estados miembros, y consideró que las capacidades existentes deben detectar con precisión trazas de THC de 0,2% (11).

El porcentaje de THC puede medirse y referirse a una variedad de niveles (10):

- El nivel de THC que suele producir una determinada variedad de planta de cannabis.
- Los niveles encontrados en las diferentes partes de la planta.
- El nivel encontrado en los extractos.
- El nivel encontrado en el producto consumible final, por ejemplo, un producto comestible.

Existen diferencias en la forma en que se establecen los niveles de THC en diferentes tipos de legislación: con leyes que se aplican a usos industriales, leyes de narcóticos y evaluaciones de seguridad alimentaria que adoptan diferentes enfoques para establecer niveles aceptables de THC (10). En la **Tabla 4** se presentan límites de fiscalización establecidos en diferentes jurisdicciones.

Unión Europea (UE)

En la Regulación No 1307/2013 de la UE (12) se establecen normas aplicables a los pagos directos a los agricultores en el marco de la Política Agrícola Común y se condiciona al uso de variedades de semillas certificadas con un contenido de THC que no exceda 0.2%. Es posible que este límite haya dado pie a la creencia de que 0.2% es también el límite para productos terminados (10). Las importaciones de cáñamo también están sujetas a algunas condiciones para garantizar que este límite se cumpla en la Regulación No 1308/2013 de la UE (13). Como estas leyes aplican a la producción industrial, no se puede asumir que son apropiadas para productos destinados a consumo humano.

Para los medicamentos que contienen cannabinoides la Directiva 2001/83 / EC (Comisión Europea) establece los requisitos y procedimientos para su autorización de comercialización para uso humano, dependiendo de la seguridad, calidad y eficacia de ese producto para tratar una enfermedad. Los medicamentos autorizados por procedimiento centralizado pueden comercializarse en todos los estados miembros de la UE y ser prescritos por los médicos de acuerdo con sus indicaciones y posología aprobadas. Hasta ahora, solo Epidiolex® ha sido aprobado para el tratamiento de la epilepsia infantil intratable por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Los productos a base de cannabinoides pueden autorizarse también mediante un procedimiento descentralizado, un procedimiento de reconocimiento mutuo o procedimientos nacionales de los estados miembros (9).

La Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) utiliza la dosis de referencia aguda que es la dosis máxima por kilogramo de peso corporal por día que se considera segura. La dosis de referencia de la EFSA para THC de 1 microgramo por kilogramo se calculó utilizando un factor de incertidumbre (o factor de seguridad) de 30 (10). La Asociación Europea de Cáñamo Industrial considera que, el límite para el THC en los alimentos es excesivamente cauteloso (14).

Las interpretaciones y aplicaciones de los marcos legales en los distintos países europeos difieren. En algunos países, los productos derivados de plantas con bajo contenido de THC o que contienen CBD se consideran extractos de cannabis, y, por lo tanto, la venta sin licencia está sujeta a sanciones penales. En otros países se puede comercializar sin licencia, ya que se considera que tienen propiedades psicoactivas insignificantes. Otros declaran que un producto que contiene menos de 0.3% o 0.2% de THC no está controlado por las leyes de drogas (10).

De conformidad con las disposiciones pertinentes de la UE (como la definición de medicamento en virtud de la Directiva 2001/83 / CE y la definición de producto cosmético en el Reglamento (CE) No 1223/2009), las autoridades nacionales competentes de los Estados miembros determinarán la clasificación para cualquier producto individual, caso por caso, y de esta manera sería posible que un producto 'límite' se clasificará como medicamento en un país y como alimento en otro país (10).

Además, en el área de los cosméticos, varios extractos o productos de cannabis, incluido el CBD, se enumeran en la Decisión de la Comisión (UE) 2019/701 como nombres de ingredientes comunes para su uso en el etiquetado de productos cosméticos. Sin embargo, la Comisión Europea declaró recientemente que el cannabis como materia prima está prohibido en los cosméticos, ya que se incluyen en la definición de "cannabis", que figura en el Anexo 1 de la convención de la ONU de 1961 (10).

Reino Unido

El Reino Unido establece el CBD como una sustancia legal y de libre comercialización en todo el territorio. Dichos productos pueden contener otras sustancias restringidas como el THC, Tetrahidrocannabivarina (TCHV) o Ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), siempre y cuando no excedan un miligramo (1mg) o menos de 0.2% de su peso total.

Oceanía

La normatividad australiana estipula que los productos que contienen THC están incluidos en la lista 8 (drogas controladas), por lo tanto, requieren de la aprobación del Estado australiano o del Departamento de Salud de una entidad territorial. Serán sujetos de fiscalización aquellos productos que contengan una concentración de THC superior a 2%. Aquellos productos sin THC y que contienen una concentración de al menos 98% de CBD son medicamentos que pueden ser adquiridos con receta médica y no requieren de la aprobación de entidades gubernamentales (16,17).

El Ministerio de Salud de Nueva Zelanda establece un estándar mínimo de calidad del Cannabis medicinal, con el objetivo de garantizar la consistencia y calidad de los productos que los médicos prescriben a sus pacientes. Es por esta razón, que todos los proveedores de productos a base de cannabis deben proporcionar evidencia a la Agencia de Cannabis Medicinal y exponer en la etiqueta del producto los ingredientes activos y el porcentaje de concentración de cada uno (18). Los límites máximos permitidos por la norma neozelandesa son (17–19):

- El THC no debe exceder el 2% del CBD total.
- Cualquier otro ingrediente derivado del cannabis y cuyo contenido declarado sea al menos el 1.0 por ciento del ingrediente, producto en peso o volumen.

Norte America

A nivel federal, Estados Unidos permite la producción, comercialización y porte de cualquier producto que contenga una concentración de delta-9 tetrahidrocannabinol (THC) inferior a 0.3% (20–24). Esto comenzó a ser así a partir de la Ley Agrícola de 2018, en donde se eliminó *Cannabis*

sativa L y derivados del cannabis con concentraciones extremadamente bajas de TCH (menor a 0.3%) de la definición de “marihuana” en la Ley de Sustancias Controladas (21), además de dejar de ser considerada por la Administración para el Control de Drogas (DEA) como una sustancia controlada (22). Por ende, los productos y materiales que se elaboran a partir del cannabis (con una concentración de THC menor a la mencionada anteriormente) no están controlados por la Ley de sustancias controladas (CSA) ni son considerados por la DEA como una sustancia controlada y pueden comercializarse de manera legal en todo el territorio estadounidense (25).

Si bien a nivel federal existe una normativa estricta respecto a la producción, comercialización y porte de productos de cannabis con altas concentraciones de THC, la mayoría de estados han promulgado leyes al interior de su territorio que buscan regular en mayor o menor medida el uso del cannabis para fines medicinales:

- 33 estados (Alaska, Arizona, Arkansas, California, Colorado, Connecticut, Delaware, Distrito de Columbia Florida, Hawái, Illinois, Luisiana, Maine, Maryland, Massachusetts, Michigan, Minnesota, Misisipi, Misuri, Montana, Nevada, Nueva Hampshire, Nueva Jersey, Nueva México, Nueva York, Dakota del Norte, Ohio, Oklahoma, Oregón, Pensilvania, Rhode Island, Dakota del Sur, Utah, Vermont, Washington, Virginia Occidental) han legalizado el cannabis medicinal y han establecido programas estatales, que facultan a los médicos para recomendar y dar licencias (tarjetas de identificación emitida y controladas por el estado, en la mayoría de ellos) a los pacientes para que adquieran Cannabis con fines medicinales (26).
- 15 estados (Alabama, Georgia, Idaho, Indiana, Iowa, Kansas, Kentucky, Nebraska, Carolina del Norte, Carolina del Sur, Tennessee, Texas, Virginia, Wisconsin, Wyoming) han promulgado leyes y programas donde se permite la comercialización de productos con concentración baja de THC entre 0.3%, en aquellos estados más estrictos y 5% en los estados más permisivos pero con un porcentaje alto de concentración de CBD (26,27). Por ejemplo, en Virginia la concentración máxima de TCH en un producto de cannabis con fines medicinales no puede exceder un 5% y la concentración de CBD no puede ser inferior al 15% (27).

El gobierno canadiense define el concentrado de cannabis como una sustancia que tiene una concentración superior al 3% p/p de THC, teniendo en cuenta el potencial de convertir THCA en THC. Además, la normatividad canadiense exige que todos los productos que contengan una concentración de THC superior a 0.3% deben exhibir un timbre fiscal en la etiqueta, que evidencia la legalidad del producto. Por su parte, los productos destinados a la ingestión o al uso nasal, rectal o vaginal no debe contener una cantidad de THC que exceda los 10 mg (28). Así mismo, la regulación canadiense estipula que los productos para la salud deben tener $TCH \leq 10$ partes por millón y ningún fitocannabinoide aislado o concentrado (29,30).

Tabla 4. Límite de control en diferentes jurisdicciones

Región	País	Límite de Fiscalización para materia prima	Límite de control para producto terminado			Observaciones
			Farmacéuticos	Alimentos	Cosméticos	
Unión Europea	Unión Europea	THC > 0.2% (9,10)		Residuos en alimentos derivados del cáñamo ³ : 0,001 mg / kg de peso corporal (14,31,32)	Los extractos de cannabis están prohibidos en los cosméticos ⁴ (10)	Los alimentos que contengan cannabis se consideran nuevos alimentos. Estos productos derivados de la planta Cannabis sativa o de partes de plantas como las semillas, el aceite de semillas, la harina de semillas de cáñamo, las semillas de cáñamo serían fiscalizados si THC > 0.2%. Las legislaciones nacionales específicas pueden restringir la comercialización de este producto como alimento o ingrediente alimentario en algunos Estados miembros (32).
	Alemania	Plantas y parte de plantas para uso medicinal o científico: THC > 0.2% (33)	THC > 0.2% (34)	Se adhiere al reglamento de la UE (35)		Los productos con CBD se ofrecen en varias formas: cosméticos, alimentos, complementos alimenticios y otros. El contenido de THC en estos productos debe ser inferior al 0,2%. Sin embargo, el estado legal de estos productos no está claro en este momento (34).
	Croacia	THC > 0.2% (36)				
	Dinamarca	THC > 0.2% (10)	THC > 0.2% (10,33)	Se adhiere al reglamento de la UE (35)	Los extractos de cannabis están prohibidos en los cosméticos (10)	
	Eslovenia	THC > 0.2% (33)	THC > 0.2% (37)	Se adhiere al reglamento de la UE (35)	Prohibido el uso narcóticos naturales y artificiales(33)	El comercio de Cannabis solo está permitido para la investigación médica, veterinaria, educativa y científica. Los productos farmacéuticos solo están permitidos bajo orden médica(33)
	Grecia	THC > 0.2% (38)	THC > 0.2% (38)			Excepcionalmente, se aprueba en su conjunto la fabricación, posesión, transporte, almacenamiento, suministro de materias primas y sustancias de variedades de cannabis de la especie vegetal Cannabis Sativa L para el procesamiento y

³ Las semillas, harinas y aceites de semilla de cáñamo, no son consideradas cannabis, en términos de concentración de THC, las trazas que pueden presentar se deben a contaminación cruzada por manipulación al momento de la cosecha. Los alimentos de cannabis pertenecen a una categoría de “novel foods”, hasta el momento no hay ninguno autorizado.

⁴ En cosméticos en los listados internacionales de materias primas cosméticas autorizadas solo está el CBD.

Consideraciones para el uso del Cannabis medicinal

Región	País	Límite de Fiscalización para materia prima	Límite de control para producto terminado			Observaciones
			Farmacéuticos	Alimentos	Cosméticos	
						producción de productos terminados de cannabis medicinal.
	Italia	THC > 0.2% (10,39)	THC > 0.2% (39)	Residuos en alimentos derivados del cáñamo: Niveles máximos de THC en alimentos 2 miligramos por kilogramo de semillas de cáñamo y harina de cáñamo y 5 miligramos por kilogramo de aceite de semilla de cáñamo (10)		La Ley 242/2016, estipula que el cultivo del cáñamo puede tener como objetivo la obtención de alimentos, cosméticos, productos semiacabados (como fibra, aceites o combustibles), materia orgánica para bioingeniería o bioconstrucción o también puede servir con fines educativos, demostrativos o de investigación realizados por institutos públicos o privados. Además, el cultivo de cáñamo está permitido para uso médico (33).
	España	THC > 0.2% (9,10)	THC > 0.2%(40)	Uso en productos alimenticios (incluidos complementos alimenticios): No permitido (40).	El uso de estupefacientes en productos cosméticos está específicamente prohibido(35).	Solo es posible la comercialización de los alimentos que utilizan semillas de cannabis (por ejemplo, aceites o harinas) de la variedad vegetal "Cannabis sativa L" (especialmente si su contenido de THC no supera el 0,2%). Cualquier otro alimento que incorpore otras partes de la planta de cannabis, otros cannabinoides se considerarán nuevos alimentos, y no está actualmente autorizada en la UE (40).
Europa	Suiza	THC > 1% (41)	Los productos de cannabis y las flores de cannabis con menos del 1% de THC (41)			
	Gibraltar		THC > 0.3% (42)			
	Reino Unido	THC > 0.2% (33)	THC > 0.2% (15)			
	Rumania					Cualquier producto de cannabis debe someterse a fiscalización. (10)
Oceanía	Australia		CBD > 98% y <2% de otros cannabinoides No están sujetos a fiscalización (16)			
	Nueva Zelanda		Productos de CBD: THC > 2% por cantidad de CBD (43)	Residuos en alimentos derivados del cáñamo: Valor máximo permitido en alimentos 0,007 mg / kg de peso corporal (10)		
Asia	Japón					No se permite THC (44)

Consideraciones para el uso del cannabis medicinal

Región	País	Límite de Fiscalización para materia prima	Límite de control para producto terminado			Observaciones
			Farmacéuticos	Alimentos	Cosméticos	
Norte América	Canadá	Cañamo industrial THC > 3% (40) Las regulaciones para cañamo industrial excluyen productos de la Ley del Cannabis si no contienen más de 10 microgramos de THC por gramo de producto (45)	Todos los productos que contengan una concentración mayor a 0.3% de THC deben "exhibir un timbre fiscal" que identifica su legalidad (28).	Todos los productos que contengan una concentración mayor a 0.3% de THC deben "exhibir un timbre fiscal" que identifica su legalidad (28).		Se define el concentrado de cannabis como una sustancia que tiene una concentración superior al 3% p/p de THC, teniendo en cuenta el potencial de convertir THCA en THC. Cada unidad discreta de un producto de cannabis que esté destinada a la ingestión o al uso nasal, rectal o vaginal no debe contener una cantidad de THC que exceda los 10 mg. Un extracto de cannabis, o un tópico de cannabis, que sea un producto de cannabis, no debe contener una cantidad de THC que supere los 1000 mg por envase inmediato (28).
	EE.UU (Nivel federal)	THC > 0.3% (20–23)	THC > 0.3% (20–23)			
América Latina	Brasil		THC > 0.2% (46).	Los alimentos que contienen sustancias derivadas del cannabis no son permitidos (40).	Los cosméticos que contienen sustancias derivadas del cannabis no son permitidos (40).	En Brasil la única excepción a la prohibición de la exploración de plantas y sustratos de los que se puedan extraer o producir drogas ilícitas es la posibilidad de una autorización federal otorgada exclusivamente para fines médicos o científicos (47). Los alimentos de cannabis y cosméticos no son considerados productos para propósitos médicos.
	Paraguay	Contenido de THC es superior al 0,5% en peso seco (40,48)	Contenido de THC es superior al 0,5% en peso seco (49)	Los alimentos que contienen sustancias derivadas del cannabis no son permitidos (40).	Los cosméticos que contienen sustancias derivadas del cannabis no son permitidos (40).	En Paraguay el uso de cannabis solo es permitido con fines de investigación médica y científica (49).
	Uruguay	THC > 1% (40)	THC > 1% (40,50)			La regulación del cannabis no establece ninguna prohibición específica respecto a los productos, por lo que prima facie se permite cualquier producto debidamente autorizado por el órgano rector correspondiente. Algunos de los productos que ya han sido autorizados incluyen cosméticos, geles, yerba mate con cannabis no psicoactivo añadido y medicación (40).
	Colombia	THC > 1% (40)	THC > 0.2% (32)			
	Perú	THC > 1% (40,51)	THC > 1% (40,51)	Los alimentos que contienen sustancias derivadas del cannabis no son permitidos (40).	Los cosméticos que contienen sustancias derivadas del cannabis no son permitidos (40).	Solo se permite el uso médico y terapéutico (40).

Hallazgos de las revisiones sistemáticas y recursos web sobre demanda y usos aprobados

Alrededor del mundo se han definido un conjunto de condiciones para el acceso al uso médico de cannabis, entre las comúnmente aceptadas en los diferentes países se encuentran la espasticidad por esclerosis múltiple, el dolor crónico, las náuseas y vómito inducidos por quimioterapia y la epilepsia. Además, entre las múltiples opciones terapéuticas se encontró que el Epidiolex® tiene autorización para su comercialización en la mayoría de las jurisdicciones para el tratamiento de síndromes epilépticos. En la **tabla 5 y 6** se encuentra información detallada al respecto.

Unión Europea

Entre los países pertenecientes a la Unión Europea se han establecido algunas enfermedades para las cuales es permitido el cannabis medicinal. Entre ellas el dolor crónico, las náuseas y los vómitos debidos a la quimioterapia, la rigidez muscular causada por la esclerosis múltiple, el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut (9,10). Una aprobación es común en la Unión Europea, Epidiolex®, que ha sido aprobado por procedimiento centralizado (10).

En Dinamarca, España, Eslovenia, Estonia, Finlandia, Francia, Irlanda, Lituania, Luxemburgo, Malta, Polonia, Portugal y Suecia está aprobada la comercialización de Nabiximoles en spray sublingual para tratar la esclerosis múltiple, las Capsulas de Dronabinol y la Nabilona para tratar las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (9). Los preparativos magistrales también están disponibles a través de programas de acceso definido en la República Checa, Alemania, Italia y los Países Bajos, y a través de programas de uso excepcional / compasivo en Croacia, Dinamarca, Finlandia, Polonia y Suecia (31).

En Países Bajos, cualquier médico puede recetar cannabis medicinal (31) incluyendo hierba (52), en pacientes que los tratamientos habituales y los medicamentos aprobados no han tenido el efecto deseado o están provocando demasiados efectos adversos (52). Entre la gama de medicamentos a base de cannabis disponibles, con diferentes concentraciones de THC permitidas, se encuentran aceites de cannabis (31) y Nabiximoles con diferentes niveles de THC (desde menos del 1% hasta el 22%) y CBD (desde menos del 1% hasta el 9%)(52) en flores secas y en granulado.

- Bedrocan es un proveedor certificado de cannabis para la Oficina Holandesa de Cannabis Medicinal (OMC) (53). La oferta de productos incluye:
- Bedrocan®: disponible en forma de flor, variedad *Cannabis sativa* L. 'Afina' con un 22% de THC y un nivel de CBD inferior al 1%.
- Bedrobinol®: disponible en forma de flor, variedad *Cannabis sativa* L. 'Ludina'. Su nivel de THC considerado de potencia media es 13,5%, con un nivel de CBD por debajo del 1%.
- Bediol®: disponible en forma granulada, variedad *Cannabis sativa* L. 'Elida'. Tiene una proporción equilibrada de THC 6,3% y CBD 8%.
- Bedica®: disponible en forma granulada, variedad *Cannabis sativa* L. 'Talea'. Contiene 14% de THC con menos de 1% de CBD.
- Bedrolite®: disponible en forma granulada, es un producto denominado solo con CBD, con menos del 1% de THC y el 9% de CBD(53).

Por su parte, en Croacia los medicamentos que contienen THC se pueden prescribir para el tratamiento de la esclerosis múltiple, el cáncer, la epilepsia y el SIDA, hasta por 30 días y no debe superar los 7,5 gramos. Esto, siempre y cuando sea recetado por especialistas en neurología, enfermedades infecciosas o cáncer (52).

En Alemania se permite a los médicos realizar una receta por 30 días para cada paciente de hasta máximo dos de los siguientes productos: Cannabis en forma de flores secas 100.000 mg, materia prima de cannabis (basado en el contenido de THC) 1.000 mg, Dronabinol 500 mg (54), en casos en los que no hay otros medicamentos disponibles para el tratamiento o manejo de síntomas, y en los que se puede esperar un efecto notablemente positivo (54). En Italia se permiten preparados bajo formulación con receta irrepetible (52), para el tratamiento sintomático que respalda los tratamientos estándar, donde los resultados no se pueden lograr con los tratamientos tradicionales.

Otros países europeos

En la actualidad existen en el Reino Unido tres medicamentos con licencia para la comercialización y el consumo de los pacientes, bajo orden médica y para tratar enfermedades específicas: el Sativex®, que es un medicamento que se compone de una proporción 1: 1 de THC a CBD y cuenta con licencia para tratar la espasticidad en la esclerosis múltiple; el Epidiolex®, una preparación de CBD puro al 98% que ha sido aprobado para el tratamiento de la epilepsia grave en Dravet y Síndromes de Lennox-Gastaut; y la nabilona, un cannabinoide sintético con propiedades antieméticas con licencia para tratar las náuseas y los vómitos causados por quimioterapia que no responden a antieméticos convencionales (15). La formulación debe ser realizada por médicos que están en el registro de especialistas del Consejo Médico General (40).

En Suiza los médicos deben solicitar una licencia que permita al paciente utilizar un THC sintético o una tintura de Cannabis (52), el cannabis medicinal se ha formulado para el tratamiento de síntomas de enfermedades graves como esclerosis múltiple, paraplejía, cáncer o para problemas de dolor. A menudo tienen que demostrar que han agotado todos los demás medios farmacéuticos disponibles como terapia estándar.

En República Checa, la prescripción está limitada a médicos especialmente capacitados como oncólogos y psiquiatras (52). Sativex® es un medicamento autorizado, y no se pueden adquirir medicamentos que contienen dronabinol o nabilona bajo esta modalidad (52). Se permite a los pacientes utilizar preparados de cannabis y consumir hierba del cannabis con fines médicos (52) con límites de prescripción de 180 gramos por mes (31). Entre las condiciones aprobadas se encuentran esclerosis múltiple y psoriasis (52).

Oriente Medio

La Agencia Israelí de Cannabis Médico (IMCA) del Ministerio de Sanidad permite el uso de cannabis para fines medicinales si este se suministra en forma de aceite o flores secas para fumar o vaporizar, con un 12% de THC y una cantidad de CBD estipulada por el médico que lo receta (55). Además, no están permitidos, como medicamentos por el gobierno, aquellos que contengan dronabinol y nabilona. El Sativex® está autorizado para el tratamiento de la espasticidad moderada o grave en la esclerosis múltiple y como tratamiento complementario del dolor oncológico (31).

El acceso a productos de cannabis para uso médico solo es permitido si el paciente presenta una orden de tratamiento o una licencia médica emitida por médicos del servicio público que han sido capacitados y certificados de acuerdo con el Folleto Informativo y Guía Médica IMC-GCP (también llamado Libro verde) (56). Las condiciones de calificación para tratar a un paciente con medicamentos a base de cannabis son: cáncer, las enfermedades inflamatorias intestinales, el dolor neuropático después de más de un año de tratamiento en una clínica del dolor, la caquexia relacionada con el SIDA, enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple, la enfermedad de

Parkinson, el síndrome de Tourette, el trastorno por estrés postraumático y las enfermedades terminales (31).

Oceanía

El Sativex® es el único medicamento a base de cannabis que figura actualmente en el Registro Australiano de Productos Terapéuticos, aprobado para tratar la espasticidad en la esclerosis múltiple. No obstante, en el país hay más productos a base de cannabis medicinal disponibles para los pacientes, pero estos son medicamentos no registrados. La mayoría son preparaciones orales, aerosoles o cápsulas de extractos de cannabis con solo una pequeña fracción de material vegetal de cannabis como la flor (destinada a la vaporización). Los productos pueden contener solo THC, solo CBD o varias proporciones de CBD a THC. Por tratarse de productos no registrados, la prescripción requiere la aprobación del Esquema B de Acceso Especial de la Administración de Productos Terapéuticos o el Esquema de Prescriptor Autorizado (16).

El acceso a los medicamentos a base de cannabis se da a través de un mecanismo que distingue dos categorías (16):

- Régimen de acceso especial (categoría A), para aquellos pacientes con enfermedades terminales.
- Esquema B de Acceso Especial (SAS-B), para los pacientes que presenten una prescripción médica donde se exponga de manera explícita el producto recetado (medicamentos no registrados).

Entre las condiciones de calificación para acceder a productos de cannabis medicinal se encuentran la espasticidad en esclerosis múltiple, el dolor crónico no relacionado con el cáncer, la ansiedad, síntomas relacionados con el cáncer (por ejemplo, dolor, náuseas, anorexia), la epilepsia, el insomnio. Además, se han otorgado algunas aprobaciones SAS-B para afecciones como el autismo, el insomnio y los trastornos del movimiento (17).

En Nueva Zelanda actualmente, Sativex® es el único producto de cannabis medicinal que está aprobado por el Ministerio de Salud de Nueva Zelanda (43,57). Para tener acceso a él, los pacientes deben tener una solicitud emitida por un médico especialista o del Director Médico de una Junta de Salud del Distrito (58).

Asia

En Filipinas para acceder a cannabis medicinal los pacientes deben presentar una tarjeta de identificación del Programa de Marihuana Medicinal Nacional. Los medicamentos deben ser prescrito por médicos registrados en el Departamento de Salud con conocimientos específicos en cannabis medicinal. Pueden acceder pacientes en cuidados paliativos, VIH o SIDA, esclerosis múltiple, cáncer, Trastorno de estrés postraumático, artritis reumatoide u otros trastornos inflamatorios auto inmunitarios crónicos, glaucoma y daño de la médula espinal o espasticidad intratable (59).

Norte America

En Estados Unidos, los Estados determinan unas condiciones de calificación o enfermedades para acceder a medicamentos a base de cannabis. Entre las que se repiten en todos los Estados se encuentran: epilepsia debilitante o intratable (la cual es la única condición permitida para calificar en Alabama, Kentucky y Carolina del Norte), síndromes epilépticos de edad temprana como síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut, dolor crónico, cáncer y esclerosis (60,61).

En lo que respecta a los medicamentos la FDA, aprobó la comercialización de *Epidiolex*[®], que contiene una forma purificada del fármaco CBD, para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet. La agencia también ha aprobado *Marinol*[®], *Syndros*[®] y *Cesamet*[®] (20).

A nivel estatal la legislación busca regular en mayor o menor medida el uso del cannabis para fines medicinales:

- En los 33 estados que han establecido programas estatales de cannabis, existen límites de posesión y restricciones para regular el uso recreativo del cannabis, entre ellos: la venta de medicamentos y productos solo a aquellos que tienen tarjetas de identificación, el no consumo de cannabis para conducir o en lugares públicos o la posesión y venta de un determinado número de onzas (1 onza en los estados más estrictos y 24 en el estado -Oregón- más permisivo)(60).
- En los 15 estados que han promulgado leyes y programas donde se permite la comercialización de productos con concentración baja de THC los límites de posesión oscilan entre 1 y 20 onzas por mes (61).

La normatividad canadiense también define que, en aras de limitar el acceso de los canadienses a los medicamentos recetados y garantizar que su uso esté sujeto a los consejos y cuidados médicos necesarios, sólo los médicos autorizados por cada provincia están facultados para recetar medicamentos a base de cannabis y estos solo pueden ser dispensados por un farmacéutico con licencia provincial (29). Entre las condiciones o enfermedades de calificación para que un paciente sea recetado y pueda acceder a medicamentos a base de cannabis resaltan la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple en determinadas condiciones, el dolor neuropático, dolor persistente cáncer avanzado, las náuseas y vómitos intensos asociados al tratamiento del cáncer y la anorexia relacionada con el VIH o SIDA (31).

Los medicamentos aprobados para la comercialización en territorio canadiense se encuentran:

- *Sativex*[®]: para tratar la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple en determinadas condiciones y como tratamiento complementario para el alivio sintomático del dolor neuropático en esclerosis múltiple y el tratamiento analgésico complementario en dolor persistente cáncer avanzado.
- La *Nabilona*: para tratar náuseas y vómitos intensos asociados al tratamiento del cáncer.
- El *Marinol*: para tratar la anorexia relacionada con el SIDA acompañada de pérdida de peso y para las náuseas y los vómitos intensos asociados a la quimioterapia contra el cáncer (31).

América Latina

En Brasil el marco regulatorio establece que los productos a base de cannabis para uso medicinal, sean para el uso de pacientes terminales o aquellos que han agotado otras opciones de tratamiento (62). Los pacientes con estas condiciones sólo pueden acceder a medicamentos con una prescripción emitida por profesionales médicos legalmente calificados por el Consejo Federal de Medicina. No se permite la comercialización de productos de cannabis en forma de una droga vegetal de la planta *Cannabis spp.* o sus partes, incluso después del proceso de estabilización y secado, en su forma rayada, triturada o pulverizada, incluso si está disponible en cualquier forma farmacéutica. Además, solo están permitidos medicamentos que se suministren por vía oral o nasal (40).

Paraguay, Uruguay y Colombia no establecen condiciones específicas para recetar productos de cannabis medicinal, los cuales pueden ser formulados por un médico hasta por 30 días (40). En Perú solo los cirujanos pueden prescribir productos derivados del cannabis, mientras que los productos

con solo CBD pueden ser recetados bajo prescripción médica regular (40). En Argentina solo se puede acceder a través de la vía de excepción que implica un trámite individual y renovable de manera mensual para cada paciente, derivados con proporción 16:1 CBD/THC para el tratamiento de epilepsia refractaria (63).

Tabla 5. Condiciones médicas para el uso de cannabis medicinal en diferentes jurisdicciones

Condiciones para la prescripción	Países
Anemia de células falciformes	EE. UU (Mississippi, Missouri, Minnesota, Virginia del Oeste) (60,61)
Ansiedad	Australia (17), EE. UU (Delaware, Nevada, Nueva Jersey) (60)
Afecciones neuropáticas	EE. UU (Nevada) (60)
Agitación relacionada con la demencia	EE. UU (Mississippi) (61)
Anorexia	EE. UU (California, Nevada) (60)
Anorexia inducida por quimioterapia	EE. UU(Nuevo Hampshire) (60)
Apnea del sueño	EE. UU (Minnesota, Nuevo México) (60)
Artritis reumatoide u otros trastornos inflamatorios auto inmunitarios crónicos	EE. UU (Arkansas, California, Michigan) (60), Filipinas (59)
Autismo / Autismo con comportamientos agresivos	Australia (17), EE. UU (Colorado, Georgia, Iowa, Mississippi, Missouri, Michigan, Minnesota, Texas, Nevada, Utah) (60,61)
Ataxia de Friedrich	EE. UU (Nuevo México) (60)
Bulimia nerviosa	EE. UU (Dakota del norte) (60)
Cáncer	Alemania (54), Croacia, Países Bajos, Suiza, República Checa, Israel (52), Australia (17), EE.UU (Alaska, Arizona, Arkansas, Colorado, Delaware, Florida, Georgia, Idaho, Iowa, Hawái, Luisiana, Maine, Mississippi, Missouri, Massachusetts, Minnesota, Montana, Nueva York, Utah) (60,61)
Cáncer terminal	EE. UU (Texas) (61)
Caquexia	Israel (52), EE. UU (Colorado, Arizona, Alaska, Arkansas, Delaware, Iowa, Hawái, Maine, Maryland, Mississippi, Michigan, Missouri, Montana, Utah) (60,61)
Condiciones epilépticas debilitantes	EE. UU (Alabama, Indiana) (61)
Convulsiones intratables	EE. UU (Alaska, Arizona, California, Maryland, Tennessee) (60,61)
Colitis ulcerativa	EE. UU (Arkansas, Iowa, Mississippi, Michigan) (60,61)
Degeneración macular relacionada con la edad	EE. UU (Minnesota) (60)
Dependencia a opioides	EE. UU (Nevada, Nueva Jersey, Nuevo México) (60)
Dismenorrea	EE. UU (Nueva Jersey) (60)
Distrofia muscular	EE. UU (Luisiana) (60)
Dolor Crónico	Unión Europea (Italia, Gibraltar) (9,10), Australia (17), EE. UU (Alaska, Arizona, Arkansas, California, Colorado, Delaware, Hawái, Florida, Georgia, Iowa, Luisiana, Maine, Maryland, Mississippi, Missouri, Michigan, Nueva York) (60,61)
Dolor neuropático	Dinamarca (40), Canadá, Israel, Países Bajos (52)
Dolor persistente en cáncer	Canadá (52), EE. UU (Iowa) (61)
Enfermedad de Alzheimer	EE. UU (Arizona, Arkansas, Delaware Georgia, Missouri, Michigan, Maine, Minnesota, Utah) (60) (61)
Enfermedad de Crohn	EE. UU (Arizona, Arkansas, Florida, Idaho, Iowa, Hawái, Luisiana, Maine, Massachusetts Mississippi, Missouri, Michigan, Minnesota, Utah) (60,61)
Enfermedad de Huntington	EE. UU (Maine, Mississippi, Missouri, Nueva York) (60,61)
Enfermedad de Lou Gehrig	EE.UU (Arizona, Arkansas, Missouri, Utah) (60)
Enfermedad de Parkinson	República Checa, Israel (52), EE. UU (Florida, Georgia, Idaho, Iowa, Luisiana, Mississippi, Missouri, Michigan, Nueva York) (60,61)
Enfermedades inflamatorias intestinales	Israel (52), EE.UU (Maine, Nueva York) (60,61)
Enfermedad mitocondrial	EE. UU (Georgia, Idaho) (61)
Epilepsia o trastornos convulsivos	Australia (17), Alemania (54), Croacia (52), EE.UU (Iowa, Kentucky, Luisiana, Maine, Mississippi, Missouri, Nueva York, Utah, Georgia, Idaho, Montana, Texas) (60,61)
Epilepsia refractaria	Argentina (63), EE. UU (Delaware, Carolina del Norte, Texas, Wyoming) (60,61)
Esclerosis lateral amiotrófica	EE.UU(Arizona, Delaware, Georgia, Hawái, Idaho, Iowa, Maine, Mississippi, Massachusetts, Michigan, Minnesota, Nueva York, Texas) (60,61)
Esclerosis múltiple	Alemania (54), Croacia, Países Bajos, Suiza, República Checa, Canadá, Filipinas, Israel (52), Gibraltar (64), EE. UU (Alaska, Arkansas, Florida, Georgia, Idaho, Iowa, Luisiana, Maine, Mississippi, Missouri, Texas, Utah) (60,61)

Consideraciones para el uso del cannabis medicinal

Condiciones para la prescripción	Países
Espasmos dolorosos causados por daño a la médula espinal	Dinamarca (40)
Espasmos musculares severos y persistentes	EE. UU (Arkansas, California, Colorado, Delaware, Hawái, Luisiana, Maryland, Michigan, Nevada) (60)
Espasticidad por esclerosis múltiple	Unión Europea (9,10), Australia (17), Dinamarca (40)
Espasticidad severa en esclerosis múltiple resistente a tratamiento estándar	España (40), Italia (52), Filipinas (52)
Fibromialgia	EE. UU (Idaho, Arkansas) (60,61)
Glaucoma	Italia (52), EE. UU (Colorado, Alaska, Arizona, Arkansas, Florida, Luisiana, Maine, Maryland, Massachusetts, Mississippi, Missouri, Michigan, Minnesota, Nuevo Hampshire) (60,61) Filipinas (52)
Hepatitis C	EE.UU (Arizona, Arkansas, Maine, Massachusetts, Missouri, Michigan) (60)
Insomnio	Australia (17)
Lesión cerebral	E.UU (Dakota del Norte, Washington) (60)
Lesión en la médula espinal	EE.UU (Michigan, Nuevo Hampshire, Mississippi) (60,61), Filipinas (52)
Manejo de opioides	EE. UU (Mississippi, Missouri) (60,61)
Migraña intratable	EE.UU (Missouri, Hawái, Nueva Jersey) (60)
Nauseas intratables	EE. UU (Alaska, Arizona, Arkansas, California, Colorado, Hawái, Maine, Maryland, Michigan, Mississippi, Montana, Utah) (60,61)
Nauseas por tratamientos por VIH	Italia, Canadá (52)
Náuseas y vomito inducidos por quimioterapia	Unión Europea (Dinamarca, Italia, Suiza) (9,10), Gibraltar (64)
Neuropatía periférica grave o en etapa terminal	EE. UU (Georgia, Mississippi, Montana) (60,61)
Pacientes en cuidados paliativos	Filipinas (52), EE. UU (Georgia) (61)
Pancreatitis crónica	EE. UU (Nuevo Hampshire) (60)
Parálisis cerebral	EE. UU (Michigan) (60)
Paraplejía	Suiza (52)
Pérdida de apetito por cáncer o SIDA	Italia (52)
Psoriasis	República Checa (52)
Síndrome de Dravet	Unión Europea (9,10) EE. UU (Indiana, Carolina del Sur) (61), Reino Unido (40)
Síndrome de Ehlers-Danlos,	EE. UU (Nuevo Hampshire, Dakota del Norte) (60)
Síndrome del intestino irritable	EE.UU (Missouri) (60)
Síndrome de Lennox-Gastaut	EE. UU (Indiana, Carolina del Sur) (61), Unión Europea (9,10), Reino Unido (40)
Trastorno Obsesivo compulsivo	EE. UU (Michigan) (60)
Trastorno crónico de tic motor o vocal	Italia, Israel (52), EE. UU (Arkansas, Georgia, Missouri, Minnesota) (60,61), Países Bajos (52)
Trastornos autoinmunes	EE. UU (Nevada) (60)
Trastorno de estrés postraumático	Filipinas, Israel (52), EE. UU (Arizona, Arkansas, Colorado, Delaware, Florida, Georgia, Iowa, Luisiana, Maine, Maryland, Mississippi, Missouri, Minnesota, Nueva York) (60,61)
Trastornos neurodegenerativos incurables	EE. UU (Texas) (61)
Trastornos de movimientos	Australia (17)
VIH/SIDA	Unión Europea (9,10), Filipinas (52), EE. UU (Alaska, Arizona, Arkansas, California, Colorado, Delaware, Florida, Georgia, Iowa, Hawái, Luisiana, Maine, Massachusetts, Michigan, Mississippi, Missouri, Minnesota, Montana, Nueva York, Utah) (60)
Casos donde no hay otros medicamentos disponibles para el tratamiento	Alemania (54), Italia (52)
Enfermedades debilitantes graves o potencialmente mortales y sin terapia alternativa	Brasil, solo por vía oral o nasal (43,31), Israel (52), EE. UU (Florida, Mississippi, Missouri) (61)(60)
No reconoce una condición específica para el tratamiento con cannabis	Paraguay, Colombia, Uruguay (40)

Tabla 6. Medicamentos disponibles en diferentes jurisdicciones

Región	País	Dronabinol	Nabilona	Nabiximoles	Flores secas	Preparados	Cannabidiol
Unión Europea	Alemania	X (34)	X (31)	X(31)	X(52)	X(31)	X(9)
	Austria		X(31)	X(31)			X(9)
	Bélgica		X(31)	X(9)			X(9)
	Bulgaria						X(9)
	Chipre						X(9)
	Croacia	X(31)	X(31)	X(31)		X(31)	X(9)
	Dinamarca	X(31)	X(31)	X(31)		X(31)	X(9)
	España	X(31)	X(31)	X(31)			X(9)
	Eslovenia	X(31)	X(31)	X(31)			X(9)
	Eslovaquia						X(9)
	Estonia			X(31)			X(9)
	Finlandia			X(31)		X(31)	X(9)
	Francia	X(31)		X(31)			X(9)
	Grecia						X(9)
	Hungría						X(9)
	Irlanda	X(31)	X(31)	X(31)			X(9)
	Italia			X(31)		X(31)	X(9)
	Letonia						X(9)
	Lituania			X(31)			X(9)
	Luxemburgo			X(31)			X(9)
	Malta						X(9)
	Países Bajos			X(31)		X(31)	X(9)
	Polonia	X(31)	X(31)	X(31)		X(31)	X(9)
	Portugal			X(31)			X(9)
	Republica Checa			X(31)	X(52)	X(31)	X(9)
	Rumanía						X(9)
	Suecia	X(31)		X(31)		X(31)	X(9)
Europa	Suiza	X(52)		X(52)		X(52)	
	Gibraltar			X(42)			X(42)
	Noruega	X(31)	X(31)	X(31)			
	Reino Unido		X(31)	X(31)			X(9)
Oriente Medio	Turquía			X(31)			
	Israel			X(52)	X(52)		
Oceanía	Australia			X(17)	X(17)		X(17)
	Nueva Zelanda			X(65)			X(66)
Norte América	EE. UU	X(20)	X(20)				X(20)
	Canadá	X(31)	X(31)	X(31)			

Hallazgos de las revisiones sistemáticas y recursos web sobre efectos secundarios límite de fiscalización

Efectos adversos límite de fiscalización

Nuestra búsqueda de evidencia permitió identificar información sobre algunos efectos secundarios asociados a la legalización del cannabis medicinal. En un documento del año 2018 realizado por la European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (8), los autores quisieron responder a cuáles son las posibles consecuencias no deseadas del uso médico del cannabis y los cannabinoides. Abordaron el impacto del uso médico del cannabis en el consumo de cannabis recreativo, en el consumo entre los jóvenes, las muertes de vehículos de motor relacionados con el cannabis, suicidios, y consumo de otras sustancias.

Según las encuestas de hogares de EE. UU. el consumo de cannabis puede haber aumentado entre los adultos mayores de 21 años entre 2004 y 2012 después de que se aprobaran las leyes sobre el

uso médico del cannabis. La diferencia no fue informada en consumidores nuevos sino en las probabilidades de informar tasas más altas de consumo de cannabis en los últimos 30 días (un aumento del 1,3%), tasas más altas de consumo diario de cannabis (un aumento del 0,6%) y tasas más altas de abuso / dependencia del cannabis (un aumento del 10%). Adicionalmente, según los análisis en la Encuesta Epidemiológica Nacional sobre el Alcohol y Condiciones Relacionadas, encontraron además hallazgos contradictorios sobre si la dependencia del cannabis ha aumentado en general en la población adulta de EE. UU.

- Adicionalmente, presentan los resultados de un estudio que evaluó los efectos de la legalización en la búsqueda de tratamiento para los trastornos por consumo de cannabis. En él se encontró un aumento del 15-21% en nuevos episodios de tratamiento para problemas de consumo primario de cannabis en personas que no habían sido remitidas por el sistema de justicia penal, después de la aprobación de leyes sobre el uso médico del cannabis.
- Las comparaciones del consumo de cannabis en adolescentes, en encuestas domiciliarias y escolares, generalmente no han encontrado diferencias en el uso entre estados con y sin leyes de cannabis medicinal (MML por sus siglas en inglés). Se encontró que no hubo cambios en el consumo de cannabis en los adolescentes antes y después de la aprobación de las MML. Entre los jóvenes de 12 a 20 años, la proporción de jóvenes en los estados de MML que informaron haber consumido cannabis en el año posterior a la aprobación de las MML aumentó marginalmente entre 2004 y 2012, pero no hubo un aumento en el consumo de cannabis en los últimos 30 días ni un aumento en el uso diario.
- Los estudios que evalúan los efectos de las MML en las muertes de vehículos motorizados relacionadas con el cannabis han producido resultados mixtos. Algunos han encontrado un aumento en el porcentaje de conductores con problemas de cannabis detectados en choques fatales en estados que han aprobado los MML. Otros encontraron una disminución del 8-11% mayor en el total de muertes por accidentes de tránsito y en las muertes con una concentración de alcohol en sangre superior al 0.08% en los estados con MML. Los autores argumentaron que este efecto era el resultado de que los hombres jóvenes sustituyen el alcohol por cannabis porque el cannabis era más barato en los estados de MML.
- Los estudios en general no han mostrado asociación entre las tasas de suicidio y el número de pacientes que usan cannabis medicinal en los estados de EE. UU.
- En un análisis de la Encuesta Nacional sobre el Uso de Drogas y los Datos de Salud no se encontró una mayor reducción en el uso de alcohol entre las personas menores de 21 años en los estados con MML. De hecho, encontraron más consumo excesivo de alcohol y más consumo simultáneo de alcohol y cannabis entre adultos mayores de 21 años en estados con MML. Un análisis de las muertes por sobredosis de opioides en los EE. UU. Encontró tasas más bajas de estas muertes en los estados con MML que en aquellos sin tales leyes, esto se ha interpretado como evidencia de que la sustitución de opioides por cannabis para aliviar el dolor ha reducido el número de sobredosis fatales de opioides.

El departamento de salud de Australia publicó una guía para el uso médico en cannabis en el país en la cual recomiendan a los profesionales:

1. Advertir a los pacientes que no pueden conducir mientras estén en tratamiento con cannabis medicinal,
2. considerar a la hora de formular cannabis medicinal las responsabilidades familiares como el cuidado de los niños pequeños, la seguridad de los niños, el empleo (especialmente cuando se trata de conducir o manejar maquinaria), las condiciones de vida "en riesgo" y el riesgo de caídas en pacientes mayores; y
3. vigilar el riesgo de posible dependencia en personas con antecedente de consumo previo de cannabis, dependencia de la nicotina, dependencia del alcohol /abuso y uso previo de drogas ilícitas (67).

ELEMENTO 2. EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL USO DE CANNABIS MEDICINAL

El objetivo de este elemento es viabilizar y dar acceso a productos seguros y eficaces, aportando información para la toma de decisiones de su uso. En esta opción se pretende revisar la evidencia sobre la efectividad y seguridad de los productos derivados del cannabis. Esto incluye una revisión rápida de la literatura basada en revisiones sistemáticas de la literatura publicadas entre el 2018 y 2021.

Resultados de la búsqueda de evidencia

En la **Tabla 7** se proporciona un resumen de los hallazgos clave de la síntesis de la evidencia del elemento 2. La información de calidad puede ser consultada en el **Anexo 2** y la información completa extraída de los artículos en el **Anexo 3**.

Luego de eliminar duplicados, la búsqueda de la literatura identificó 282 artículos, durante la evaluación de título y abstract se excluyeron 170 artículos (125 por intervención, 17 por desenlace, 18 por diseño del estudio, 10 por población), y se seleccionaron 112 artículos. Durante la lectura de texto completo se excluyeron 32 artículos (4 por no ser estudios en humanos, 9 por no evaluar las intervenciones de interés, 6 por no evaluar los desenlaces de interés, 9 por ser revisiones narrativas, 4 por ser conferencias). La evidencia presentada proviene de 80 Revisiones sistemáticas publicadas entre el año 2018 y el año 2021.

Tabla 7. Resumen de los hallazgos clave (revisiones sistemáticas) de efectividad y seguridad del uso de cannabis medicinal.

Categoría de los hallazgos	Beneficios potenciales	Efectos negativos potenciales	*Incertidumbre con respecto a los beneficios y efectos negativos potenciales
Caquexia por cáncer		El uso de Cannabinoides empeoró la calidad de vida global y produjo más eventos adversos (68).	No hay diferencias entre placebo y cannabinoides para aumento del apetito (68).
Cuidados paliativos	En VIH los cannabinoides comparado con placebo fueron superiores en ganancia de peso, y apetito. En 15 pacientes con enfermedad de alzhéimer el uso de dronabinol fue superior que el placebo para aumento de peso, al igual que los síntomas afectivos negativos (69).	El número de abandonos por eventos adversos en cáncer fue mayor en cannabinoides comparado Megestrol (69) En VIH el uso de cannabinoides empeoró el desarrollo de síntomas mentales (69)	Evidencia de baja calidad. En cáncer no hubo diferencia entre cannabinoides y placebo para mejorar la ingesta calórica, apetito, náuseas y vómito, sueño o dolor. En VIH no hubo diferencia entre cannabinoides y placebo para náuseas y vómito. En un estudio en pacientes con cancer megestrol fue superior a cannabinoides para mejorar apetito, ganancia de peso y tolerabilidad. En VIH megestrol fue superior al dronabinol para ganancia de peso.
Náuseas y vómitos	En profilaxis el cannabinoide oral fue más efectivo que el placebo u otros tratamientos (70)	Mayor porcentaje de pacientes presentaron un mayor porcentaje de pacientes a los que se les	En el análisis de subgrupos no hubo diferencias entre los

Consideraciones para el uso del cannabis medicinal

Categoría de los hallazgos	Beneficios potenciales	Efectos negativos potenciales	*Incertidumbre con respecto a los beneficios y efectos negativos potenciales
Inducidos por quimioterapia		administró cannabinoide oral para NVIQ experimentó disforia, euforia y sedación (70)	cannabinoides y otros tratamientos para náuseas o vómito.
Esclerosis múltiple	Mejoría en el reporte subjetivo de espasticidad a favor de los cannabinoides versus placebo (71) Para dolor hubo mejoría a favor de todos los cannabinoides (71) Hubo mejoría en disfunción vesical a favor de total de cannabinoides (71)	Hubo un mayor riesgo de eventos adversos en los tratamientos activos frente a placebo y un mayor riesgo de retiros debido a eventos adversos (71) Los resultados mostraron un mayor riesgo en los cannabinoides con respecto a los eventos adversos de mareos o vértigo, sequedad de boca, fatiga, sensación de embriaguez, deterioro del equilibrio (71)	En espasticidad medida por Asworth no hubo diferencias entre los grupos. Al excluir aquellos estudios financiados por la industria solo los valores de espasticidad subjetiva estuvieron a favor del uso de cannabinoides (71)
Lesiones medulares	THC y CBD mostraron mejoría del dolor comparado con placebo (72) Reducción de la espasticidad con cannabinoides (72)	Se presentaron efectos adversos leves a moderados	Ningún estudio que evaluó dolor por EVA encontró diferencias clínicamente significativas. La evidencia es contradictoria respecto a Dronabinol para mejoría del dolor comparado con placebo (72) La importancia clínica en la magnitud del dolor y espasticidad son poco claras y la evidencia es de baja calidad (72)
Anorexia nerviosa	Dronabinol aumentó la ganancia de peso comparado con placebo en un RCT (73)	Con THC aumentó: somatización, sensibilidad interpersonal, alteraciones del sueño, presión sistólica. Además se presentó disminución de la PA diastólica (73)	No hubo diferencias en cambio de peso con THC. La evidencia proviene de dos estudios con pocos pacientes.
Párkinson RS	Nabilona fue superior en disminuir duración de discinesia inducida por levodopa en 7 pacientes comparado con placebo. Un RCT con 24 pacientes encontró disminución en ansiedad y amplitud del temblor con CBD comparado con placebo.	En dos estudios los pacientes que fueron tratados con Nabilona experimentaron efectos secundarios psicotrópicos (72)	Baja certeza en la evidencia para los síntomas motores, los resultados de estudios no controlados no fueron confirmados por ECA (72)
Insomnio	Mejoría de calidad de sueño a cuatro y ocho semanas con THC y CBD en estudios no aleatorizados (74) Mejoría de gravedad de insomnio a dos semanas con Nabilona comparado con Amitriptilina en un estudio crossover (74) THC redujo la latencia del inicio del sueño en comparación con el placebo en un RCT (74)	Se reportaron eventos adversos en todos los estudios. Los más comunes fueron Boca seca náuseas y emesis Insomnio y alteraciones del sueño fatiga Mareo Cefalea, migraña Constipación Alteraciones cognitivas (74)	No hubo diferencia entre nabilona y amitriptilina en calidad de sueño. Muy baja certeza en evidencia (74)
Trastorno de estrés posttraumático	Nabilona mejoró pesadillas, funcionamiento global y bienestar en dos RCT comparado con placebo (75) THC mejoro pesadillas, funcionamiento global y bienestar en un estudio abierto (75)	Al interrumpir la nabilona regresaron las pesadillas (75) Mayor prevalencia de sedación con nabilona (75) En THC se reportaron efectos adversos leves (sequedad de boca, dolor de cabeza y mareos (75)	Baja calidad de la evidencia que proviene en su mayoría de estudios no controlados y sin comparadores activos (75)

Categoría de los hallazgos	Beneficios potenciales	Efectos negativos potenciales	*Incertidumbre con respecto a los beneficios y efectos negativos potenciales
Esquizofrenia y trastornos psicóticos	Al comparar CBD con amisulpirida se presentaron menos síntomas extra piramidales, ganancia de peso y prolactinemia y síntomas positivos. comparado con placebo hubo mejoría de síntomas positivos (76) Un ECA encontró mejoría de impresión clínica global e impresión de gravedad global comparado con placebo (77)	Un ensayo clínico informó mayor sedación del uso de CBD comparado con placebo (77)	No hubo diferencia entre CBD y amisulpirida o placebo en eficacia o cognición (76) Alto riesgo de sesgos (76) Riesgos de sesgos incierto a alto (77)
Parálisis cerebral	El uso de aceite al 5% enriquecido con cannabidiol mejoró la espasticidad y el sueño en un RCT (78,79)	Aumento de la CTK, empeoramiento de convulsiones, cambios de comportamiento y somnolencia (79) Los eventos adversos fueron significativos (78)	Baja certeza de la evidencia la cual es insuficiente en seguridad y efectividad (78,79)
Enfermedad inflamatoria intestinal	El efecto de los cigarrillos de cannabis en comparación con el placebo sobre la actividad media de la enfermedad fue superior para enfermedad de Crohn en 21 pacientes (80) Mejoría de calidad de vida con aceite de cannabis comparado con placebo en enfermedad de Crohn (80) El efecto de los cigarrillos de cannabis en comparación con el placebo sobre la actividad media de la enfermedad fue superior para colitis ulcerativa (81) Los síntomas clínicos, la calidad de vida y la estancia hospitalaria mejoraron con los cannabinoides en las escalas de Likert (82)	Se observaron más eventos adversos en grupo de cigarrillos de cannabis comparados con placebo (80) Los eventos adversos fueron más frecuentes con Cannabidiol comparado con placebo. Incluyeron mareos, alteración de la tensión, cefalea, náuseas y fatiga (81)	No hubo diferencias en remisión clínica entre placebo y THC o CBD en enfermedad de Crohn. Certeza en la evidencia muy baja (80) La certeza en la evidencia es baja (81) No hubo diferencia en inducción de remisión en el MA para ambas enfermedades(82).
Fibromialgia	Todos los estudios observacionales reportaron mejoría de dolor con cannabinoides. Reducción del dolor mayor al 30% en 2 RCT con THC con 4 y 9 pacientes comparado con placebo (83)	Sensación de "colocón", Mareos/vértigo, Sequedad de boca, Tos, Ojos rojos y Somnolencia (83)	La evidencia de beneficios solo se encontró en dos RCT de cuatro con pocos pacientes (83)
Demencia	Mejoría en síntomas neuropsiquiátricos al combinar todos los cannabinoides (84)	Se identificó letargo (84)	La calidad general de los estudios se calificó como baja (84).
Epilepsia	Reducción del 50% o más en la frecuencia de convulsiones con CBD en 2/6 ECA y observacionales (85) CBD superior a placebo para lograr ausencia total de convulsiones y en el informe de condición general de calidad de vida (85) CBD en cualquier dosis con y sin adición de clobazam fue superior para lograr la reducción de al menos un 50% en la frecuencia de las convulsiones de niños con	Dos ECA informaron mayores probabilidades de retiro del estudio por eventos adversos (85) Tres ECA mostraron mayor probabilidad de eventos adversos graves con CBD comparado con placebo (85) La administración de Clobazam concomitante al CBD afecta el perfil de seguridad aumentando la incidencia de eventos adversos principalmente somnolencia, sedación y neumonía (86)	Certeza en la evidencia baja (85) No hay pruebas suficientes de estudios de calidad moderada o alta para evaluar si existe un efecto del tratamiento de Cannabis sativa, combinaciones de CBD: THC o extractos de cannabis oral (85)

Categoría de los hallazgos	Beneficios potenciales	Efectos negativos potenciales	*Incertidumbre con respecto a los beneficios y efectos negativos potenciales
	Dravet y síndrome de Lennox Gastaut (86)		
Dolor	<p>Mejoría en la intensidad del dolor mayor a 30% con cannabis inhalado en dolor neuropático crónico dosis única (87)</p> <p>Mejoría con nabiximoles, THC comparado con placebo, de puntuación media de dolor al menos 30% a 7 días (87)</p> <p>Mejoría del cambio medio de dolor con nabiximoles (87)</p> <p>Mejoría de dolor crónico no oncológico en un metaanálisis de diferentes cannabinoides comparado con placebo. (88)</p> <p>Todos los medicamentos a base de cannabis combinados fueron mejores que el placebo en cuanto a los resultados, alivio del dolor sustancial y moderado y la mejora global. (89)</p> <p>Todos los medicamentos a base de cannabis combinados fueron mejores que el placebo para reducir la intensidad del dolor, los problemas del sueño y la angustia psicológica. (89)</p>	<p>Mayores probabilidades de eventos adversos y eventos adversos relacionados con el tratamiento en nabiximoles y THC (87)</p> <p>Disminuciones en el funcionamiento cognitivo y las náuseas con CBD en pacientes oncológicos (87)</p> <p>Mayor número de efectos adversos no graves de diferentes cannabinoides comparado con placebo como mareos, molestias en la garganta, astenia, fatiga, somnolencia, sequedad de boca, aumento del apetito, alucinaciones, náuseas y espasticidad refractaria (88)</p> <p>Más personas informaron somnolencia, mareos y problemas mentales (p. Ej., Confusión) con todos los medicamentos a base de cannabis combinados que con placebo y abandonos debido a efectos secundarios con los medicamentos. (89)</p>	<p>Nabilona y THC oral no encontraron efecto para dolor a corto plazo.</p> <p>No hubo diferencia entre capsulas de cannabis comparado con placebo para reducir 30% de dolor luego 7 días.</p> <p>No hubo diferencia entre nabiximoles comparado con placebo para reducir 50% de dolor luego 7 días.</p> <p>No hubo mejoría del cambio medio de dolor con THC (87)</p> <p>Certeza en la evidencia baja a muy baja (87)</p> <p>Solo 3/35 ECA con bajo riesgo de sesgos. Evidencia de baja calidad (88)</p> <p>Los posibles beneficios de los medicamentos a base de cannabis (cannabis a base de hierbas, THC sintético o derivado de plantas, THC / CBD en aerosol bucal) en el dolor neuropático crónico podrían verse superados por sus posibles daños (89)</p> <p>Certeza en la evidencia muy baja a moderada (89)</p>
Dolor en ortopedia	<p>Un ECA comparado con placebo evaluó nabiximoles en artritis reumatoide con mejoría en el control del dolor y menos abandonos del grupo de nabiximoles debido a eventos adversos (90)</p> <p>Dosis altas de levonandrol y extracto de cannabis redujeron el dolor comparados con placebo en pacientes quirúrgicos (90)</p>	<p>Cannabis fue peor a dihidrocodeína y ketoprofeno (90)</p> <p>Nabilona tuvo más efectos secundarios que la dihidrocodeína y similar en comparación con el ketoprofeno (90)</p> <p>Mayores eventos adversos con cannabinoides. Dos estudios terminaron antes uno debido a un evento vasovagal y otro debido a un empeoramiento paradójico del dolor (91)</p> <p>El aumento de dosis de nabibolol en un estudio empeoró el dolor en un estudio (91)</p>	<p>No se encontraron diferencias entre nabilona y placebo para manejo de dolor.</p> <p>La calidad de los estudios fue en general de baja a moderada. Los estudios que utilizaron dosis más altas tendieron a concluir que el consumo de cannabis era eficaz, pero el potencial de efectos nocivos también puede aumentar con dosis más altas (90)</p> <p>En los ECA no se encontró cambios en los equivalentes de morfina administrados. Certeza en la evidencia baja (91)</p>
Dolor oncológico:		<p>Los Cannabinoides tuvieron un mayor riesgo de eventos adversos comparados con el placebo, especialmente somnolencia y mareos (92)</p>	<p>No hubo diferencia entre cannabinoides y placebo en control del dolor.</p>
Dolor en Parkinson	<p>Un estudio reportó mejoría del dolor con THC (93)</p>		<p>Alto riesgo de sesgos (93).</p>
Dolor neuropático en HIV	<p>Reducción del dolor con cigarrillos de cannabis comparado con placebo en 2 estudios (94)</p>	<p>Mayor riesgo de eventos adversos, incluyendo confusión, somnolencia y náuseas (94)</p>	<p>Alto riesgo de sesgos (94)</p>
Dolor asociado a alteraciones de la articulación temporoparotídeo	<p>El ungüento de cannabidiol 2.0 g (20% aceite de CBD) comparado con placebo mejoró la intensidad del dolor en un ECA (95)</p>		<p>Calidad de evidencia baja (95)</p>

Categoría de los hallazgos	Beneficios potenciales	Efectos negativos potenciales	*Incertidumbre con respecto a los beneficios y efectos negativos potenciales
mandibular (ATM)			
Varios temas	<p>El CBD redujo la ansiedad evaluada por la escala visual análoga del estado de ánimo en comparación con placebo en 2 RCT y en dos crossovers. (96)</p> <p>En 23/35 estudios se informó una mejoría significativa en los resultados primarios (p. ej., síntomas psicóticos, ansiedad, convulsiones), con dosis que oscilaban entre <1 y 50 mg/kg/d. (97)</p> <p>Efectos positivos del CBD en la reducción de la frecuencia o gravedad de las convulsiones (promedio de 15 mg/kg/d dentro de los ECA). (97)</p>	<p>Un ECA pequeño, informó que la administración aguda de CBD oral (600 mg) tuvo un efecto negativo sobre los niveles de ansiedad, en comparación al placebo. (96)</p> <p>Se informaron eventos adversos como Diarrea, mareo, emesis, somnolencia, fiebre, disminución del apetito, elevación de aminotrasferasas, infecciones de tracto urinario, fatiga, sequedad, ataxia, Incremento de síntomas de Parkinson, boca seca. (97)</p> <p>THC/CBD provocó más efectos adversos comparado con placebo (98).</p>	<p>Evidencia contradictoria del uso de CBD en ansiedad subjetiva (96)</p> <p>Un estudio no encontró evidencia de que CBD disminuye el abuso de sustancias (96).</p> <p>La mayoría de estudios presentaron riesgo incierto o alto riesgo de sesgos. (96)</p> <p>THC/CBD no mejoró los síntomas de depresión o Tourette comparado con otros medicamentos o placebo (98).</p> <p>THC/CBD no mejoró los síntomas de TDAH comparado con placebo (98).</p>
Eventos adversos		<p>En todas las dosis, hubo más retiros por cualquier motivo en los grupos de CBD en comparación con el placebo. La probabilidad pareció depender de la dosis de CBD. (99)</p> <p>Los retiros debidos a eventos adversos también fueron mayores en los grupos de CBD en comparación con placebo sin correlación significativa con la dosis de CBD. (99)</p> <p>Hubo mayores eventos adversos graves en CBD los estudios de epilepsia, pero no en los estudios sin epilepsia. (99)</p> <p>La probabilidad de eventos adversos también difirió según el grupo clínico tratado siendo significativas las diferencias en niños con epilepsia, pero no en otros grupos. (99)</p> <p>El CBD también se asoció con una mayor disminución del apetito, diarrea, sedación y somnolencia. (99)</p> <p>En una RS para evaluar síntomas psiquiátricos luego de la administración intravenosa, oral, o nasal de THC, o CBD, El THC aumentó significativamente la gravedad total de los síntomas en comparación con el placebo. (100)</p> <p>El THC aumentó la gravedad de los síntomas positivos en comparación con el placebo. El THC intravenoso indujo síntomas positivos más graves que el THC inhalado. (100)</p> <p>El THC aumentó la gravedad de los síntomas negativos en</p>	<p>Un número insuficiente de estudios uso THC oral por lo cual no fue posible evaluar sus efectos sobre síntomas positivos o negativos. (100)</p>

Categoría de los hallazgos	Beneficios potenciales	Efectos negativos potenciales	*Incertidumbre con respecto a los beneficios y efectos negativos potenciales
		comparación con el placebo. Al igual que con los síntomas positivos, el THC intravenoso indujo mayores síntomas negativos que el THC inhalado. (100)	

**Incertidumbre: falta de certeza en la evidencia presente por el riesgo de sesgo, la inconsistencia, evidencia indirecta e imprecisión.*

Hallazgos de las revisiones sistemáticas

Caquexia por cáncer

Se encontró una revisión sistemática de moderada calidad publicada en el año 2019 (68). Esta revisión incluye 3 estudios con 592 pacientes y encontró que, comparado con el placebo, los cannabinoides parecen aumentar el apetito sin que haya diferencias estadísticas significativas entre los grupos. Adicionalmente el uso de cannabinoides empeoró la calidad de vida global de forma estadísticamente significativa, posiblemente debido a los efectos adversos secundarios que fueron mucho mayores en el grupo tratado por cannabinoides.

Cuidados paliativos

Se encontró una revisión sistemática de moderada calidad publicada en el año 2018 (69), que evaluó cannabinoides como terapia coadyuvante en cuidados paliativos para múltiples condiciones.

En pacientes con VIH el uso de dronabinol comparado con placebo presentó una mejoría sin diferencias estadísticamente significativas para reducir náuseas y una reducción de 2.5 en el puntaje de Karnofsky. Al evaluar la tolerabilidad de los cannabinoides, no hubo diferencias en las tasas de abandono, o en los eventos adversos graves a pesar de que estos solo se presentaron en el grupo de cannabinoides.

Un estudio con 48 participantes comparó el dronabinol con megestrol en el tratamiento de la caquexia relacionada con el VIH. El megestrol fue superior en el promedio de cambio de peso. No hubo diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud, náuseas y vómitos, estado de ánimo depresivo, o tolerabilidad y seguridad. El estudio tiene un alto riesgo de sesgos.

Un estudio con 45 pacientes con VIH comparó un estandarizado de Hierbas de Cannabis (Cigarrillos de cannabis) vs dronabinol, siendo mayor el incremento de peso con dronabinol, pero sin diferencias estadísticamente significativas, los resultados de eventos adversos tampoco difirieron entre los grupos. La calidad de la evidencia fue muy baja.

En enfermedad de Alzheimer un estudio cruzado con 15 participantes con Alzheimer, encontró que el aumento de peso fue mayor con el uso de dronabinol comparado con placebo, también una mejoría en síntomas afectivos negativos (ira, ansiedad y tristeza). La calidad de evidencia tiene una calificación muy baja.

En cáncer, se encontró que el megestrol fue superior al dronabinol para aumentar el apetito, y para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud. El número de abandonos por eventos adversos en el grupo con megestrol fue significativamente menor en comparación con el grupo con

cannabinoides. No hubo diferencia en el número de eventos adversos graves. La calidad de la evidencia se calificó como muy baja. Al compararse con placebo, los cannabinoides para reducción del dolor, no se encontraron diferencias entre los grupos de comparación. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el manejo de síntomas en salud mental, tratamiento de alteraciones del sueño o calidad de vida. Sin embargo, la baja calidad de la evidencia hace que sea imposible sacar conclusiones.

Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia (NVIQ)

Se encontró una revisión sistemática de moderada calidad publicada en el año 2020 (70). Se incluyeron en el metanálisis siete Ensayos Controlados Aleatorios (ECA). En el contexto del tratamiento profiláctico contra las náuseas y los vómitos, el cannabinoide oral fue más eficaz que el placebo u otros tratamientos estudiados. Un mayor porcentaje de pacientes a los que se les administró cannabinoide oral para NVIQ experimentó disforia, euforia, y sedación. La mayoría de los estudios tuvieron un riesgo de sesgo bajo o incierto, y sólo un estudio tuvo un alto riesgo de sesgo para cada elemento de la herramienta de evaluación.

Esclerosis múltiple (EM)

Se encontraron dos revisiones, una del año 2018 de alta calidad (71) y una del año 2019 de baja calidad (101). La evidencia presentada en este documento proviene de la revisión con mejor calidad.

En esta revisión sistemática y metanálisis los autores evaluaron la eficacia y tolerabilidad de los cannabinoides medicinales en comparación con el placebo en el tratamiento sintomático de pacientes con EM (71). Se analizaron diecisiete ensayos seleccionados con un alto riesgo de sesgo. Se detectó sesgo de publicación tanto a favor como en contra de los cannabinoides.

Para la espasticidad, no se observaron diferencias en los efectos de todos los cannabinoides en las escalas de Ashworth o Ashworth modificada, tampoco de Nabiximolol, o Dronabinol. Hubo mejoría en el reporte subjetivo de espasticidad a favor de los cannabinoides versus placebo, también al analizar solo extracto de cannabis (CE) y nabiximoles. Sin embargo, no se encontró diferencia en el grupo de Dronabinol. Para dolor hubo mejoría a favor de CE, nabilona, y para todos los cannabinoides, pero no en el grupo de Dronabinol, nabiximoles. Hubo mejoría en disfunción vesical a favor de CE y del total de cannabinoides combinados, pero no en el grupo de nabiximoles, ni de Dronabinol.

Al excluir aquellos estudios financiados por la industria solo los valores de espasticidad subjetiva estuvieron a favor del uso de cannabinoides, lo cual indica que los estudios patrocinados favorecieron el tratamiento activo.

Lesiones medulares (LM)

Se encontró una revisión de moderada calidad del año 2020 (72). Esta revisión incluyó 34 estudios, 26 fueron observacionales y 8 experimentales.

Dolor: Un estudio calificado de buena calidad concluyó que 1'-dimetilheptil- Δ 8-tetrahidrocannabinol-11-oico (CT-3) redujo significativamente el dolor en comparación con el placebo tres horas después de la administración oral. Tres ECA de calidad regular investigaron los efectos analgésicos de los cannabinoides y mostraron que los cigarrillos (que contenían 3,5% y 6,9% de THC), THC vaporizado (2,9% y 6,7%) y aerosoles sublinguales ricos en CBD o THC redujeron de forma significativa el dolor en comparación con el placebo. Un estudio de mala calidad encontró que el dronabinol oral no tenía efectos analgésicos significativos en comparación con el placebo. Sin

embargo, un estudio de antes y después que investigó el dronabinol oral concluyó una disminución significativa del dolor en comparación con el valor inicial después de un día, aunque esta disminución significativa no persistió en los seguimientos posteriores a los 8 y 43 días. Ningún estudio encontró ninguna mejora en la alodinia. Ninguno de los estudios que investigaron el dolor utilizando una Escala Visual Análoga (EAV) informó diferencias clínicamente significativas. Se informó una mejoría estadísticamente significativa del dolor en el 83% de todos los estudios experimentales (n = 6).

Espasticidad: Fue evaluada en cinco estudios experimentales. Se observó una reducción estadísticamente significativa de la espasticidad con el uso de cannabinoides en el 100% de los estudios experimentales.

La evidencia existente sugiere que los cannabinoides pueden ayudar a reducir el dolor y la espasticidad en personas con LM, al menos a corto plazo, pero la importancia clínica y la magnitud de sus efectos parecen poco claras. Los efectos secundarios fueron variables entre los participantes y se clasificaron como leves a moderados incluyendo fatiga y déficits cognitivos. La baja calidad de la evidencia limita obtener conclusiones suficientes.

Anorexia nerviosa

Se encontró una revisión de moderada calidad del año 2019 (73). En esta revisión se incluyeron 2 estudios originales (n=35), ambos ECAs. En uno de los estudios con bajo riesgo de sesgos se encontró un aumento de 1 kg en 4 semanas de manejo con dronabinol 5 mg/ día por 4 semanas, en comparación con el placebo. El otro estudio que uso Δ^9 -THC en altas dosis (Fase 1: 7.5 mg/día con aumento a 30 mg/día por 5 días /semana por 2 semanas; fase 2: 30 mg dosis única luego de 5 semanas) no encontró efecto y, por el contrario, la dosis podría perjudicar la ganancia de peso, dados los efectos adversos.

Parkinson

Se encontró una revisión de moderada calidad del año 2020 (102), que incluyó catorce estudios. Nueve estudios no controlados describen los efectos positivos del cannabis sobre los síntomas motores (en cinco estudios) y no motores (en cuatro estudios). En solo un ECA se evidenció una reducción de las discinesias inducidas por levodopa; en otro se informó sobre una reducción la ansiedad y la amplitud del temblor en una situación ansiogénica, mientras que en los tres restantes no se encontraron hallazgos de efecto sobre los síntomas motores y no motores. Por otra parte, la síntesis de evidencia no informó sobre eventos adversos graves. No obstante, en dos estudios los pacientes que fueron tratados con Nabilona experimentaron efectos secundarios psicotrópicos como paranoia, sueños vívidos, pesadillas y alucinaciones visuales escénicas.

Insomnio

Se encontró una revisión de baja calidad del año 2020 (74). En esta revisión se incluyeron 5 estudios (2 ECAs y 3 estudios no aleatorizados), con 219 pacientes. Todos los estudios incluidos se valoraron como con alto riesgo de sesgos. El metanálisis de los tres estudios no aleatorizados reveló mejoría sobre la puntuación del cuestionario del índice de calidad del sueño de Pittsburgh, a favor de los cannabinoides a \leq 4 semanas y 8 semanas de seguimiento, se incluyeron en este aceite de THC a 2.5 mg dos veces al día (BID) con aumento a 5 mg por 3 semanas, CBD a dosis de 25 mg/día por 3 meses y geles blandos ricos en CBD derivado del cáñamo durante 8 semanas. Un ECA cruzado doble ciego (n = 32) informó que, en comparación con la amitriptilina, la nabilona a dosis de 0.5 mg con aumento hasta 1mg, mejoró las puntuaciones del índice de gravedad del insomnio después de 2 semanas de

tratamiento y resultó en un sueño más reparador como una submedida del Cuestionario de Evaluación del Sueño de Leeds (CESL), pero no tuvo efectos en la calidad global del sueño medida por el CESL. En el único ECA de dosis ascendente (n = 9), el THC redujo la latencia del inicio del sueño en comparación con el placebo, en dosis de 10 mg, 20 mg y 30 mg, durante 6 semanas. La certeza en la evidencia es muy baja.

Trastorno de estrés postraumático (TEPT)

Se encontraron dos revisiones del año 2019, una de moderada calidad (75) y una calidad críticamente baja (103). La evidencia presentada en este documento proviene de la revisión con mejor calidad. En esta revisión (75) se incluyeron 10 estudios entre ECAs y estudios observacionales.

Nabilona: En un estudio doble ciego controlado con placebo con 10 individuos, se encontró una reducción en la media de la puntuación de la escala administrada para TEPT (CAPS) para pesadillas y funcionamiento global, y las medidas secundarias de bienestar general también mejoraron. En un ensayo clínico abierto en 47 pacientes con TEPT resistente al tratamiento y pesadillas el 72% de los pacientes informó el cese completo o la reducción de las pesadillas acompañado de mejoras subjetivas en el sueño. El 28% de los pacientes se retiraron del estudio debido a efectos secundarios. Tras la interrupción de nabilona las pesadillas regresaron en el 88% del grupo de respuesta dentro de las dos primeras noches. Una revisión retrospectiva en 104 individuos con enfermedades mentales graves en una correccional se encontró mejoría de los puntajes en la versión civil de lista de chequeo pos trauma (PCL-C), mayor aumento del sueño y reducción de las pesadillas.

THC: un ensayo preliminar abierto en 10 pacientes ambulatorios con TEPT crónico y medicación estable (80% benzodiacepinas), encontró reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones totales de CAPS, así como las subescalas para funcionamiento y pesadillas, pero no para evitar los pensamientos intrusivos.

Los resultados en estudios que evalúan CBD solo provienen de series de casos y reportes de casos y no son concluyentes. Así mismo, la evidencia de cannabis a base de hierbas o resina, no tuvo grupo comparador, o presentó severas dificultades metodológicas que no permiten obtener conclusiones confiables.

Esquizofrenia y trastornos psicóticos

Se encontraron tres revisiones del año 2020, una de alta calidad (76), una de moderada calidad (77), y una de calidad críticamente baja (104). La evidencia presentada en este documento proviene de las revisiones con mejor calidad.

En una de estas revisiones (76) el objetivo fue evaluar la eficacia del aceite de cannabidiol sobre los síntomas totales y mejoría de la cognición en pacientes con esquizofrenia. Se incluyeron 3 ECA. Un estudio comparó el aceite de CBD como monoterapia oral (dosis media de 757 mg, entre 200–800 mg, como monoterapia por 4 semanas) con amisulpirida, sin encontrar diferencias en la eficacia total entre ellos. No se encontraron datos del efecto sobre la cognición. Los otros 2 estudios estimaron el efecto del aceite de CBD oral (800 mg/día, entre 600–1000 mg) como un tratamiento añadido a la medicación antipsicótica en dosis estable, comparado con el placebo, sin diferencias significativas en la eficacia general o la cognición. Solo se encontró un beneficio para mejorar síntomas positivos.

La otra de las revisiones el objetivo fue evaluar el CBD como agente antipsicótico en pacientes con algún trastorno psicótico primario (77), se incluyeron 8 estudios entre ECA y casos y series de casos. 7 estudios evaluaron CBD vía oral con dosis desde los 300 - 1500 mg/día y un estudio cannabis seco

con bajo contenido de THC (0.4%) y alto contenido de CBD (9%) en dosis de 125 a 500 mg/día que les era permitido fumar a los pacientes hasta 3 veces por día. Los ECA fueron evaluados con riesgo de sesgos incierto, y los estudios observacionales con alto riesgo de sesgos. Los ECA fueron los mismos incluidos en la revisión previa, donde no se encontraron diferencias entre CBD y amisulpirida o placebo en la subescala total y general de la escala de síndromes positivos y negativos (PANSS). Un ECA encontró mejoría de la impresión clínica global e impresión de gravedad global comparado con placebo.

En los estudios observacionales se encontró reducción de las puntuaciones de la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS) y escala de observación interactiva para pacientes psiquiátricos hospitalizados al comparar CBD con haloperidol, mayor mejoría en BPRS en olanzapina, reducción de la puntuación total de PANSS en CBD como adyuvante al tratamiento con Clozapina y Lamotrigina. Y no se encontró mejoría de los síntomas en los participantes que fumaban cannabis con un alto contenido de CBD.

Parálisis cerebral Infantil (PCI)

Se encontraron dos revisiones de moderada calidad, una publicada en el 2020 (78) y una en el 2019 enfocada en trastornos de sueño en PCI (79). En la primera revisión (78) se abarca el tratamiento de la espasticidad producto de la parálisis. Entre los 12 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, sólo un ECA (Libzon et al. 2018), de calidad baja, informó sobre el tratamiento de la espasticidad con cannabis medicinal, con 25 pacientes con trastorno motor complejo, que fueron tratados con dos productos diferentes de formulación de aceite al 5% enriquecida con cannabidiol de la cepa Avidekel, los resultados indicaron una mejora en las puntuaciones de la Escala de Calificación Numérica (NRS) desde el inicio en ambos grupos de dosis. Para el cannabis medicinal, la evidencia insuficiente y de baja calidad impide cualquier recomendación GRADE para estos tratamientos con respecto a la espasticidad en niños menores de dos años con o en alto riesgo de parálisis cerebral.

En la revisión sistemática de trastornos del sueño en PCI (79) se incluyeron 11 artículos. Para cannabis medicinal, se identificó solo un ECA (Libzon et al. 2018) que incluyó 25 niños de 1 a 17 años con desórdenes motores complejos, utilizó como intervención 2 productos diferentes de aceite al 5% enriquecido con cannabidiol relación 6:1 cannabidiol (6 mg) a THC (0.99 mg) y relación 20:1 cannabidiol (6 mg) a THC (0.3 mg). El desenlace medido fue el puntaje en las escalas numéricas de calificación para dormir. Se encontró mejoría significativa en el sueño en todo el grupo con la relación 6:1, pero no en la relación 20:1. Hay una baja certeza de evidencia sobre la seguridad o efectividad del cannabis medicinal para mejorar los puntajes del sueño reportados por los padres en niños menores de 2 años con o en alto riesgo de parálisis cerebral. La calidad de la evidencia fue baja.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se encontraron varias revisiones sistemáticas que abordan este tema, incluyendo una revisión de alta calidad del año 2018 (105) y una revisión de alta calidad del año 2019 (80) en enfermedad de Crohn (EC), una revisión en colitis ulcerativa de moderada calidad publicada en el año 2019 (81), y una que abarca ambas patologías de moderada calidad del año 2020 (106).

Una de las revisiones de alta calidad (80) incluyó tres estudios con un total de 93 participantes con enfermedad de Crohn activa. Los estudios no se agruparon debido a diferencias en la intervención.

En 21 participantes, un estudio con alto riesgo de sesgo comparó ocho semanas de tratamiento con cigarrillos de cannabis que contenían 115 mg de THC con cigarrillos de placebo que contenían

cannabis sin THC. En remisión clínica no hubo diferencias estadísticamente significativas, aunque hubo mejoría a favor de la intervención y se observó una diferencia en las tasas de respuesta clínica por Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn (CDAI) de >100 puntos. Se observaron más eventos adversos (EA) en el grupo de cigarrillos de cannabis en comparación con el placebo. En otro estudio con 22 participantes se comparó el aceite de cannabis (cannabidiol al 5%) con el aceite de placebo en personas con EC activa. Este estudio se calificó como de alto riesgo de sesgo. No hubo diferencias en las tasas de remisión clínica, ni en la proporción de participantes que tuvieron un evento adverso grave. Un estudio con bajo riesgo de sesgo (N = 50) comparó el aceite de cannabis (15% de cannabidiol y 4% de THC) con placebo. Se observaron diferencias en las puntuaciones de CDAI y calidad de vida medidas por el instrumento SF-36. La certeza en la evidencia fue muy baja a baja, por lo tanto, no se pueden extraer conclusiones firmes sobre la eficacia y seguridad del cannabis y el aceite de cannabis en adultos con enfermedad de Crohn activa.

Otra revisión de alta calidad (105) incluyó dos de estos ensayos clínicos. Se hizo un meta-análisis y se encontró que el uso de fitocannabinoides disminuyó las puntuaciones de gravedad en comparación con placebo sin diferencias estadísticamente significativas.

En colitis ulcerativa, una revisión (81) encontró dos ensayos clínicos en los que participaron 92 pacientes. En uno se comparó 10 semanas de tratamiento con cápsulas de cannabidiol con hasta un 4.7% de THC vs placebo en participantes con Colitis Ulcerativa (CU) leve a moderada. El otro estudio (N = 32) comparó 8 semanas de tratamiento con dos cigarrillos de cannabis por día con 0.5 g de cannabis, correspondientes a 23 mg de THC / día vs cigarrillos de placebo en participantes con CU que no respondieron al tratamiento médico convencional. El primer estudio fue calificado como de bajo riesgo de sesgos y el segundo estudio se calificó como de alto riesgo de sesgos. No se realizó metaanálisis. El efecto de las cápsulas de cannabidiol vs placebo en la remisión clínica, en respuesta clínica a las 10 semanas, en niveles de proteína C reactiva (PCR) o en calidad de vida no fue diferente de forma estadísticamente significativa. Los eventos adversos fueron más frecuentes en los participantes con cannabidiol en comparación con el placebo.

El efecto de los cigarrillos de cannabis en comparación con el placebo sobre la actividad media de la enfermedad fue superior, los niveles de PCR y la calprotectina fecal media no tuvieron diferencias estadísticamente significativas. No se observaron eventos adversos graves.

En una revisión sistemática que analizó participantes con EC y CU (82) se incluyeron 20 estudios, 5 eran ECAs controlados con placebo previamente descritos. Cuatro estudios adicionales eran comparaciones de antes y después. Siete estudios pueden describirse como estudios de cohortes. Los cuatro restantes fueron análisis de bases de datos. Se realizó metaanálisis con 146 participantes de cuatro ECA y los cannabinoides no fueron eficaces para inducir la remisión. No se observó ningún efecto sobre los biomarcadores inflamatorios. Los síntomas clínicos (dolor abdominal, bienestar general, náuseas, diarrea y falta de apetito) mejoran con los cannabinoides en las escalas de Likert. Las puntuaciones iniciales de la calidad de vida fueron inferiores en los pacientes de los estudios de cohorte, pero mejoraron significativamente con cannabinoides. Aunque la duración de la estancia hospitalaria fue menor y el riesgo de nutrición parenteral fue menor en los pacientes que consumían cannabis, no hubo efecto sobre otras complicaciones.

Fibromialgia

Se encontraron dos revisiones sistemáticas publicadas en el año 2020, una de ellas de moderada calidad (83) y una de baja calidad (107). Los resultados de la revisión de mayor calidad fueron tomados para este resumen de evidencia.

La revisión sistemática publicada en el año 2020 de moderada calidad (83), compuesta por 10 estudios, 6 de ellos observacionales. Todos los ECA fueron doble ciego, dos de los cuales fueron ensayos cruzados (crossover). Todos los estudios presentaron al menos un resultado positivo del uso de cannabis medicinal, en cualquier presentación, en la reducción del dolor. Sin embargo, sólo un estudio demostró una reducción del dolor de entre el 30% y 50%, mientras otro informó la reducción del dolor en un 50%. No obstante, se sostiene que es necesario llevar a cabo más estudios donde se hagan evaluaciones que permitan confirmar de manera más precisa el posible impacto del cannabis sobre el dolor producto de la Fibromialgia.

Todos los estudios evaluaron la seguridad del cannabis mediante la identificación de eventos adversos. Ninguno de ellos encontró eventos adversos graves. En lo que se refiere a eventos adversos, fue frecuente identificar "colocón", mareo/vértigo, sequedad de boca, tos, irritación conjuntival/ojos rojos, somnolencia/somnolencia, náuseas/vómitos/anorexia, irritación de la garganta/dolor de garganta, dolor de cabeza/migraña, sensación de hambre/aumento del apetito, mal sabor, debilidad/fatiga/cansancio e hiperactividad. Solo un estudio informó que 25 pacientes (8% del total) se sentían dependientes del cannabis.

Demencia

Se encontraron cuatro revisiones sistemáticas que abordan esta patología. Dos de ellas publicadas en el año 2019 de moderada calidad (84,108) y una publicada en el 2020 de baja calidad (109). Adicionalmente una revisión sistemática de baja calidad en Alzheimer (110).

La revisión sistemática de calidad moderada (84) agrupó la información de 9 estudios, seis de ellos fueron ECA y los tres restantes estudios cuasi aleatorios. Los ensayos realizados en dichos estudios exploraron tratamientos con tetrahidrocannabinol (n 3), dronabinol (n 5) o nabilona (n 1). Por su parte, la principal indicación para iniciar el tratamiento fue la agitación severa o comportamiento agresivo (n 8) o el rechazo de alimentos (n 1), con una puntuación media del el Mini Examen del Estado Mental (MMSE) inicial de los participantes de 11 (DE 7) y con una porción media que tomó antipsicótico antes del inicio del estudio de 49% (DE 32%). La enfermedad de Alzheimer fue el subtipo de demencia más frecuente (85%), seguida de la demencia mixta (8%), vascular (6%) y frontotemporal (1%)

Esta revisión (84) halló en su metanálisis que los cannabinoides produjeron mejoras significativas en todos los instrumentos de síntomas neuro psiquiátricos, incluido el Inventario de agitación de Cohen Mansfield, el Inventario neuropsiquiátrico (NPI), la actividad motora nocturna, el MMSE, y el Impresión Clínica Global (CGI). La calidad general de los estudios se calificó como baja. En el análisis de sensibilidad se demostró que la estimación del tamaño del efecto para el CMAI fue influenciada por el resultado extremo del estudio de Volicer 1997, cuando se excluyó este estudio, el tamaño del efecto del CMAI dejó de ser estadísticamente significativo. Las estimaciones para las medidas de resultado restantes (NPI, NPI-A y actividad motora nocturna) fueron sólidas y siguieron siendo significativas con la eliminación de cualquier estudio individual. No hubo diferencias significativas en la eficacia de las preparaciones de cannabinoides sintéticos o de THC. Los cannabinoides fueron bien tolerados por los pacientes, con una tasa general de finalización del ensayo del 93% (193/205) y sin diferencias entre eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. El letargo fue el único síntoma adverso identificado por los autores relacionado con la administración de cannabinoides.

Epilepsia

Se encontraron varias revisiones que abordan el tema de epilepsia, una de alta calidad del año 2018 (85), cinco de baja calidad entre los años 2018 a 2020 (111–115), y una de moderada calidad del año 2020 (86). La evidencia presentada proviene de las revisiones de alta y moderada calidad y adicionalmente de la revisión de baja calidad que aportó nuevos estudios a los anteriormente presentados (112).

En la revisión de alta calidad del año 2018 (85), se incluyeron 36 estudios, de los cuales 6 fueron ECA con un total de 555 pacientes con epilepsia farmacorresistente. La edad media de los participantes, cuando se informó, fue de 16,3 años (rango: 2,3-49). En comparación, los estudios no controlados aleatorios incluyeron a 2.865 pacientes con epilepsia farmacorresistente, que tenían una edad media de 15 años.

Todos los ECA estudiaron el CBD con un comparador de placebo; los estudios más recientes que describen datos basados en el peso de los participantes informaron un rango de CBD de 2,5 a 20 mg / kg / día a lo largo de una duración media del tratamiento de 14 semanas. Los ECA anteriores informaron el uso de 100 mg de CBD administrados 2-3 veces al día durante un período de tratamiento de entre 8 y 26 semanas. Los cannabinoides utilizados en los estudios no controlados aleatorios variaron, pero el CBD fue el más utilizado; cuatro estudios examinaron un extracto combinado de CBD: THC; seis examinaron cannabis sativa; uno examinó el dronabinol y los estudios restantes informaron varias otras formulaciones de cannabinoides.

De los seis ECA incluidos en la revisión, solo uno se consideró con bajo riesgo de sesgo. En su mayoría, se consideró que los ensayos no aleatorios tenían un riesgo de sesgo de grave a crítico.

Diecinueve estudios informaron la proporción de participantes que experimentaron reducciones del 50% o más en la frecuencia de las convulsiones. El CBD tuvo más probabilidades de producir una reducción > 50% de las convulsiones que el placebo en dos ECA y se estima que el 48,5% de los 970 pacientes en 17 estudios observacionales lograron una reducción del 50% o más en las convulsiones, calificación GRADE baja. Las estimaciones no difirieron según el tipo de epilepsia, la edad de la muestra o el riesgo de sesgo del estudio.

Diecisiete estudios informaron tasas de ausencia total de convulsiones entre las personas que recibieron cannabinoides como tratamientos complementarios para epilepsia farmacoresistente. El CBD fue superior al placebo en los tres ECA para lograr la ausencia total de convulsiones en comparación con el placebo (calificación GRADE baja). No se identificaron diferencias en la ausencia total de convulsiones según el tipo de epilepsia, el grupo de edad o el riesgo de sesgo del estudio.

Catorce estudios evaluaron los efectos de los cannabinoides en los indicadores de calidad de vida. La calidad de vida en los dos ECA se midió según la impresión global de cambio de los padres / cuidadores. En estos el CBD fue superior al placebo en el informe de condición general.

Los ensayos no controlados aleatorios informaron mejoras en el estado de ánimo, las habilidades sociales, las habilidades cognitivas, el comportamiento, el estado de alerta / atención, el habla y el lenguaje, el sueño, el apetito y las habilidades motoras y reducciones en la autoestimulación.

Una estimación combinada de estudios observacionales de la proporción de pacientes con una mejor calidad de vida al usar cannabinoides fue del 55,8%. Esto incluyó mejoras en el estado de ánimo, habilidades cognitivas, estado de alerta y sueño.

Doce estudios informaron sobre el retiro del tratamiento por parte de los pacientes. En los ECA, no hubo diferencias en la probabilidad de retiro del estudio por cualquier motivo entre los pacientes que recibieron CBD y los que recibieron placebo. Esto no difirió en función del tipo de epilepsia, la

edad de la muestra o el riesgo de sesgo del estudio. Según dos ECA, pacientes que recibieron CBD tenían más probabilidades de retirarse del estudio debido a experimentar EA, sin diferencias basadas en el tipo de epilepsia, edad de la muestra o riesgo de sesgo del estudio.

Una estimación combinada de la proporción de participantes que se retiraron del estudio por cualquier motivo en cuatro no ECA fue del 28,0%. Las estimaciones agrupadas de con extracción fueron más altas para las muestras solo pediátricas en comparación con las muestras mixtas de niños y adultos. La estimación combinada de los retiros del estudio debido a EA en seis estudios del 4,1%, y no difirió en función del tipo de epilepsia, la edad de la muestra o el riesgo de sesgo. Se observaron retiros del estudio en pacientes que recibieron CBD y extractos de cannabis por vía oral.

Un metanálisis de 516 pacientes en tres ECA encontró que los pacientes que recibieron CBD tenían un aumento pequeño pero significativo en el riesgo de experimentando algún EA en comparación con los que recibieron placebo, sin diferencias basadas en el tipo de epilepsia, la edad de la muestra o el riesgo de sesgo del estudio. Los EA específicos para los que los participantes que recibieron CBD tuvieron un mayor riesgo incluyeron somnolencia, diarrea, fatiga y cambios en el apetito. El número necesario para dañar (NND) para una persona que recibió CBD para experimentar cualquier EA fue 3.

Tres ECA encontraron que los pacientes en los grupos de tratamiento con CBD tenían más probabilidades de experimentar algún evento de Evento adverso grave (EAG) que los pacientes en condiciones de placebo, sin diferencias basadas en el tipo de epilepsia, edad de la muestra o riesgo de sesgo del estudio. Los EAG específicos registrados incluyeron estado epiléptico y niveles elevados de aminotransferasas. Se calculó que el NND para una persona que usa CBD para experimentar cualquier AAG fue de 23.

Los pacientes que recibieron CBD también tuvieron mayores probabilidades de experimentar EA relacionados al tratamiento, sin diferencias basadas en el tipo de epilepsia, la edad de la muestra o el riesgo de sesgo del estudio. El NND para que una persona experimente un evento adverso por la terapia fue 191.

Se concluye que, con evidencia de calidad mixta, los pacientes que reciben CBD tienen más probabilidades de experimentar EA leves a moderados y retiros del tratamiento y que puede haber algún efecto del tratamiento del CBD como terapia adyuvante para lograr una reducción del 50%, o más, en las convulsiones y para mejorar calidad de vida. No hay pruebas suficientes para sacar conclusiones sobre si los pacientes que recibieron Cannabis sativa, THC oral y extractos de cannabis oral tenían más probabilidades de experimentar EA o retiros. No hay pruebas suficientes de estudios de calidad moderada o alta para evaluar si existe un efecto del tratamiento de Cannabis sativa, combinaciones de CBD: THC o extractos de cannabis oral.

La revisión de moderada calidad publicada en el año 2020 (86) incluyó cuatro ECA que evaluaron el efecto del CBD purificada (100 mg/mL; Epidiolex®) adicional al tratamiento de base (clobazam CLB) de niños con Dravet y síndrome de Lennox Gastaut con un total de 714 participantes, tres de estos ECA fueron incluidos en la revisión de alta calidad del 2018. Se encontró que el CBD en cualquier dosis con y sin adición de clobazam fue superior para lograr la reducción de al menos un 50% en la frecuencia de las convulsiones. Esta reducción fue mayor con el uso concomitante de CBD y clobazam. Estos resultados fueron similares en dosis de 10 mg/kg/día y dosis de 20 mg/kg/día para la reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las convulsiones basales.

La revisión de Elliot y cols. del año 2019 (112) incluyó 35 estudios, 4 de ellos ECA, todos incluidos en las revisiones previas y 31 estudios no aleatorizados que incluyen estudios abiertos, observacionales y descriptivos. En esta revisión se evaluó los beneficios y riesgos de cannabis medicinal en niños con

epilepsia. Los estudios no aleatorizados con productos a base de cannabis mostraron disminución en la frecuencia de convulsiones, evidencia de certeza muy baja, sugiriendo que los efectos se mantienen durante al menos 48 semanas.

Esta revisión evaluó adicionalmente el desenlace de la calidad de vida medido por escala de calidad de vida en epilepsia infantil y el impacto en el sueño. Seis estudios (tres ECA), evaluaron el impacto de los productos a base de cannabis en la calidad de vida de los niños con epilepsia. Los 3 ECA incluyeron niños con Dravet y Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) y evidenciaron que no hay ningún efecto estadísticamente significativo del CBD en la calidad de vida evaluada por escala de calidad de vida en epilepsia infantil. Los estudios no aleatorizados sugirieron una mejoría en la calidad de vida en el tratamiento con cannabis (muy bajo nivel de certeza). 14 estudios (3 ECA) evaluaron el impacto entre el CBD y el placebo en niños con Dravet y SLG en 3 semanas de tratamiento en el sueño. Los 3 ECA no encontraron diferencias estadísticamente significativas (certeza moderada).

Dolor

Dolor en ortopedia

En el área temática de ortopedia se encontró: una revisión de moderada calidad en dolor ortopédico del 2019 (90), una de calidad críticamente baja en dolor lumbar del 2020 (116) y una en dolor postoperatorio (POP) de ortopedia del 2021 de moderada calidad (91).

En su revisión Madden y cols.(90), identificaron 33 estudios ortopédicos, incluidos 21 estudios primarios y 12 revisiones. Solo hubo 6 estudios controlados, incluidos 5 ECA y un estudio de intervención no aleatorizado.

Tres estudios evaluaron nabiximol en pacientes que se sometieron a cirugía o que tenían dolor neuropático crónico. Ninguno de los 3 estudios mostró una mejora significativa en los síntomas del dolor (VAS y NRS) en las comparaciones con placebo, dihidrocodeína y ketoprofeno. En los 2 estudios con comparadores activos, el cannabis se comportó peor que el comparador activo en términos de alivio del dolor. Además, la nabiximol tuvo más efectos secundarios que la dihidrocodeína y un número similar de efectos secundarios en comparación con el ketoprofeno.

Un ECA comparado con placebo evaluó spray oral de nabiximol. Este estudio incluyó a 58 pacientes con artritis reumatoide cuya medicación habitual no controlaba adecuadamente su dolor. El uso de nabiximol mostró una mejoría en el control del dolor en la puntuación de dolor de McGill y el dolor NRS en comparación con el placebo, y hubo menos abandonos del grupo de nabiximol debido a eventos adversos que del grupo de placebo.

Un estudio evaluó Levonantradol intramuscular en pacientes quirúrgicos que fueron asignados al azar para recibir dosis únicas de 1 de 3 concentraciones de Levonantradol intramuscular (0,25 mg, 0,5 mg o 1,0 mg) o placebo. La dosis de 0,25 mg de Levonantradol funcionó de manera similar al placebo, pero las dosis más altas tuvieron efectos analgésicos. Los autores advirtieron que puede haber leves efectos adversos sobre el sistema nervioso central.

El Extracto de cannabis oral fue evaluado en un estudio de escalada de dosis no aleatorizado que evaluó la administración única de 5 mg, 10 mg o 15 mg de extracto de cannabis en cápsula. Este estudio incluyó a 65 pacientes que se habían sometido a cirugía, 23 de los cuales se habían sometido a procedimientos quirúrgicos ortopédicos. Las dosis más altas redujeron el dolor significativamente mejor que las dosis bajas en función de la cantidad de analgesia de rescate necesaria y las puntuaciones en las escalas de dolor.

Quince estudios no fueron controlados. De las 8 series de casos / informes de casos, 7 concluyeron que el consumo de cannabis redujo el dolor de los pacientes desde el inicio. El estudio restante encontró que el consumo de cannabis sublingual no redujo significativamente el dolor de los pacientes desde el inicio. Los resultados de 3 de las 6 encuestas incluidas indicaron que los pacientes estaban satisfechos con el consumo de cannabis como un medio para reducir su dolor. El estudio cualitativo encontró que los pacientes estaban satisfechos con el uso de cannabis para tratar su dolor.

La calidad de los estudios fue en general de baja a moderada. Los estudios que utilizaron dosis más altas tendieron a concluir que el consumo de cannabis era eficaz, pero el potencial de efectos nocivos también puede aumentar con dosis más altas.

En la revisión de dolor posoperatorio (91) se incluyeron 13 estudios, 4 fueron ECA y los otros con diseño cuasi experimental (4 incluidos en la revisión de Madden, 2 ECA). Se utilizó una multiplicidad de intervenciones. Seis estudios tenían grupos de control separados. Sólo dos de los estudios no aleatorios involucraron un grupo de control paralelo. Cinco estudios se realizaron en el ámbito peri operatorio, y los 8 estudios restantes en pacientes con dolor crónico por artritis, dolor lumbar y dolor crónico POP. Ningún estudio tuvo un alto nivel de certeza en la evidencia usando GRADE

Todos los estudios evaluaron el efecto analgésico mediante diferentes medidas, incluyendo las escalas análogas de 0 a 10 puntos, el índice de dolor breve (BPI), el cuestionario de dolor de McGill y las escalas verbales de 0 a 4 puntos. Once estudios incluyendo 7 estudios adicionales a los presentados en la revisión anterior encontraron algún efecto positivo. De estos en el entorno peri operatorio, tres estudios no aleatorios encontraron que los cannabinoides resultaron eficaces. Dos de estos correspondieron a los ECA controlados con placebo que no fueron reportados en la revisión previamente analizada, uno de ellos encontró que el control del dolor proporcionado por 2,5 mg de Levonantradol era significativamente mejor que 3 mg. El otro informó un efecto nulo con dosis aumentadas, 500 mg / día de CBD tópico frente a 250 mg / día en el contexto de la osteoartritis de rodilla.

Siete estudios cuantificaron el efecto de los cannabinoides sobre el uso de opioides, incluidos dos ECA. Cinco notaron una disminución en los opioides administrados, mientras que ambos ECA no informaron cambios. En el entorno peri operatorio, los dos ECA no encontraron cambios en los equivalentes de morfina administrados, un estudio no aleatorio encontró una reducción de los equivalentes de morfina totales administrados durante la estadía hospitalaria.

Todos los estudios intentaron evaluar los EA, uno como resultado primario. Cinco encontraron tasas significativamente mayores de EA en su grupo de cannabinoides, incluyendo sedación, coordinación muscular disminuida transitoriamente, dolor de cabeza, xerostomía, función pulmonar disminuida y molestias de las vías respiratorias superiores. Dos estudios terminaron antes uno debido a un evento vasovagal y otro debido a un empeoramiento paradójico del dolor.

Dolor oncológico

Para manejo de dolor oncológico se encontraron tres revisiones sistemáticas, una del año 2020 de alta calidad (92), una del 2019 de calidad moderada (117), y dos del 2018 de calidad críticamente baja (118,119). Todos los estudios incluidos en la revisión de moderada calidad (117) fueron analizados en la de alta calidad (92).

La revisión de Boland y cols.(92), incluyó seis ECA (n = 1460 Participantes). Todos los estudios tenían un bajo riesgo de sesgo. Los estudios incluidos evaluaron alguno de los siguientes: THC: CBD, extracto de THC, nabiximoles, Sativex®, cannabis medicinal.

Se realizó metaanálisis con 5 ECA (1442 participantes). No hubo diferencia entre cannabinoides y placebo para la diferencia en el cambio del promedio de puntuación de dolor en la escala de calificación numérica. Todos los estudios informaron sobre eventos adversos. Los Cannabinoides tuvieron un mayor riesgo de eventos adversos comparados con el placebo, especialmente somnolencia y mareos. También hubo una mayor probabilidad de náuseas y vómitos en el grupo de cannabinoides, pero estos no fueron estadísticamente significativos. El Metaanálisis sobre abandono por efectos adversos (5 estudios) mostró mayor probabilidad de abandono en el grupo de cannabinoides, pero no estadísticamente significativo.

Adicionalmente se encontró una revisión de manejo del dolor en Parkinson de calidad moderada del año 2018 (93), una de calidad críticamente baja en dolor y depresión concomitante del año 2018 (120), y una de dolor en reumatología de calidad críticamente baja del año 2020 (121). Los resultados de las revisiones con calidad críticamente baja no fueron incluidos en este resumen.

En la revisión de dolor asociado a Parkinson(93), se incluyeron 25 ensayos controlados aleatorios que abarcaron terapias médicas, quirúrgicas y complementarias que cumplieron con los criterios de inclusión y presentaron pruebas de calidad moderada. Esta revisión identificó 1 ECA que evaluó THC máx. 0.25 mg/k/día en 17 pacientes. La gravedad del dolor se informó usando la escala de dolor de McGill. La evaluación de riesgo de sesgos identificó alto riesgo. El efecto reportado del estudio individual estuvo a favor de la intervención con cannabis.

Se encontró una revisión sistemática de alta calidad publicada en el año 2019 para el manejo de dolor neuropático en HIV (94). Esta RS encontró 2 estudios que evaluaron el efecto del Cannabis fumado en los que participaron 89 pacientes, en ambos estudios compararon los cigarrillos de cannabis (3.56-8% de delta-9-THC) vs cigarrillos inactivos (0% de delta-9-THC). Ambos estudios informaron significativamente mayor reducción del dolor con cannabis, en comparación con placebo, así como una mayor proporción de pacientes con más de 30% de reducción del dolor en el brazo de cannabis, en comparación con el brazo de placebo. Ambos estudios presentaron un riesgo de sesgo alto.

Una revisión de alta calidad publicada en el año 2020 (95), abordó la eficacia de los productos tópicos para disminuir el dolor asociado a alteraciones de la articulación temporo-mandibular (ATM) en comparación con el placebo u otras intervenciones. Se incluyeron 9 ECAs con 355 adultos diagnosticados con trastorno de la ATM, uno de ellos en cannabis. La calidad de la evidencia fue de baja calidad se encontró que el ungüento de cannabidiol 2.0 g (20% aceite de CBD) comparado con placebo mejoró la intensidad del dolor en un estudio.

Dolor agudo, crónico y neuropático

Se encontraron varias revisiones sistemáticas, entre ellas dos en cualquier tipo de dolor del año 2020, una de baja calidad (122) y una de alta calidad (123); 5 revisiones sistemáticas en dolor crónico, una de ellas de alta calidad del año 2020 (88), una de moderada calidad del año 2019 (124), una de baja calidad del 2020(125), y dos de calidad críticamente baja de los años 2018 y 2020 (126,127) y una revisión enfocada en seguridad en dolor crónico del 2020 de moderada calidad (128); adicionalmente una revisión en dolor agudo de calidad críticamente baja del año 2020 (129), una en dolor agudo pop de baja calidad del año 2020 (130) y una en dolor neuropático de alta calidad publicada en 2018 (89). Se presentan los resultados de todas las revisiones de alta calidad.

La revisión de Fisher y cols.(87), incluyó 36 estudios (7217 participantes) que administraron cannabinoides (ocho estudios), cannabis (seis estudios) y medicinas basadas en cannabis (22 estudios); todos tenían un riesgo de sesgo alto y/o incierto y la certeza en la evidencia fue baja a muy baja.

Tres RCT sobre el dolor neuropático crónico informaron un efecto beneficioso a corto plazo después de dosis únicas de cannabis inhalado o vaporizado para reducir la intensidad del dolor en al menos un 30%. Tres estudios con Nabilona y THC oral no encontraron efecto en reducción de dolor a corto plazo. Muy baja certeza en la evidencia.

Resultados evaluados a > 7 días:

Un estudio en EM administró tratamiento con cápsulas de cannabis en comparación con de placebo y no encontró diferencias para reducción del 30% en la intensidad del dolor luego de 7 días. Muy baja certeza en la evidencia.

Nabiximoles: Seis ensayos informaron resultados de al menos un 30% de alivio del dolor en comparación con placebo en cualquier condición de dolor. Dos ensayos informaron resultados de reducción de al menos un 50% de alivio del dolor, pero sin diferencias respecto al placebo. Muy baja certeza en la evidencia. Doce estudios (2497 pacientes) informaron el cambio medio del dolor, mostrando un pequeño beneficio. Muy baja certeza en la evidencia.

THC: En 2 ensayos se evaluó reducción de al menos un 30% de alivio del dolor en comparación con placebo en cualquier condición de dolor. No hubo ningún efecto beneficioso. Para cambio medio de dolor se encontraron 4 estudios que no informaron ningún efecto beneficioso del THC en comparación con el control. Muy baja certeza en la evidencia.

Eventos adversos

Cannabis: No se encontraron diferencias para cualquier evento adverso, número de personas con EAG, retiros por todas las causas o retiros debido a EA. Muy baja certeza en la evidencia.

Nabiximoles: Se encontraron más probabilidades de tener un EA en comparación con el control, y EA relacionado con el tratamiento. No se encontraron diferencias para EAG, EAG relacionados con el tratamiento, retiros por todas las causas y retiros por EA o por falta de eficacia. Baja certeza en la evidencia.

THC: Se encontraron más EA en comparación con el control y EA relacionados con el tratamiento. No se encontraron diferencias en EAG o EAG relacionados con el tratamiento, retiros por todas las causas, debidos a EA o falta de eficacia. Baja a muy baja certeza en la evidencia.

Análisis de subgrupos

Estudios de dolor neuropático de menos de 4 semanas de duración del tratamiento.

Un estudio realizó un cruce de tres vías de nabiximoles, THC y placebo, con dolor medido a 2 semanas en 48 pacientes con avulsión del plexo braquial. Hubo una reducción pequeña pero estadísticamente significativa en la puntuación media del dolor en comparación con el placebo, de pacientes que lograron al menos un 30% de reducción de la intensidad del dolor. Un ensayo de 3 semanas de nabiximoles en 70 pacientes con dolor crónico refractario de origen neurológico. No se encontró un efecto analgésico convincente para CBM en el dolor neuropático en estudios de menos de 4 semanas de duración. Muy baja certeza en la evidencia.

Estudios de dolor neuropático; más de 4 semanas de duración del tratamiento con cannabinoides

Cuatro ensayos informaron una reducción del dolor del 30% después del tratamiento. No se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento y de placebo. Baja certeza en la evidencia.

De manera similar, en dos ensayos que informaron una reducción del 50% en la intensidad del dolor, no se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento y control. Muy baja certeza en la evidencia.

Un estudio comparó nabilona con dihidrocodeína en 96 pacientes con dolor neuropático crónico en un estudio cruzado y encontró que la dihidrocodeína era significativamente mejor. Un estudio separado no informó diferencias en la reducción del dolor entre los grupos. Estos estudios fueron incluidos en otras revisiones.

Dolor crónico relacionado con la esclerosis múltiple: estudios de medicamentos a base de cannabis de más de 4 semanas

En tres estudios que usaron nabiximoles y dronabinol proporcionaron cambio medio en las puntuaciones de dolor, y no se encontraron diferencias entre CBM y placebo para el cambio medio de puntuación del dolor. Dos de estos estudios fueron incluidos en la revisión de esclerosis múltiple. La revisión (88), enfocada en dolor crónico no oncológico incluyó 36 ECA (14 de ellos incluidos en otras revisiones) con 4006 pacientes. Todos los estudios compararon varios medicamentos a base de cannabis vs placebo. El medicamento más encontrado (15 ECA) fue el THC a modo de cápsulas sintéticas conocidas como Dronabinol, Nabilona o Namisol. 14 ECA utilizaron spray oral de cannabinoides, 4 ECA evaluaron la flor del cannabis con potencia variable de THC y 4 ECA analizaron un extracto aceitoso de la planta del cannabis. Solo tres ECA fueron calificados como de bajo riesgo de sesgos.

El metanálisis con 29 ECA encontró que el uso de cannabinoides tuvo un efecto significativo en la mejoría del dolor en comparación con el placebo. Cuando se estratificó por período de seguimiento, se encontró que en las primeras 2 semanas, los cannabinoides tuvieron una mayor reducción del dolor en comparación con el placebo. Esta diferencia se mantuvo por 2 meses, sin embargo, disminuyó a los 6 meses, pero siguió siendo significativo. En todos los puntos temporales, las formulaciones orales demostraron un efecto superior a las vías oral e inhalada.

Se encontraron pequeños efectos de los cannabinoides en la reducción del dolor neuropático relacionado con la esclerosis múltiple y aquellos con otras condiciones de dolor neuropático crónico, incluyendo la neuropatía sensorial del VIH, dolor posquirúrgico o postraumático, neuropatía diabética, dolor funcional en el pecho, dolor abdominal relacionado con pancreatitis, esclerosis lateral amiotrófica, fibromialgia, hiperalgesia, alodinia y distonía cervical. En pacientes con Artritis Reumatoide, se encontró una diferencia estadísticamente no significativa, de los cuales sólo había datos disponibles de un ECA. Diferencias leves se encontraron en duraciones más cortas con la combinación de THC y CBD, THC solo y dronabinol.

Los datos sobre EA se informaron en 35 estudios. Comparados con placebo, los cannabinoides se asociaron con un riesgo similar de EA graves.

En la revisión de alta calidad sobre manejo de dolor neuropático de Mucke y cols. (89), todos los ECA incluidos ya habían sido incluidos en las revisiones previas, y las conclusiones son similares planteando que los posibles beneficios de los medicamentos a base de cannabis (cannabis a base de hierbas, THC sintético o derivado de plantas, THC / CBD en aerosol bucal) en el dolor neuropático crónico podrían verse superados por sus posibles daños. No había evidencia de alta calidad. Todos los medicamentos a base de cannabis combinados fueron mejores que el placebo en cuanto a los resultados, alivio del dolor sustancial y moderado y la mejora global. Todos los medicamentos a base de cannabis combinados fueron mejores que el placebo para reducir la intensidad del dolor, los problemas del sueño y la angustia psicológica (evidencia de calidad muy baja a moderada). No hubo

diferencias entre todos los medicamentos a base de cannabis agrupados y el placebo en la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud, la interrupción del fármaco porque no fue eficaz y en la frecuencia de efectos secundarios graves (evidencia de baja calidad). Más personas informaron somnolencia, mareos y problemas mentales (p. Ej., Confusión) con todos los medicamentos a base de cannabis combinados con placebo (evidencia de baja calidad). Hubo evidencia de calidad moderada de que más personas abandonaron debido a efectos secundarios con los medicamentos a base de cannabis que con placebo. El cannabis a base de hierbas no fue diferente del placebo en la reducción del dolor y el número de personas que abandonaron debido a los efectos secundarios (evidencia de muy baja calidad).

Varios temas

Una revisión de moderada calidad publicada en el 2020 abordó múltiples temas (96). Se evaluó el efecto del CBD sobre la ansiedad subjetiva producida al hablar en público en pacientes con trastorno de ansiedad (TA) (un ECA) y sobre sujetos sanos (dos ECAs), el CBD reduce la ansiedad evaluada por la escala visual análoga del estado de ánimo en comparación con placebo. Otros ensayos no observaron efectos sobre los niveles de ansiedad después de la administración aguda de 150, 600 y 900 mg de CBD en los niveles de ansiedad. No se encontró ningún efecto en las medidas fisiológicas como frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica y diastólica. Otro ECA pequeño, de grupos paralelos, informó que la administración aguda de CBD oral (600 mg) tuvo un efecto negativo sobre los niveles de ansiedad medidos con el inventario de ansiedad de Beck, en comparación al placebo. Una sola dosis oral de 400 y 600 mg disminuyó la ansiedad y aumentó la sedación mental (medidos con EVA del estado de ánimo) en dos ECA, uno de ellos con pacientes con TA.

Se incluyeron 4 ECA de grupos paralelos con 196 participantes evaluaron el papel del CBD en el deterioro cognitivo y síntomas psicóticos en pacientes con diagnóstico confirmado de esquizofrenia. Todos los resultados fueron descritos en el apartado de esquizofrenia y trastornos psicóticos.

En cuanto a abuso de sustancias, un ensayo clínico de diseño cruzado aleatorio, Haney et al (2016) probó dosis únicas de CBD puro de 200, 400 y 800 mg en fumadores de cannabis para evaluar el refuerzo subjetivo y psicológico del cannabis fumado, sin encontrar evidencia de que estos esquemas y dosis puedan reducir los efectos reforzantes o positivos de cannabis fumado en fumadores habituales. En otro estudio, se evaluó el CBD puro inhalado (400 µg/dosis) durante 1 semana en pacientes con adicción a la nicotina sanos, dispuestos a dejar el hábito, encontrando efectos positivos, medidos por una reducción en el número de cigarrillos fumados. Sin embargo, el CBD no mostró efecto sobre los síntomas de abstinencia. Luego de la reducción de la abstinencia al cigarrillo, dosis únicas de 800 mg de CBD redujeron las señales prominentes y de agrado al cigarrillo que pueden indicar que el CBD puede tener un efecto potencial sobre los aspectos motivacionales de la adicción.

Otras condiciones: Tres ECA emplearon de 20 a 250 mg/día de CBD entre 8 a 13 semanas en diferentes condiciones médicas. El CBD fue aislado de extractos vegetales ricos en CBD y se administraron en forma de cápsulas orales o aceite. Un estudio fue considerado con riesgo incierto de sesgos y dos de alto riesgo. En el primer ensayo, se administraron 200 mg/día de CBD durante 13 semanas como tratamiento complementario en pacientes con DM tipo 2 sin encontrar efectos significativos en el nivel de HDL comparado con placebo. Los otros dos estudios incluidos fueron revisados en el apartado de EII.

La revisión del año 2019 (97) de moderada calidad incluye 35 estudios (1223 pacientes) que cubren 13 contextos médicos para evaluar la dosis de cannabidiol efectiva. 15 fueron ECAs, 8 ensayos clínicos no aleatorizados y 12 fueron reportes o series de casos. En 23 estudios se informó una

mejoría significativa en los resultados primarios (p. ej., síntomas psicóticos, ansiedad, convulsiones), con dosis que oscilaban entre menos de 1 y 50 mg/kg/d. Se informó que el CBD fue bien tolerado y la epilepsia fue la afección médica estudiada con más frecuencia. 11 estudios demostraron efectos positivos del CBD en la reducción de la frecuencia o gravedad de las convulsiones (promedio de 15 mg/kg/d dentro de los ECA). No hubo señales de actividad positiva del CBD en ECAs pequeños (rango n= 6-62) que evaluaron la diabetes, la enfermedad de Crohn, la hipertensión ocular, la enfermedad del hígado graso o el dolor crónico. Sin embargo, en estos estudios se utilizaron dosis bajas (promedio de 2.4 mg /kg/ d).

En una revisión de alta calidad (98) que considero todos los estudios que examinaban cualquier tipo y formulación de un cannabinoide medicinal en adultos, se incluyeron 83 estudios. La mayoría de los ensayos tenían un riesgo alto o poco claro de sesgo.

El THC-CBD no mejoró significativamente los síntomas de depresión en comparación con los comparadores activos o el placebo en ensayos aleatorizados. El THC-CBD comparado con placebo mejoró los síntomas de ansiedad entre las personas con otras afecciones médicas, sin diferencias observadas en el único estudio pequeño que usó un comparador activo. Dos estudios examinaron el efecto del CBD, ambos en participantes con ansiedad social, y no encontraron una mejora significativa en los síntomas de ansiedad en comparación con el placebo. El único ensayo controlado aleatorizado pequeño identificado para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) comparó el THC-CBD farmacéutico con placebo. No se observó ningún efecto significativo en el resultado primario de los síntomas del TDAH. Los dos pequeños ensayos controlados aleatorios identificados para el síndrome de Tourette compararon THC-CBD farmacéutico con placebo. El efecto combinado no mostró ningún beneficio significativo. Un ensayo controlado aleatorio único, pequeño, encontró un beneficio significativo del THC-CBD farmacéutico en comparación con el placebo para mejorar el funcionamiento global y la frecuencia de las pesadillas, y ningún efecto significativo sobre la calidad del sueño en pacientes con trastorno de estrés postraumático. En psicosis no se encontraron cambios significativos en los síntomas positivos pero un empeoramiento de los síntomas negativos de la psicosis y el funcionamiento cognitivo con THC-CBD en comparación con placebo. El CBD no mejoró significativamente los síntomas totales, los síntomas positivos o los síntomas negativos, en comparación con los comparadores placebo o activos. El CBD condujo a una mejora en el funcionamiento global en comparación con el placebo en un estudio, pero no mejoró significativamente el funcionamiento cognitivo o emocional.

El THC-CBD farmacéutico provocó significativamente más eventos adversos y retiros debido a eventos adversos que el tratamiento con placebo. No se observaron diferencias significativas entre el THC-CBD farmacéutico y los comparadores con respecto a los eventos adversos graves, los eventos adversos relacionados con el tratamiento o los retiros por todas las causas. Pocos ensayos controlados aleatorios examinaron los eventos adversos y los retiros debido al CBD o al cannabis medicinal, y estos estudios no encontraron aumentos significativos en el número de personas que tuvieron eventos adversos o se retiraron en comparación con los comparadores activos y placebo.

Eventos adversos

A parte de los eventos adversos reportados en las revisiones sistemáticas previas, se encontraron dos revisiones sistemáticas del año 2020 específicas en el tema, una de moderada calidad (100), y una de alta calidad (99).

En la revisión de alta calidad los autores evaluaron los efectos adversos del cannabidiol para todas las indicaciones médicas (99), incluyeron 13 ECA doble ciego y 12 ECA (803 participantes), se incluyeron en el metaanálisis. La duración del tratamiento varió de 1 a 14 semanas, y las dosis de

CBD oral de 200 a 3000mg por día (media de la dosis oral usada 1132 mg/día, y mediana 1200 mg por día). Un estudio usó CBD una dosis de 20 mg/día. Se cree que todos los ensayos utilizaron CBD puro de calidad farmacéutica, con un mínimo de otros cannabinoides.

En todas las dosis, hubo más retiros por cualquier motivo en los grupos de CBD en comparación con el placebo. La probabilidad pareció depender de la dosis de CBD. Los retiros debidos a eventos adversos también fueron mayores en los grupos de CBD en comparación con placebo sin correlación significativa con la dosis de CBD. En estudios de pacientes con síndromes epilépticos raros, hubo un aumento de las probabilidades de retiro por cualquier motivo y de retirada debido a eventos adversos. Sin embargo, en los estudios sin epilepsia, el retiro por cualquier motivo o eventos adversos no fue diferente entre los grupos.

Eventos adversos graves: Hubo 61 eventos adversos graves en 415 participantes en los brazos de CBD (14,7%), en comparación con 18 entre 295 participantes en los brazos de placebo (6,1%), la diferencia fue estadísticamente significativa, pero no diferente entre las dosis. Hubo mayores eventos adversos graves en el grupo de CBD en los estudios de epilepsia, pero no en los estudios sin epilepsia. Hubo incremento en neumonía en pacientes tratados con CBD. Sin embargo, la neumonía sólo se informó en estudios de niños con epilepsia. Hubo un aumento en pruebas de función hepática anormales y estas diferencias sólo fueron evidentes en estudios que involucraron epilepsia infantil, y la mayoría de los eventos (19 de 21) ocurrieron cuando se administró CBD en dosis altas (20 mg / kg o más).

Eventos adversos: Hubo incremento del riesgo de evento adverso con CBD en comparación con placebo y fueron diferentes cuando se hizo metaregresión por las dosis. La probabilidad de eventos adversos también difirió según el grupo clínico tratado, siendo significativas las diferencias en niños con epilepsia, pero no en otros grupos. El CBD también se asoció con una mayor disminución del apetito, diarrea, sedación y somnolencia. En los estudios de epilepsia, el CBD se asoció con mayor riesgo de disminución del apetito, diarrea y somnolencia. La sedación no fue estadísticamente diferente del placebo. En los estudios sin epilepsia, el único evento que fue más frecuente con el CBD fue la diarrea. Los autores concluyen que esto es debido a que en epilepsia CBD interactúa con otros medicamentos como clobazam y/o ácido valproico.

La revisión sistemática de moderada calidad del año 2020, (100) para evaluar síntomas psiquiátricos luego de la administración intravenosa, oral, o nasal de THC, o CBD, identifico 15 estudios que incluían la administración aguda de THC y cuatro estudios sobre la administración de CBD más THC.

THC: 13 de 15 estudios tuvieron bajo riesgo de sesgo. Los síntomas totales se evaluaron en nueve estudios con diez muestras, con 196 participantes. El THC aumentó significativamente la gravedad total de los síntomas en comparación con el placebo. Además, la inducción de síntomas totales no fue modificada por el uso de THC intravenoso o inhalado, consumo frecuente de cannabis, consumo actual de cannabis o autor del estudio.

Los síntomas positivos se evaluaron en 14 estudios (15 muestras independientes) con 324 participantes. El THC aumentó la gravedad de los síntomas positivos en comparación con el placebo. El THC intravenoso indujo síntomas positivos más graves que el THC inhalado. No hubo un número suficiente de estudios para evaluar el efecto del THC oral. Los estudios de mayor calidad se asociaron con un mayor efecto sobre los síntomas positivos. Del mismo modo, el consumo frecuente de cannabis, el consumo actual de cannabis y el tipo de THC no moderaron significativamente la inducción de síntomas positivos.

Los síntomas negativos se evaluaron en 12 estudios (13 muestras independientes) con 267 participantes. El THC aumentó la gravedad de los síntomas negativos en comparación con el

placebo. Al igual que con los síntomas positivos, el THC intravenoso indujo mayores síntomas negativos que el THC inhalado. Un número insuficiente de estudios utilizó THC oral para evaluar sus efectos modificadores. Una edad media más alta de la muestra predijo mayores síntomas negativos inducidos por el THC. Del mismo modo, consumo frecuente de cannabis, consumo actual de cannabis, tipo de THC, y el autor del estudio no moderaron significativamente la inducción de síntomas negativos. Los síntomas generales se evaluaron en ocho estudios (nueve muestras independientes) con 162 participantes. El THC aumentó significativamente los síntomas generales en comparación con el placebo.

CBD: El efecto del CBD sobre la psicopatología en comparación con el placebo se evaluó en tres estudios. En la revisión sistemática, no hubo diferencias significativas entre el CBD y el placebo en ninguna de las subescalas informadas. De manera similar, cuatro estudios evaluaron los efectos del CBD sobre la inducción de síntomas por el THC. El primer estudio demostró una reducción significativa de los síntomas positivos. Un estudio adicional no encontró un efecto significativo del CBD en el análisis principal, pero un análisis exploratorio demostró una reducción significativa de los síntomas cuando se restringió a los participantes que tenían un aumento de 3 o más puntos en la escala psicótica con THC solo. Por el contrario, dos estudios no mostraron un efecto significativo del CBD sobre los síntomas positivos, negativos o totales inducidos por THC.

En algunas condiciones la calidad de toda la evidencia encontrada fue clasificada con críticamente baja, por esta razón cualquier conclusión que provenga de sus resultados no se considera adecuada para ser presentada. Estas incluyen: una revisión sobre autismo publicada en el año 2020 (131), una en infecciones virales publicada en el año 2020 (132), una en tumores de sistema nervioso central, publicada en el año 2020 (133), dos en trastornos de ansiedad del año 2020 (134,135); y una en abuso de alcohol del año 2019 (136). Adicionalmente se encontró una revisión de baja calidad del año 2019 en trastornos del estado de ánimo (137). Varias revisiones sistemáticas presentaban alcances muy amplios, algunas de ellas con calidad críticamente baja tampoco fueron consideradas en este resumen e incluyen año 2019 (138–141), y año 2020 (142,143).

ELEMENTO 3. FORTALECIMIENTO DE PROCESOS DE CAPACITACIÓN Y DE COMUNICACIÓN DE PROFESIONALES DE SALUD, PACIENTES Y COMUNIDAD

El objetivo de este elemento es establecer apoyos para los profesionales y para los pacientes, en educación, monitorización, participación y comunicación. Esta opción incluye la revisión de la literatura sobre como entrenar e informar a estos actores con la mejor evidencia disponible, como monitorizar los efectos adversos y como crear mecanismos de participación.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Luego de eliminar duplicados, la búsqueda de la literatura identificó 604 artículos, durante la evaluación de título y abstract se excluyeron 574 artículos (409 por intervención, 74 por desenlace, 57 por diseño del estudio, 28 por población, 6 artículos que no pudieron ser recuperados en internet), y se seleccionaron 30 artículos. Durante la lectura de texto completo se excluyeron 10 artículos (1 por no evaluar las intervenciones de interés, 3 por no evaluar los desenlaces de interés, 4 por ser revisiones narrativas, 1 por ser comentario y 1 que no se pudo recuperar en internet). La evidencia presentada proviene de dos revisiones sistemáticas (144,145), una revisión semiestructurada (146), dos revisiones de alcance (147,148) y 15 estudios primarios (149–163).

En la **Tabla 8** se proporciona un resumen de los hallazgos clave de la síntesis de la evidencia del elemento 3. La información de calidad puede ser consultada en el **Anexo 2** y la información completa extraída de los artículos en el **Anexo 3**.

Tabla 8. Resumen de los hallazgos clave para considerar en el Fortalecimiento de procesos de capacitación y de comunicación de profesionales de salud, pacientes y comunidad.

Categoría de los hallazgos	Resumen de los hallazgos clave
Generalidades	<p>Educación en cannabis medicinal para estudiantes y profesionales de la salud</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dos revisiones sistemáticas encontraron que en general los estudiantes en formación y profesionales de medicina, enfermería y farmacia apoya el uso de cannabinoides y su incorporación en la práctica clínica (144,145). • En una revisión de alcance (147) y dos revisiones sistemáticas (144,145), se encontró que el personal en formación de áreas de la salud considera que la educación que reciben es insuficiente o carecen de educación. • El conocimiento percibido por los estudiantes de la salud es generalmente pesimista, siendo evaluado como bajo a muy bajo en temas fundamentales para la práctica clínica (144). <p>Fuentes de información a la que recurren los pacientes para informarse acerca del cannabis para uso medicinal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una revisión de alcance del año 2020 (148) identificó que el tema más recurrente en 68 artículos disponible en los motores de búsqueda de internet, sobre el cannabis medicinal para tratar el cáncer en pediatría, fue la opinión de los profesionales sanitarios respecto al uso del cannabis medicinal para el tratamiento de cáncer en pediatría.

Categoría de los hallazgos	Resumen de los hallazgos clave
	<ul style="list-style-type: none"> • En lo que respecta a la calidad de la información expuesta en los artículos encontrados en línea, en una revisión de alcance (148) los autores encontraron que más de la mitad de artículos revisados son de calidad satisfactoria, buena o excelente. • Un estudio de corte transversal (160) encontró que el conocimiento de la mayoría de los participantes adultos sobre el cannabis proviene de sus propias experiencias (78%), seguido del internet (39%). • Cerca del 18% de los encuestados expuso haber recibido información de proveedores de atención primaria (estas personas tenían un mejor conocimiento de la eficacia médica) (160). <p>Opinión de los pacientes respecto al tratamiento con cannabis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • El resultado de un análisis temático (153), que hizo seguimiento a las publicaciones de pacientes en grupos de Facebook, arrojó que existe una percepción positiva del uso de cannabinoides (aceite de cannabidiol [CBD] y / o cannabis) como una alternativa preferida para el manejo del dolor. • La encuesta de un estudio de corte transversal (160) los participantes consideraron que el cannabis era eficaz en el tratamiento del cáncer (76%), los síntomas depresivos (72%) y la epilepsia (68%). • Los participantes de dos estudios de corte transversal (156,160) consideran más seguro usar cannabis para el tratamiento del dolor que los opioides. • Luego de presenciar una sesión educativa sobre el uso de cannabis para fines medicinales, los participantes de un estudio transversal (156) expusieron que utilizarían el cannabis con bajas o moderadas concentraciones de THC y altas concentraciones de CBD. • En el mismo estudio (156) la mayoría de participantes, que usan el cannabis con fines medicinales regularmente, indicó que no cambiarían la forma de dosificación. No obstante, expusieron que dejarían de inhalar cannabis para comenzar a usar formas de dosificación oral o tópica. <p>Comunicación a población por parte de entidades gubernamentales.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En un análisis temático cualitativo (149) se encontró que el 60% de los departamentos de salud pública en EE.UU utilizaban al menos una red social, siendo twitter la más usada (86.7%), para informar sobre el cannabis medicinal a sus seguidores.
Recomendaciones	<p>Necesidades en educación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Varios estudios han abordado las necesidades temáticas para la formulación de un plan educativo en cannabis medicinal, incluyendo un estudio de prevalencia (152) en médicos canadienses y un cuasiexperimento para un programa de psiquiatría general en Colorado. (159) Entre las necesidades educativas se encontraron: <ul style="list-style-type: none"> • Cepas y formulaciones (152,159), Farmacocinética (159), Neurobiología básica del cannabis y el sistema endocannabinoide (159), Riesgos potenciales de usar cannabis terapéutico y seguridad (152), Monitoreo de eventos adversos y de las interacciones fármaco-fármaco de las formulaciones farmacéuticas y de dispensario del cannabis medicinal (159), Señales de advertencia y precauciones para los pacientes que usan cannabis terapéutico (152), Evidencia sobre el uso en condiciones especiales incluyendo trastornos psiquiátricos y embarazo (159), Dosificación (152), Desarrollo de planes de tratamiento (152), Conocimiento del marco regulatorio (152,159), Argumentos éticos que apoyan la medicalización del cannabis (159). • Algunas de las sugerencias planteadas en la evidencia para garantizar programas educativos óptimos en cannabis medicinal incluyen: <ul style="list-style-type: none"> • Establecer un conjunto formal de competencias relacionadas con el cannabis medicinal para orientar la formación de la inclusión curricular (147). • Apoyo de agencias gubernamentales (147).

Categoría de los hallazgos	Resumen de los hallazgos clave
	<ul style="list-style-type: none"> • Los organismos reguladores deben ser proactivos en el desarrollo de políticas y recursos educativos que ayuden a los profesionales a brindar atención segura e informada relacionada con el cannabis (161). • Una revisión de alcance (148) y dos estudios de corte transversal (154,160), coinciden en concluir que es necesario realizar más investigación y educación (por parte de médicos, cuidadores y dispensarios) sobre la efectividad, los riesgos y el uso del cannabis con fines medicinales, para que las personas interesadas en conocer al respecto tengan más y mejor información. • Un estudio de corte transversal (160) se llama la atención sobre la importancia de que esta nueva investigación y educación toque temas de salud específicos, como mujeres embarazadas y personas con depresión. <p>Comunicación a población por parte de entidades gubernamentales.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un análisis temático cualitativo (149) recomienda que las organizaciones gubernamentales y de salud pública proporcionen orientación al público sobre los problemas de salud, riesgos y beneficios del uso del cannabis, incluso en ausencia de información perfecta.
<p>Barreras</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se describen algunas barreras para la prescripción de cannabis medicinal como sus posibles efectos secundarios (144,145), el uso en pacientes con comorbilidades psiquiátricas (145), el potencial de abuso de CM (144,145), la posibilidad de desvío hacia canales ilícitos (145), el desconocimiento de los requisitos legales para la prescripción de cannabis medicinal (144) y la ausencia de pautas clínicas sólidas y políticas de uso (145,161). • En un análisis cualitativo (154) se llegó a la conclusión de que la información relacionada con el cannabis medicinal en Internet es abundante, generalmente positiva, pero carente de profundidad y detalle que idealmente debería informar sobre este tratamiento médico. • Un análisis temático cualitativo (149) concluyó que existe una percepción de falta de credibilidad y dificultad de la audiencia a la hora de distinguir una opinión de la evidencia.
<p>Beneficios / Oportunidades</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Un estudio de corte transversal del año 2019 en neurólogos sugiere que proporcionar información sobre el cannabis es útil para promover la aceptación (162). • Un estudio de prevalencia en médicos canadienses (152) encontró que los formatos preferidos para recibir información educativa fueron revisiones de literatura revisada por pares sobre temas específicos, programas de aprendizaje en línea como parte de la educación médica continua, recursos en línea, talleres / sesiones de aprendizaje en grupos pequeños y simposios / conferencias. • Una encuesta de prevalencia (151) determinó que la mayoría del personal del dispensario prefiere la “capacitación en el trabajo” para la educación en la práctica profesional. • En un estudio de diseño cuasiexperimental (158) realizado en estudiantes de farmacia se identificó que implementar una conferencia sobre el aceite de cannabidiol (CBD), de dos horas fue efectiva para incrementar la confianza de los participantes en brindar asesoramiento sobre prescripciones y encontrar fuentes confiables sobre el aceite de CBD. • En otro estudio de diseño cuasiexperimental (163) en proveedores de cuidados paliativos médicos, enfermeros y farmacéuticos, se evaluó una intervención educativa en línea mejoró el conocimiento general al igual que las habilidades autopercibidas. • Otro estudio cuasiexperimental (159) evaluó el impacto de un plan de estudios estructurado para un programa de residencia en psiquiatría general y encontró un aumento en la confianza en el conocimiento de la farmacología del cannabis, los efectos adversos y el monitoreo.

Categoría de los hallazgos	Resumen de los hallazgos clave
	<p>Fuentes de información a la que recurren los pacientes para informarse acerca del cannabis para uso medicinal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los resultados de un estudio transversal (155) sugieren que las fuentes de comunicación en línea juegan un papel más importante en la formación de actitudes hacia el cannabis que los medios de comunicación tradicionales. • Las características principales de los medios de comunicación digitales incluyen la interconexión, accesibilidad a usuarios individuales como remitentes y/o receptores, interactividad y multiplicidad de uso, y su ubicuidad y deslocalización (155). <p>Comunicación a población por parte de entidades gubernamentales.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un análisis temático cualitativo (149) concluyó que la información de salud pública en Twitter tiene ventajas como los bajos costos, las audiencias amplias y el intercambio de información de manera oportuna.
<p>Incertidumbre con respecto a los beneficios y efectos negativos potenciales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En los recursos revisados, no se encontraron estudios que evaluaran estrategias de comunicación entre profesionales y pacientes. • Los autores de una revisión de alcance (148) declararon que hubo varias limitaciones para el estudio que desarrollaron, porque la recopilación de datos con motores de búsqueda en línea se complicó por el seguimiento de búsquedas anteriores, lo que afectó la producción y la reproducibilidad. Dentro de la revisión, esto se eludió utilizando modos de navegación privados, lo que evitó el seguimiento de búsqueda. Debido a esto, ninguna de las búsquedas reflejará los resultados personalizados de usuarios de diferentes orígenes. • El porcentaje de respuesta de la encuesta realizada en el marco de un estudio transversal (155) fue del 28%, un número que los autores determinaron como “muy bajo”.

Para ampliar la información contenida en esta tabla revisar la sección titulada Límite de fiscalización y el Anexo 3. Extracción.

Hallazgos de las revisiones sistemáticas y estudios primarios

Educación en cannabis medicinal para estudiantes y profesionales de la salud **Actitud frente al cannabis medicinal**

La actitud de los profesionales de la salud frente a el cannabis medicinal fue evaluada en dos revisiones sistemáticas (144,145) y en un estudio de corte transversal (162) entre los principales hallazgos resaltan:

- En general los estudiantes en formación y profesionales de medicina, enfermería y farmacia apoyan el uso de cannabinoides y su incorporación en la práctica clínica como una opción terapéutica viable u opta por la legalización de CBM en países donde el cannabis medicinal es ilegal (144,145).
- El apoyo al uso no médico del cannabis o con fines recreativos fue menor que el recibido para el uso médico de cannabis medicinal (144).
- Respecto a la educación varios estudios en farmacéuticos, enfermería, personal médico y estudiantes en formación informaron un deseo de una educación más formal en los planes de estudio de pregrado, posgrado y desarrollo profesional (144,145).

El papel de la educación en la aceptación del cannabis medicinal y con fines de investigación, fue evaluado en un estudio de corte transversal del año 2019 (162) en neurólogos, los autores compararon encuestados que previamente habían estado expuestos a información sobre el cannabis medicinal y en investigación, con participantes que no habían estado expuestos. Se encontró que más de la mitad de los encuestados en ambos grupos mostraron cierta aceptación hacia el uso de cannabis con fines de investigación, pero hubo una tendencia más fuerte a aceptar el uso de cannabis con fines médicos en el grupo informado. Dado que esta aceptación fue mostrada con mayor frecuencia por los encuestados que tenían un conocimiento adecuado del uso médico del cannabis, esto sugiere que proporcionar información sobre el cannabis es útil para promover la aceptación.

Percepción de la situación actual de la educación en cannabis medicinal

La percepción de estudiantes y profesionales de la salud respecto a la educación en cannabis medicinal ha sido abordada en múltiples artículos, incluyendo una revisión de alcance (147), dos revisiones sistemáticas (144,145) y un estudio de prevalencia (157).

Entre los principales resultados reportados se ha encontrado que:

- En general entre los alumnos en medicina, farmacia, psicología y enfermería se ha encontrado que no había un plan de estudios estructurado o competencias sobre cannabis medicinal en la mayoría de las escuelas (147).
- Los profesores reportan que en el plan de estudios de farmacia, el cannabis medicinal estaba incluido en su plan de estudios ya sea como un curso electivo u obligatorio, pero el tiempo de enseñanza es limitado (147).
- El Consejo de Acreditación para la Educación Médica de Graduados (ACGME) o los organismos equivalentes reguladores de todo el mundo no ofrecen orientación sobre cómo abordar la brecha educativa actual. Como resultado, solo se están realizando esfuerzos esporádicos a nivel institucional para incorporar el cannabis medicinal en el plan de estudios (147).
- Actualmente no existe un recurso estandarizado ('libro de texto') para facilitar una educación adecuada basada en la evidencia sobre el cannabis medicinal (147).
- En una encuesta realizada a directores de programa en medicina familiar, el 83,6% declararon que tenían algún plan de estudios didáctico formal sobre el cannabis. Siendo mayor en el

contexto del uso indebido de sustancias, el manejo del dolor y el manejo de otras condiciones médicas. Las horas para cada tema, cuando están presentes, son limitadas a máximo 4 horas y solo el 15,2% de los programas tuvieron una experiencia clínica para que los residentes aprendieran a recomendar o prescribir cannabis medicinal, y la mayoría fueron experiencias electivas (157).

- Varios estudios revelaron que los estudiantes reciben la mayor parte de su educación sobre cannabis medicinal de programas extracurriculares y fuentes fuera de la escuela (147).
- Los estudiantes de medicina y de farmacia comúnmente expresan que la educación es insuficiente o carecen de educación, tutoría y orientación adecuadas sobre cannabinoides en la universidad y al ejercer su profesión (144,145,147).
- Los profesores en los campos de las enfermeras practicantes y la medicina, consideran que los aprendices requieren más educación sobre el cannabis medicinal y no están preparados para asesorar a los pacientes sobre este tema con la educación actual que están recibiendo (147).
- El conocimiento percibido por los estudiantes de la salud es generalmente pesimista, siendo evaluado como bajo a muy bajo en temas fundamentales como la farmacología de los fitocannabinoides y sintetocannabinoides, el conocimiento legislativo sobre el acceso, la distribución y el suministro y de procedimiento, incluidos los aspectos específicos en torno a la prescripción, como la dosificación, las diferencias de formulación, el cultivo y la distribución (144).

Fuentes de información:

En un estudio de prevalencia en médicos canadienses (152), los formatos preferidos para recibir información educativa fueron revisiones de literatura revisada por pares sobre temas específicos (55%), programas de aprendizaje en línea como parte de la educación médica continua (54%), recursos en línea (46%), talleres / sesiones de aprendizaje en grupos pequeños (45%) y simposios / conferencias (44%). Sin embargo, una de las barreras más frecuentemente reportadas corresponde a la falta o dificultad en el acceso a información confiable para guiar la práctica clínica (145), y entre las fuentes utilizadas para para informar la toma de decisiones clínicas en revisiones sistemáticas y de alcance se señalaron también las noticias /los medios de comunicación y el aprendizaje en línea autodirigido/ Internet (144,145) entre médicos, enfermeros y farmacéuticos.

Una encuesta de prevalencia (151) determinó el conocimiento y la capacitación del personal del dispensario de marihuana medicinal de Oregón (OMMD) y describió la información y el tipo de asesoramiento brindado a los pacientes que usan los dispensarios. Los autores encontraron que:

- El 98% de los encuestados eligió “capacitación en el trabajo” para el tipo de capacitación en cannabis medicinal. Otros tipos de capacitación incluyeron experiencia personal con el uso y cultivo de cannabis, estudios de pregrado en sociología de la cultura del cannabis y lectura y observación de materiales sobre cannabis.
- Más del 90% de los encuestados seleccionaron Internet como fuente de información sobre la cannabis medicinal. Otras fuentes incluyeron literatura médica (81%) y pacientes (79%).
- Aunque no se indicó capacitación médica o de salud formal, el personal asesora sobre los efectos, el uso y la selección de productos de cannabis.

Barreras para la prescripción y uso de cannabis medicinal:

Los médicos, estudiantes de medicina, estudiantes de enfermería, y estudiantes de farmacia, han reportado algunas barreras para la prescripción de cannabis medicinal:

- Posibles efectos secundarios (tanto físicos como mentales) (144,145).
- La presencia de comorbilidades psiquiátricas (145).

- El potencial de abuso de Cannabis Medicinal y / o aumento en el consumo recreativo (144,145).
- la posibilidad de desvío hacia canales ilícitos (145).
- El riesgo de interacciones entre fármacos (145).
- El control de la calidad de los productos, el autocultivo, la reproducibilidad y la contaminación (145).
- El riesgo que representa la conducción bajo los efectos del cannabis (145).
- Cuestiones legales para el proveedor de atención médica, incluyendo desconocimiento de los requisitos legales para la prescripción de cannabis medicinal (144).
- la ausencia de pautas clínicas sólidas y políticas de uso (145,161).

En un estudio cualitativo (150), se buscó comprender mejor las actitudes, creencias, conocimientos y comunicación de los médicos de la Administración de salud para veteranos (VHA) con los pacientes con respecto al cannabis. Se identificaron algunas barreras:

- Los médicos a menudo consideraban que el cannabis carecía de propiedades estándar, consistencia y supervisión regulatoria.
- Los médicos describieron ambivalencia sobre el papel medicinal del cannabis, pero plantean preocupaciones sobre sus posibles daños. Además, existe la preocupación de que los pacientes puedan renunciar a tratamientos efectivos conocidos.
- Las preocupaciones de los informantes sobre el cannabis a menudo se basaban en la falta de evidencia disponible revisada por pares.

Necesidades educativas

En un estudio de corte transversal del año 2019 (161) en el cual los autores resumieron las políticas de enfermería en Canadá relacionadas con el cannabis medicinal. En él, exploraron la perspectiva de los organismos reguladores de enfermería con respecto a la práctica y examinaron la inclusión del contenido asociado al cannabis medicinal en los planes de estudio de enfermeros profesionales canadienses. Los autores encontraron que de los 12 organismos reguladores de enfermería en Canadá: sólo 7 tenían políticas o declaraciones relacionadas con el cannabis y solo en Ontario es permitido que los enfermeros profesionales autoricen el cannabis medicinal. Hubo confusión entre los consultores de las prácticas con respecto al papel de las enfermeras en la administración de cannabis medicinal.

A pesar de que el 60% de los programas incluyeron cannabis en sus planes de estudio, menos de la mitad abordó los riesgos y beneficios del cannabis medicinal y los protocolos de dosificación y administración. La experiencia limitada del profesorado fue una barrera para incluir contenido de cannabis en los planes de estudio de EP, también en relación con la falta de guías de práctica clínica y las dosis a utilizar (161).

Varios estudios han abordado las necesidades temáticas para la formulación de un plan educativo en cannabis medicinal, incluyendo un estudio de prevalencia (152) en médicos canadienses y un cuasiexperimento para un programa de psiquiatría general en Colorado. (159) Entre las necesidades educativas se encontraron:

- Cepas y formulaciones (152,159).
- Farmacocinética (159).
- Neurobiología básica del cannabis y el sistema endocannabinoide (159).
- Riesgos potenciales de usar cannabis terapéutico y seguridad (152).
- Monitoreo de eventos adversos y de las interacciones fármaco-fármaco de las formulaciones farmacéuticas y de dispensario del cannabis medicinal (159).
- Señales de advertencia y precauciones para los pacientes que usan cannabis terapéutico (152).

- Evidencia sobre el uso en condiciones especiales incluyendo trastornos psiquiátricos y embarazo (159).
- Dosificación (152).
- Desarrollo de planes de tratamiento (152).
- Conocimiento del marco regulatorio (152,159).
- Argumentos éticos que apoyan la medicalización del cannabis (159).

Adicionalmente una revisión semi estructurada (146), para actualizar la realizada por Health Canada en 2013, brinda una herramienta educativa para apoyar la toma de decisiones de los médicos generales sobre el uso de cannabis medicinal. En ella, los autores presentan recomendaciones sobre los parámetros que deben considerarse por el personal de salud antes de autorizar el uso de cannabis medicinal, entre ellas se encuentran:

- La necesidad de que los médicos firmen un documento para autorizar el acceso a los pacientes a una cantidad específica de cannabis similar a una prescripción médica
- Recomiendan obtener el consentimiento informado de los pacientes antes de autorizar el uso de cannabis medicinal, y discutir los riesgos y beneficios del uso de los medicamentos y las precauciones que se deben tener para realizar actividades que requieren estar alerta, como utilizar maquinaria pesada.
- Se presenta un consenso de las universidades sobre las situaciones en las que la MM no es apropiado:
 - Edad menor de 25 años
 - Tener un historia actual o pasada de trastorno de abuso de sustancias
 - Tener una historia personal o familiar de enfermedad mental (psicosis)
 - Tener una historia de enfermedades crónicas pulmonares, cardiovasculares o renales
 - Embarazo y lactancia
- Para minimizar los riesgos, algunas autoridades reguladoras médicas, como los Colegios de Médicos y Cirujanos de Ontario, Saskatchewan y Quebec exigen que los médicos obtengan un acuerdo de tratamiento por escrito firmado por sus pacientes antes de la autorización de cannabis medicinal, que contiene una declaración de los pacientes en donde se comprometen a no buscar cannabis de otro médico o de ninguna otra fuente , solo usar cannabis según lo prescrito, almacenar su cannabis de manera segura y no vender ni regalar el cannabis medicinal prescrito.

Algunas de las sugerencias planteadas en la evidencia para garantizar programas educativos óptimos en cannabis medicinal incluyen:

- Establecer un conjunto formal de competencias relacionadas con el cannabis medicinal para orientar la formación de la inclusión curricular (147).
- Apoyo de agencias gubernamentales que otorgan subvenciones, como los Institutos Nacionales de Salud (NIH por sus siglas en inglés), para evitar posibles sesgos y conflictos de intereses si dichos programas fueran patrocinados por la industria (147).
- Los organismos reguladores deben ser proactivos en el desarrollo de políticas y recursos educativos que ayuden a los profesionales a brindar atención segura e informada relacionada con el cannabis. Para garantizar que los pacientes que consumen cannabis medicinal reciban una atención constante y segura de las (os) enfermeras (os), se necesitan normativas y políticas armonizadas en todas las jurisdicciones. Los programas de educación también deben proporcionar conocimientos y capacitación actualizados, tanto para las (os) enfermeras (os)

registradas como para EP, que los ayuden a brindar atención sin prejuicios y basada en la evidencia, al creciente número de personas que consumen cannabis (161).

Evidencia sobre estrategias de educación para profesionales en salud:

Un estudio de diseño cuasiexperimental (158) realizado en estudiantes de farmacia identificó que implementar una conferencia sobre el aceite de cannabidiol (CBD), de dos horas que contenía las propiedades farmacológicas, los usos terapéuticos y las consideraciones legales de los productos de CBD fue efectiva para incrementar la confianza de los participantes en brindar asesoramiento sobre prescripciones y encontrar fuentes confiables sobre el aceite de CBD. Aunque el aumento en el conocimiento fue estadísticamente significativo, fue un aumento leve de solo el 10%.

En otro estudio de diseño cuasiexperimental (163) en proveedores de cuidados paliativos médicos, enfermeros y farmacéuticos, se evaluó una intervención educativa en línea que contenía cuestionarios con retroalimentación, presentaciones de PowerPoint narradas (15 min), folletos en PDF de las presentaciones en PowerPoint y las infografías que resumían la información proporcionada en los módulos de farmacología, evidencia / indicaciones de uso, formulaciones y posología, efectos adversos / seguridad, interacciones farmacológicas y asesoramiento al paciente.

El conocimiento general mejoró significativamente con la intervención educativa. Al igual que las habilidades autopercibidas, excepto en 2 dominios específicos, efectos secundarios e interacciones farmacológicas, pero los participantes tenían al inicio conocimientos más altos en estos dos dominios.

Otro estudio cuasiexperimental (159) evaluó el impacto de un plan de estudios estructurado para un programa de residencia en psiquiatría general en la Universidad de Colorado, los temas incluyeron cepas y formulaciones, farmacocinética, el sistema endocannabinoide, leyes locales de Colorado, monitoreo, evidencia sobre el uso en trastornos psiquiátricos, uso durante el embarazo y cuestiones éticas. Estos temas se cubrieron a través de discusiones basadas en casos, cuestionarios interactivos, instrucción directa y discusión facilitada.

Los autores hallaron que a través de este proyecto se descubrieron niveles más bajos de confianza en los aprendices junior antes del curso, seguido de un aumento en la confianza en el conocimiento de la farmacología del cannabis, los efectos adversos y el monitoreo. El aumento en la puntuación de confianza media fue mayor para los ítems que discutían las diferencias entre varias cepas y formulaciones de cannabis y discutían las interacciones del cannabis y los medicamentos con los pacientes. Los dos ítems con el porcentaje más bajo de participantes (38%) que informaron sentirse seguros en la postprueba fueron discutir el sistema endocannabinoide con los pacientes y discutir la farmacocinética del cannabis.

Estrategias de comunicación con los pacientes

En los recursos revisados, no se encontró evaluación de estrategias de comunicación entre profesionales y pacientes, sin embargo, esta es una necesidad urgente para los profesionales. Por ejemplo, en un estudio de prevalencia (152) de los médicos canadienses, la mayoría de los encuestados (79%) informaron haber sido contactados por un paciente y / o su familia para discutir el uso de cannabis terapéutico, mientras que el 39% informó haber iniciado una conversación con un paciente y / o su familia sobre el uso de cannabis terapéutico. Dos tercios de los encuestados (66%) informaron tener pacientes que utilizan cannabis terapéutico, mientras que el 36% informó haber firmado alguna vez una declaración médica para el Reglamento de acceso a la marihuana medicinal (MMAR por sus siglas en inglés).

En este estudio el 71% de los encuestados informó que se sentirían más cómodos hablando de cannabis terapéutico con los pacientes / familiares del paciente si tuvieran más educación al respecto, y el 70% consideró que con más educación estarían en mejores condiciones de tratar a los pacientes que consumen cannabis.

En un estudio cualitativo (150) realizado en médicos de la Administración de salud para veteranos (VHA) los participantes reportaron que no se sienten preparados cuando discuten los aspectos específicos del cannabis con los pacientes debido, en parte, a la falta de investigación disponible sobre el cannabis y una falta general de conocimiento entre los médicos con respecto a la farmacología, las formulaciones y la dosificación del cannabis. Además, la mayoría de los médicos están acostumbrados a interponer su experiencia clínica cuando se enfrentan a lagunas en la investigación, pero esta experiencia falta con respecto al cannabis.

Adicionalmente surgió como tema que la política federal complica la participación de los médicos de VHA en conversaciones sobre el cannabis. Algunos médicos de VHA sugirieron que en el estado de VHA como una institución federal, donde el cannabis se clasifica como una sustancia controlada de Lista I, los proveedores tienen prohibido respaldar o certificar el uso de cannabis medicinal, y esto les da una "salida" de tener que discutir el tema con los pacientes.

Apoyo para pacientes

Fuentes de información a la que recurren los pacientes para informarse acerca del cannabis para uso medicinal.

Una revisión de alcance del año 2020 (148) identificó los temas comunes de 68 artículos disponible en los motores de búsqueda de internet, sobre el cannabis medicinal para tratar el cáncer en pediatría, y evaluó la calidad de esta información. Dicha búsqueda evidenció que los artículos revisados tratan 4 temas centrales: (1) razones para consumir o no cannabis en pacientes pediátricos con cáncer, (2) la opinión de los profesionales sanitarios, (3) las restricciones impuestas por los órganos rectores y (4) Se necesita investigación, educación y estandarización adicionales. El tema más recurrente, con un 63% de artículos, fue la opinión de los profesionales sanitarios respecto al uso del cannabis medicinal para el tratamiento de cáncer en pediatría (la calidad media de la información contenido en estos artículos fue "buena"). En lo que respecta a la calidad de la información expuesta en los artículos, los autores encontraron que en 3 de ellos fue muy mala, en 14 fue mala, en 24 artículos fue satisfactoria, en 17 se presenta una buena información y en 13 la calidad fue excelente.

En un estudio de corte transversal del año 2020 (160), se realizó una breve encuesta que evaluó el consumo de cannabis, las fuentes de información y el conocimiento sobre los riesgos y la eficacia, durante un evento de defensa del cannabis en abril de 2019 en un estado con legalización del cannabis medicinal y recreativo. En ella, participaron 472 adultos que consumían cannabis con frecuencia, de los cuales el 85% consumía cannabis con fines médicos o de salud. El estudio demostró que el conocimiento de la mayoría de los participantes sobre el cannabis fue de sus propias experiencias (78%), seguido del internet (39%), consejo de familiares o amigos (34%), dispensario de cannabis medicinal (23%), libro y revistas (1 a 4%). Además, cerca del 18% de los encuestados expuso haber recibido información de proveedores de atención primaria (estas personas tenían un mejor conocimiento de la eficacia médica).

En un análisis cualitativo (154) se describió la información encontrada en búsquedas de internet sobre el cannabis medicinal (solo en sitios web en inglés) en EEUU. Los autores llegaron a la conclusión de que la información relacionada con el cannabis medicinal en Internet es abundante,

generalmente positiva, pero carente de profundidad y detalle que idealmente debería informar sobre este tratamiento médico. Además, exponen su preocupación por el aumento del consumo de cannabis medicinal basado en información no empírica que pueda promover su uso inadecuado para tratar condiciones médicas y retrasar el uso de medicamentos que son más efectivos.

La revisión de alcance (148) y los dos estudios de corte transversal (154,160) coinciden en concluir que es necesario realizar más investigación y educación (por parte de médicos, cuidadores y dispensarios) sobre la efectividad, los riesgos y el uso del cannabis con fines medicinales, para que las personas interesadas en conocer al respecto tengan más y mejor información. Además, en el estudio de corte transversal (160) se llama la atención sobre la importancia de que esta nueva investigación y educación toque temas de salud específicos, como mujeres embarazadas y personas con depresión.

Un estudio transversal (155) evaluó la asociación entre la información acerca del cannabis medicinal, las actitudes hacia este y su legalización entre los medios de comunicación en línea comparado con los medios de comunicación masivos tradicionales. Los participantes fueron 648 adultos israelíes entre los 18 y los 78 años, se incluyeron 291 mujeres. El porcentaje de respuesta fue del 28% (bastante bajo). Los resultados del estudio sugieren que las fuentes de comunicación en línea juegan un papel más importante en la formación de actitudes hacia el cannabis que los medios de comunicación tradicionales. Esto, debido a que las características principales de los medios de comunicación digitales incluyen la interconexión, accesibilidad a usuarios individuales como remitentes y/o receptores, interactividad y multiplicidad de uso, y su ubicuidad y deslocalización, en contraste con los medios de comunicación tradicionales que son esencialmente comunicaciones unidireccionales.

Opinión de los pacientes respecto al tratamiento con cannabis

En un estudio de corte transversal del año 2020 (156) se evaluó el impacto de una sesión educativa, dirigida por un farmacéutico, en los beneficios percibidos y la seguridad del cannabis entre los pacientes con dolor crónico. Para lograrlo, se hizo un análisis retrospectivo de cuestionarios realizados antes y después de la sesión, entre pacientes (de 18 años en adelante) con dolor crónico antes de que se les autorizara el cannabis en una clínica de Dolor para Adultos (Michael G. DeGroot) en Hamilton/Canadá, entre noviembre de 2018 y julio de 2019. Además, los pacientes que hicieron parte del estudio eran consumidores de cannabis sin experiencia (nunca consumieron), consumidores de cannabis anteriores, pero no actuales y consumidores actuales de cannabis medicinal y recreativo.

El estudio demostró que:

- Después de la sesión de educación, un número significativo de consumidores actuales informó que usarían menos cannabis en general, prefiriendo usar concentraciones de THC baja (15.6%) o media (27.3%) y usarían una concentración media (18.2%) o alta de CBD (54.5%).
- La mayoría de los consumidores actuales informaron que no cambiarían la forma de dosificación o la vía de administración del cannabis, sin embargo, un número considerable indicó que dejarían de inhalar cannabis y comenzarían con formas de dosificación oral o tópica.
- Los pacientes nuevos y los consumidores anteriores de cannabis indicaron preferentemente que probablemente seleccionarían un producto con baja concentración de THC y un producto con alta concentración de CBD.
- La mayoría de los usuarios sin experiencia y anteriores informaron que usarían un producto oral y una vía de administración en lugar de un producto inhalado y una vía de administración.

Además, se les pidió a los participantes que informaran su opinión sobre la seguridad y eficacia del cannabis en comparación con los opioides, el potencial de adicción y el potencial de daño, antes y después de la educación. Como resultado se observó un aumento estadísticamente significativo en la opinión de que el cannabis tiene potencial de adicción ($p < 0,0001$) y daño ($p < 0,0001$) después de recibir educación. Sin embargo, más participantes sintieron que el cannabis puede ser una opción más segura ($p < 0,0001$) y más eficaz ($p < 0,0001$) para su condición de dolor crónico que los opioides.

De igual manera, un análisis temático (153), en el que se hizo seguimiento a grupos de Facebook de pacientes con lesión del plexo braquial que buscaban información sobre cómo tratar su enfermedad, arrojó una percepción positiva del uso de cannabinoides (aceite de cannabidiol [CBD] y / o cannabis) como una alternativa preferida para el manejo del dolor. En dicho estudio también se evidencia una preferencia generalizada al uso de cannabis sobre opioides para el manejo del dolor.

Por su parte, la encuesta de un estudio de corte transversal (160) evidencio las creencias de los participantes en que el consumo de cannabis no aumentaba ningún riesgo en su salud. Incluso, muchos de los encuestados consideraron que el cannabis era eficaz en el tratamiento del cáncer (76%), los síntomas depresivos (72%) y la epilepsia (68%).

Comunicación a población por parte de entidades gubernamentales

Por medio de un análisis temático cualitativo (149) se analizó el volumen y el contenido de la información relacionada con el cannabis en Twitter de 13 organizaciones gubernamentales de salud y de salud pública en EEUU y en Canadá. Se recopilaron 41,600 tweets en septiembre de 2017 usando la interfaz de programación de la aplicación de Twitter (API), se almacenaron en archivos CSV y se analizaron utilizando Software Dedoose. Los datos se analizaron mediante análisis de contenido temático por dos investigadores. Cada Tweet fue categorizado y codificado, algunos en más de un área temática. Los resultados arrojaron:

- Que el 60% de los departamentos de salud pública en EE. UU utilizaban al menos una red social, siendo Twitter la más utilizada (86.7%) con un promedio de 983 seguidores, para informar sobre el cannabis medicinal. La tendencia de publicación fue una vez al día y el uso de cannabis no fue de los temas que se publicaron comúnmente.
- Que la mayoría de adolescentes en EEUU (65,6%) reflejaban una actitud positiva hacia el cannabis, incluso el 42,9% indicó usarlo. Se espera que las organizaciones gubernamentales y de salud pública proporcionen orientación al público sobre los problemas de salud, riesgos y beneficios del uso del cannabis, incluso en ausencia de información perfecta.
- Que difundir información de salud pública en Twitter tiene ventajas como los bajos costos, las audiencias amplias y el intercambio de información de manera oportuna. Sin embargo, existe una percepción de falta de credibilidad y dificultad de la audiencia a la hora de distinguir una opinión de la evidencia.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Decreto Numero 613 de 2017. 2017.
2. NCI Thesaurus [Internet]. [cited 2021 Jun 21]. Available from: https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept_details.jsf
3. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Decreto 613 de 2017.
4. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución número 2892 de 2017.
5. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución número 315 de 2020 [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución No. 0315 de 2020.pdf
6. Ministerio de Salud y de la Protección Social, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos Invima. Registro INVIMA 2020M-0019590.
7. Ministerio de Salud y de la Protección Social, Invima IN de V de M y A. Registro INVIMA 2016M-0017373.
8. Wayne Hall, Queensland U of. A summary of reviews of evidence on the efficacy and safety of medical use of cannabis and cannabinoids Background paper commissioned by the EMCDDA for the report Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking A summary o. 2018.
9. Lipnik-štangelj M, Razinger B. A regulatory take on cannabis and cannabinoids for medicinal use in the European Union. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2020;71:12–8.
10. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Low-THC cannabis products in Europe [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 16]. Available from: www.emcdda.europa.eu
11. Expert Committee on Drug Dependence - WHO. WHO Expert Committee on Drug Dependence Forty-first Report [Internet]. 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325073/9789241210270-eng.pdf?sequence=10&isAllowed=y>
12. Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea. Reglamento (UE) no 1307/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 17 de diciembre de 2013. *Diario Oficial de la Unión Europea*; 2013.
13. Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea. Reglamento (UE) no 1308/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo de 17 de diciembre de 2013. *Diario Oficial de la Unión Europea*; 2013.
14. European Industrial Hemp Association (EIHA). EIHA contribution on maximum levels for THC in food [Internet]. [cited 2021 Apr 16]. Available from: www.eiha.org
15. Medical Cannabis Clinicians Society. A Clinician 's Guide to CBD Understanding Cannabidiol. 2020.
16. Arnold JCC, Nation T, McGregor ISS. Prescribing medicinal cannabis. *Aust Prescr [Internet].* 2020 [cited 2021 Apr 13];43(5):152–9. Available from: <https://doi.org/10.18773/>
17. Therapeutic Goods Administration. Safety of low dose cannabidiol. 2020.
18. Ministry of Health NZ. Medicinal Cannabis Agency - Minimum quality standard .
19. New Zealand Government. Misuse of Drugs (Medicinal Cannabis) Regulations 2019 – New Zealand Legislation.
20. Food and Drug Administration (FDA). FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products, Including Cannabidiol (CBD).
21. U.S Food & Drug Administration. Hemp Production and the 2018 Farm Bill - 07/25/2019 | FDA.
22. U.S Department of justice - Drug Enforcement Administration (DEA). Schedules of controlled substances.
23. U.S Department of justice - Drug Enforcement Administration (DEA). DEA Internal Directive Regarding the Presence of Cannabinoids in Products and Materials Made from the Cannabis Plant.
24. Leal-Galicia P, Betancourt D, González-González A, Romo-Parra H. A brief history of marijuana in the western world. *Rev Neurol.* 2018 Aug;67(4):133–40.
25. U.S. hemp authority. "hemp" products that are marketed for intoxication.
26. Marijuana Doctors. States Where Medical Marijuana Is Legal | Marijuana Doctors.
27. National Conference of State Legislatures. State Medical Marijuana Laws.
28. Government of Canada. Cannabis Regulations (SOR/2018-144) [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://laws.justice.gc.ca/eng/regulations/SOR-2018-144/page-1.html>
29. Government of Canada. Health products containing cannabis or for use with cannabis: Guidance for the Cannabis Act, the Food and Drugs Act, and related regulations - Canada.ca [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/guidance-cannabis-act-food-and-drugs-act-related-regulations/document.html>
30. Government of Canada. Controlled Drugs and Substances Act (S.C. 1996, c. 19) [Internet]. 1996. Available from: <https://laws.justice.gc.ca/eng/acts/C-38.8/page-1.html>
31. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Uso médico del cannabis y los cannabinoides. Preguntas y respuestas para la elaboración de políticas Diciembre de 2018.
32. EU Novel food catalogue (v.1.2) [Internet]. [cited 2021 Jul 28]. Available from: https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue/search/public/index.cfm
33. World Law Group. 2020 Global Report on Cannabis Policy. USA, Germany; 2020.
34. BtMG. Ley de tráfico de estupefacientes [Internet]. 1994 [cited 2021 Apr 18]. Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/BJNR106810981.html
35. Parlamento europeo y el consejo de la unión europea. Reglamento (ce) no 1223/2009 del parlamento europeo y del consejo [Internet]. 2009. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1223&from=ES>
36. Government of the Republic of Croatia. Croatia to allow hemp production for industrial purposes [Internet]. 2014 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://vlada.gov.hr/news/croatia-to-allow-hemp-production-for-industrial-purposes/16257>
37. World Law Group. 2020 Global Cannabis Guide - Slovenia [Internet]. Slovenia; 2021 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.theworldlawgroup.com/news/2020-global-cannabis-guide-slovenia>

38. Government gazette of the Hellenic Republic. Law no 4523. Government gazette of the hellenic republic; 2018.
39. Cámara de Diputados y el Senado de la República. LEY 2 de diciembre de 2016, n. 242 [Internet]. Gazzeta Ufficiale Della Repubblica Italiana 2016. Available from: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/12/30/16G00258/sg>
40. World Law Group. 2020 Global Report on Cannabis Policy Global Report on Cannabis Policy . 2020.
41. Medical Cannabis Network. MEDCAN: patient support and advocacy in Switzerland.
42. Government of Gibraltar. Drugs (Misuse) Regulations 2005 [Internet]. 2005 [cited 2021 Apr 18]. Available from: www.gibraltarlaws.gov.gi
43. Ministry of Health NZ. Medicinal Cannabis Agency - Cannabidiol (CBD) products .
44. Medical Cannabis Network. Cannabis, hemp, CBD: the Japanese cannabis landscape [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.healtheuropa.eu/the-japanese-cannabis-landscape/102645/>
45. Government of Canada. Notice of Amendment: Prescription Drug List (PDL): Phytocannabinoids [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/prescription-drug-list/notice-prescription-drug-list-2018-10-17.html>
46. ANVISA. Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019 [Internet]. 2019. Available from: <http://www.in.gov.br/autenticidade.html,pelocódigo05152020041600080>
47. Presidencia de la Republica Brasil. Lei nº 11.343 [Internet]. 2006. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/lei/11343.htm
48. Presidencia de la República del Paraguay, Ministerio de Agricultura y Ganadería. Decreto 2725 [Internet]. 2019 p. 33–41. Available from: www.gacetaoficial.gov.py
49. Congreso de la Nación Paraguaya. Ley N 6.007 [Internet]. 2017. Available from: <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/dnvs/adjunto/0d73a7-LeyN6007.18PROINCUMEC.PDF>
50. Presidencia de la República del Uruguay. Decreto N° 46/015 [Internet]. [cited 2021 Jul 27]. Available from: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/46-2015>
51. PRESIDENTE DE LA REPUBLICA DEL PERÚ. Decreto Supremo N° 023-2001-SA [Internet]. [cited 2021 Jul 27]. Available from: http://www.diresacusco.gob.pe/salud_individual/servicios/normas/03/07_DS_023-2001_Reglamento_Estupefacientes.pdf
52. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Cannabis legislation in Europe.
53. Bedrocan. Cannabis products by Bedrocan - for patients and medicine development [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://bedrocan.com/products-services/>
54. BtMVV. Ordenanza sobre prescripción, dispensación y prueba del paradero de estupefacientes [Internet]. 1998 [cited 2021 Apr 18]. Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/btmvv_1998/BJNR008000998.html
55. State of Israel - Ministry of Health. Medical Cannabis [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.health.gov.il/English/Topics/cannabis/Pages/default.aspx>
56. State of Israel - Ministry of Health. Cannabis Medical Use and for Research.
57. Ministry of Health NZ. Medicinal cannabis products that meet the minimum quality standard [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.health.govt.nz/our-work/regulation-health-and-disability-system/medicinal-cannabis-agency/medicinal-cannabis-agency-information-health-professionals/medicinal-cannabis-products-meet-minimum-quality-standard>
58. Ministry of Health NZ. Medicinal Cannabis Agency - Information for health professionals.
59. Marijuana Doctors. Qualifying for Medical Marijuana in the Philippines [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.marijuanadoctors.com/international-patients/philippines-qualifications/>
60. NORML - Working to reform marijuana laws. Medical Marijuana Laws - NORML States/Territories with Medical Marijuana Laws.
61. NORML - Working to reform marijuana laws. Medical Marijuana Laws - NORML States/Territories that Permit Limited Access to Medical CBD Products Only.
62. Medical Cannabis Network. New guidelines approved for medical cannabis in Brazil [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.healtheuropa.eu/new-guidelines-approved-for-medical-cannabis-in-brazil/95639/>
63. Hasdeu S, Alvarez J, Torales S. Regulación, evaluación y uso racional de tecnologías sanitarias: el caso de los derivados de cannabis medicinal Regulation, Assessment and Rational Use of Health Technologies: The Case of Medical Cannabis Derivatives. *Rev Argent Salud Pública*, 2019;10(38):29–33.
64. Medical Cannabis Network. Cannabis law and policy in Gibraltar [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.healtheuropa.eu/cannabis-law-and-policy-in-gibraltar/101325/>
65. Ministry of Health NZ. Medicinal Cannabis Scheme guideline and forms [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.health.govt.nz/publication/medicinal-cannabis-scheme-guideline-and-forms#part4>
66. Ministry of Health NZ. Medicinal Cannabis Agency - Information for consumers [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.health.govt.nz/our-work/regulation-health-and-disability-system/medicinal-cannabis-agency/medicinal-cannabis-agency-information-consumers#productavail>
67. Department of Health, Government A, Administration TG. Guidance for the use of medicinal cannabis in Australia Overview. 2017.
68. Wang J, Wang Y, Tong M, Pan H, Li D. Medical Cannabinoids for Cancer Cachexia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019;2019.
69. Mücke M, Weier M, Carter C, Copeland J, Degenhardt L, Cuhls H, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):220–34.
70. Chow R, Valdez C, Chow N, Zhang D, Im J, Sodhi E, et al. Oral cannabinoid for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting—a systematic review and meta-analysis. Vol. 28, *Supportive Care in Cancer*. Springer; 2020. p. 2095–103.
71. Torres-Moreno MC, Papaseit E, Torrens M, Farré M. Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open*. 2018;1(6):e183485.
72. Nabata KJ, Tse EK, Nightingale TE, Lee AHX, Eng JJ, Querée M, et al. The Therapeutic Potential and Usage Patterns of Cannabinoids in People with Spinal Cord Injuries: A Systematic Review. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2021 Mar 15;19(3):402–32. Available from:

- <https://www.eurekaselect.com/181078/article>
73. Vangsgaard E, Christian R, Magnus M. Treatment studies with cannabinoids in anorexia nervosa : a systematic review. *Eat Weight Disord - Stud Anorexia, Bulim Obes.* 2020;(0123456789).
 74. Bhagavan C, Kung S, Doppen M, John M, Vakalalabure I, Oldfield K. Cannabinoids in the Treatment of Insomnia Disorder : A Systematic Review and Meta - Analysis. *CNS Drugs.* 2020;(0123456789).
 75. Hindocha C, Cousijn J, Rall M, Bloomfield MAP. The Effectiveness of Cannabinoids in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review. *J Dual Diagn.* 2020;
 76. Kopelli E, Samara M, Siargkas A, Goulas A, Papazisis G, Chourdakis M. The role of cannabidiol oil in schizophrenia treatment. a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020;291(June):113246.
 77. Farag M, Coronado-montoya S, Aoun J, Gagné A, Mansour F, Ouellet-plamondon C, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis among patients with schizophrenia and other primary psychotic disorders : A systematic review with a risk of bias assessment. *Psychiatry Res.* 2020;286(December 2019):112890.
 78. Ayala L, Winter S, Byrne R, Fehlings D, Gehred A, Letzkus L, et al. Assessments and interventions for spasticity in infants with or at high risk for cerebral palsy: A systematic review. *Pediatr Neurol.* 2020;
 79. Tanner K, Noritz G, Ayala L, Byrne R, Fehlings D, Gehred A, et al. Assessments and Interventions for Sleep Disorders in Infants With or at High Risk for Cerebral Palsy: A Systematic Review. *Pediatr Neurol.* 2021;(xxxx).
 80. Kafil T, Nguyen T, Macdonald J, Nilesh C. Cannabis for the treatment of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 8;(11).
 81. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(11).
 82. Doeve BH, Meeberg MM Van De, van Schaik F, Fidder H. A Systematic Review With Meta-Analysis of the Efficacy of Cannabis and Cannabinoids for Inflammatory Bowel Disease What Can We Learn From Randomized and Nonrandomized Studies? *J Clin Gastroenterol.* 2020;00(00):1–12.
 83. Kurlyandchik I, Tiralongo E, Schloss J. Safety and Efficacy of Medicinal Cannabis in the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. *Jpurnal Altern Complement Med.* 2020;00(00):1–16.
 84. Bahji A, Meyyappan AC, Hawken ER. Cannabinoids for the Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry.* 2019;070674371989271.
 85. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: A systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89:741–53.
 86. Lattanzi S, Giovane C Del, Zaccara G. Cannabidiol efficacy and clobazam status : A systematic review and meta-analysis. 2020;(April):1–9.
 87. Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management : a systematic review of randomised controlled trials. *Pain.* 2020;00(00).
 88. Johal H, Devji T, Chang Y, Simone J, Vannabouathong C, Bhandari M. Cannabinoids in Chronic Non-Cancer Pain : A Systematic Review and Meta-Analysis. 2020;
 89. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2018.
 90. Madden K, George A, van der Hoek NJ, Borim FM, Mammen G, Bhandari M. Cannabis for pain in orthopedics: a systematic review focusing on study methodology. *Can J Surg.* 2019;62(6).
 91. Vivace BJ, Sanders AN, Glassman SD, Carreon LY, Laratta JL, Gum JL. Cannabinoids and orthopedic surgery: a systematic review of therapeutic studies. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1).
 92. Boland EG, Bennett MI, Allgar V, Boland JW. Cannabinoids for adult cancer-related pain: Systematic review and meta-Analysis. *BMJ Support Palliat Care.* 2020;10(1):14–24.
 93. Qureshi AR, Rana AQ, Malik SH, Rizvi SFH, Akhter S, Vannabouathong C, et al. Comprehensive Examination of Therapies for Pain in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2018;6:190–206.
 94. Amaniti A, Sardeli C, Fyntanidou V, Papakonstantinou P, Dalakakis I, Mylonas A, et al. Pharmacologic and non-pharmacologic interventions for hiv-neuropathy pain. A systematic review and a meta-analysis. *Med.* 2019 Dec 1;55(12).
 95. Mena M, Dalbah L, Levi L, Padilla M, Enciso R. Efficacy of topical interventions for temporomandibular disorders compared to placebo or control therapy : a systematic review with meta-analysis. 2020;20(6):337–56.
 96. Larsen C, Shahinas J. Dosage , Efficacy and Safety of Cannabidiol Administration in Adults : A Systematic Review of Human Trials. 2020;12(3):129–41.
 97. Millar SA, Stone NL, Bellman ZD, Yates AS, England TJ, O'Sullivan SE. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(9):1888–900.
 98. Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD, et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry.* 2019;6(12):995–1010.
 99. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(11):1799–806.
 100. Hindley G, Beck K, Borgan F, Ginestet CE, Mccutcheon R, Kleinloog D, et al. Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents : a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry.* 2020;7(4):344–53.
 101. Akgün K, Essner U, Seydel C, Ziemssen T. Daily Practice Managing Resistant Multiple Sclerosis Spasticity With Delta-9-Tetrahydrocannabinol: Cannabidiol Oromucosal Spray: A Systematic Review of Observational Studies. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2019;11:117957351983199.
 102. Bougea A, Koros C, Simitsi A, Chrysovisanou C, Leonardos A, Stefanis L. Complementary Therapies in Clinical Practice Medical cannabis as an alternative therapeutics for Parkinsons ' disease : Systematic review. *Complement Ther Clin Pract.* 2020;39(November 2019):101154.
 103. Orsolini L, Chiappini S, Volpe U, De Berardis D, Latini R, Papanti GD, et al. Use of medicinal cannabis and synthetic cannabinoids in post-traumatic stress disorder (PTSD): A systematic review. *Med.* 2019;55(9).
 104. Patel SJ, Khan S, M S, Hamid P. The Association Between Cannabis Use and Schizophrenia: Causative or Curative? A Systematic Review. *Cureus.* 2020;12(7).
 105. Couch DG, Maudslay H, Doleman B, Lund JN, O'Sullivan SE. The Use of Cannabinoids in Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis.*

- 2018;24(4):680–97.
106. Studies N, Doeve BH, Meeberg MM Van De. ORIGINAL ARTICLE A Systematic Review With Meta-Analysis of the Efficacy of Cannabis and Cannabinoids for Inflammatory Bowel Disease What Can We Learn From Randomized and. 2020;00(00):1–12.
 107. Taylor C, Birch B. Cannabinoids in urology . Which benign conditions might they be appropriate to treat : A systematic review Abstract There is growing evidence suggesting cannabinoids may provide suitable alternatives to. Urology. 2020;
 108. Hillen JB, Soulsby N, Alderman C, Caughey GE. Safety and effectiveness of cannabinoids for the treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. Ther Adv Drug Saf. 2019 Jan;10:1–23.
 109. Charernboon T, Lerthattasilp T, Supasitthumrong T. Effectiveness of Cannabinoids for Treatment of Dementia: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Clin Gerontol. 2021;44(1):16–24.
 110. Paunescu H, Dima L, Ghita I, Ifteni PI. A Systematic Review of Clinical Studies on the Effect of Psychoactive Cannabinoids in Psychiatric Conditions in Alzheimer Dementia. Am J Ther. 2020;0:1–21.
 111. de Carvalho Reis R, Almeida KJ, da Silva Lopes L, de Melo Mendes CM, Bor-Seng-Shu E. Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis. Epilepsy Behav. 2020;102:106635.
 112. Elliott J, DeJean D, Clifford T, Coyle D, Potter BK, Skidmore B, et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: An updated systematic review. Seizure Eur J of Epilepsy. 2019;
 113. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Striano P, Del Giovane C, et al. Adjunctive Cannabidiol in Patients with Dravet Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. CNS Drugs. 2020;
 114. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs. 2018;78(17):1791–804.
 115. Lattanzi S, Brigo F, Cagnetti C, Trinka E, Silvestrini M. Efficacy and Safety of Adjunctive Cannabidiol in Patients with Lennox–Gastaut Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. CNS Drugs. 2018;32(10):905–16.
 116. First L, Douglas W, Habibi B, Singh JR, Sein MT. Cannabis Use and Low-Back Pain : A Systematic Review. 2020;X(X):1–7.
 117. Häuser W, Petzke F, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management – An overview of systematic reviews. Eur J Pain (United Kingdom). 2018;22(3):455–70.
 118. Darkovska-Serafimovska M, Serafimovska T, Arsova-Sarafinovska Z, Stefanoski S, Keskovski Z, Balkanov T. Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve pain in patients with malignant diseases. J Pain Res. 2018;11:837–42.
 119. Gouveia DN, Guimarães AG, Santos WB da R, Quintans-Júnior LJ. Natural products as a perspective for cancer pain management: A systematic review. Phytomedicine. 2018;
 120. IsHak WW, Wen RY, Naghdechi L, Vanle B, Dang J, Knosp M, et al. Pain and Depression: A Systematic Review. Harv Rev Psychiatry. 2018;26(6):352–63.
 121. Guillooard M, Authier N, Pereira B, Soubrier M, Mathieu S. Systematic review and meta-analysis Cannabis use assessment and its impact on pain in rheumatologic diseases : a systematic review and. 2020;1–8.
 122. Rabgay K, Waranuch N, Chaiyakunapruk N, Sawangjit R, Ingkaninan K, Dilokthornsakul P. The effects of cannabis, cannabinoids, and their administration routes on pain control efficacy and safety: A systematic review and network meta-analysis. J Am Pharm Assoc. 2020;60(1):225-234.e6.
 123. Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I. medicine for pain management : a systematic review of randomised controlled trials. 2020;00(00).
 124. Hassan S, Zheng Q, Rizzolo E, Tezcanli E, Bhardwaj S, Cooley K. Does Integrative Medicine Reduce Prescribed Opioid Use for Chronic Pain? A Systematic Literature Review. Pain Med. 2019;0(0):1–24.
 125. Okusanya BO, Asaolu IO, Ehiri JE, Kimaru LJ, Okechukwu A. Medical cannabis for the reduction of opioid dosage in the treatment of non- cancer chronic pain : a systematic review. 2020;1–8.
 126. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: A systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. Vol. 159, Pain. 2018. 1932–1954 p.
 127. Longo R, Oudshoorn A, Befus D. Pain Management Nursing Cannabis for Chronic Pain : A Rapid Systematic Review of Randomized Control Trials. Pain Manag Nurs. 2020;(xxxx).
 128. Mohiuddin MM, Mizubuti GB, Haroutounian S, Smith SM, Rice ASC, Ffpmrca F, et al. Adherence to Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Guidelines for Reporting Safety Outcomes in Trials of Medical Cannabis and Cannabis-based Medicines for Chronic Noncancer Pain A Systematic Review. 2020;36(4):302–19.
 129. Gazendam A, Nucci N, Gouveia K, Khalik HA, Rubinger L, Johal H. Cannabinoids in the Management of Acute Pain : A Systematic Review and Meta-analysis. 2020;X(X):1–8.
 130. Abdallah FW, Hussain N, Weaver T, Brull R. Analgesic efficacy of cannabinoids for acute pain management after surgery : a systematic review and meta- - analysis. 2020;509–19.
 131. Fusar-poli L, Cavone V, Tinacci S, Concas I, Petralia A, Signorelli MS, et al. brain sciences Cannabinoids for People with ASD : A Systematic Review of Published and Ongoing Studies. 2020;(id):1–18.
 132. Tagne AM, Pacchetti B, Sodergren M, Cosentino M, Marino F. Cannabidiol for Viral Diseases : Hype or Hope ? 2020;X(X).
 133. Chang S, Clarke J, Oberheim-bush NA, Taylor J, Buerki R, Berger M, et al. Neuro-Oncology Practice. 2020;7(April):376–83.
 134. Bahji A, Chinna A, Hawken ER. Efficacy and acceptability of cannabinoids for anxiety disorders in adults : A systematic review & meta-analysis. J Psychiatr Res. 2020;129(July):257–64.
 135. Botsford SL, Yang S, George TP, Division A, Canada O. Review: Cannabis and Cannabinoids in Mood and Anxiety Disorders: Impact on Illness Onset and Course, and Assessment of Therapeutic Potential Sabrina. 2021;29(1):9–26.
 136. Turna J, Syan SK, Frey BN, Rush B, Costello MJ, Weiss M, et al. Cannabidiol as a Novel Candidate Alcohol Use Disorder Pharmacotherapy: A Systematic Review. Alcohol Clin Exp Res. 2019;43(4):550–63.
 137. Pinto JV, Saraf G, Frysck C, Vigo D, Keramatian K, Chakrabarty T, et al. Cannabidiol as a Treatment for Mood Disorders: A Systematic Review. Can J Psychiatry. 2019;1–

- 15.
138. I OCP, Eduarda M, li P, Nagib Á, Iii A. O que as Revisões Sistemáticas Cochrane dizem sobre as intervenções terapêuticas com Cannabis ? 2019;24(11):183–9.
139. Hoch E, Niemann D, von Keller R, Schneider M, Friemel CM, Preuss UW, et al. How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;269(1):87–105.
140. Bonaccorso S, Ricciardi A, Zangani C, Chiappini S, Schifano F. Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic review. *Neurotoxicology*. 2019;74(August):282–98.
141. Batalla A, Janssen H, Gangadin SS, Bossong MG. The Potential of Cannabidiol as a Treatment for Psychosis and Addiction: Who Benefits Most? A Systematic Review. *J Clin Med*. 2019;8(7):1058.
142. Khan R, Naveed S, Mian N, Fida A, Raafey MA, Aedma KK. The therapeutic role of Cannabidiol in mental health : a systematic review. 2020;1–21.
143. Batalla A, Bos J, Postma A, Bossong MG. The Impact of Cannabidiol on Human Brain Function : A Systematic Review. 2021;11(January).
144. Hordowicz M, Klimkiewicz A, Jarosz J, Wysocka M, Jastrzębska M. Knowledge, attitudes, and prescribing patterns of cannabis and cannabinoid-containing medicines among European healthcare workers: a systematic literature review. *Drug Alcohol Depend*. 2021;221(November 2020).
145. Gardiner KM, Singleton JA, Sheridan J, Kyle GJ, Nissen LM. Health professional beliefs, knowledge, and concerns surrounding medicinal cannabis - A systematic review. *PLoS One*. 2019;14(5):1–13.
146. Mouhamed Y, Vishnyakov A, Qorri B, Sambhi M, Frank SMS, Nowierski C, et al. Therapeutic potential of medicinal marijuana: An educational primer for health care professionals. *Drug Healthc Patient Saf*. 2018;10:45–66.
147. Zolotov Y, Metri S, Calabria E, Kogan M. Medical cannabis education among healthcare trainees: A scoping review | Elsevier Enhanced Reader. *Complement Ther Med* [Internet]. 2021 [cited 2021 May 12]; Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0965229921000169?token=752D1AD0552F15155CA760EEC27F16ABD7EF408A8A8DA026F47CFC9003610DB12E70554B73654F562E314C34933D94EB&originRegion=us-east-1&originCreation=20210512145609>
148. Yeung M, Wroot H, Charnock C, Forbes C, Lafay-Cousin L, Schulte F. Cannabis use in pediatric cancer patients: what are they reading? A review of the online literature. *Support Care Cancer*. 2020;28(8):3503–15.
149. Van Draanen J, Krishna T, Tsang C, Liu S. Keeping up with the times: How national public health and governmental organizations communicate about cannabis on Twitter. *Subst Abuse Treat Prev Policy* [Internet]. 2019 Sep 12 [cited 2021 Jun 16];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31511026/>
150. Christensen VA, Nugent SM, Ayers CK, Morasco BJ, Kansagara D. A qualitative study of VHA clinicians' knowledge and perspectives on cannabis for medical purposes. *Fam Pract*. 2021;1–5.
151. Linares R, Choi-Nurvitadhi J, Cooper S, Ham YY, Ishmael JE, Zweber A. Personnel training and patient education in medical marijuana dispensaries in Oregon. *J Am Pharm Assoc* [Internet]. 2016;56(3):270-273.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.japh.2015.12.015>
152. Ziemianski D, Capler R, Tekanoff R, Lacasse A, Luconi F, Ware MA. Cannabis in medicine: a national educational needs assessment among Canadian physicians. 2015 [cited 2021 Jun 16]; Available from: <https://www.limesurvey.com>
153. Smolev ET, Rolf L, Zhu E, Buday SK, Brody M, Brogan DM, et al. "Pill Pushers and CBD Oil"-A Thematic Analysis of Social Media Interactions About Pain After Traumatic Brachial Plexus Injury HHS Public Access. 2021;3(1):36–40.
154. Kruger DJ, Moffet IM, Seluk LC, Zammit LA. A content analysis of internet information sources on medical cannabis. [cited 2021 Jun 16]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s42238-020-00041-1>
155. Lewis N, Sznitman SR. Engagement with medical cannabis information from online and mass media sources: Is it related to medical cannabis attitudes and support for legalization? *Int J Drug Policy* [Internet]. 2019;73(xxxx):219–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.01.005>
156. Parihar V, Katz L, Siyam MA, Rogers A, Patterson L, Zacharias R. Mandatory pharmacist-led education session for patients seeking medical cannabis. *Pharm Pract (Granada)*. 2020;18(4):1–9.
157. Philbrick AM, Danner C, Oyenuga A, Pereira C, Ricco J, Wendling A. Education and attitudes on medical cannabis in family medicine residency programs. *Fam Med*. 2020;52(10):730–5.
158. Whitman A, Ostroff M, Crocetta N, Roth O, Ostroff JL. Integration of cannabidiol oil education into a pharmacy therapeutics curriculum. *Curr Pharm Teach Learn* [Internet]. 2020;12(12):1424–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cptl.2020.07.013>
159. Thant T, Nussbaum A. What You Need to Know About Cannabis: An Evidence-Based Crash Course for Mental Health Trainees. *MedEdPORTAL J Teach Learn Resour*. 2020;16:10923.
160. Kruger DJ, Kruger JS, Collins RL. Cannabis Enthusiasts' Knowledge of Medical Treatment Effectiveness and Increased Risks From Cannabis Use. *Am J Heal Promot*. 2020;34(4):436–9.
161. Balneaves LG, Alraja AA. "Guarding their practice": a descriptive study of Canadian nursing policies and education related to medical cannabis. [cited 2021 Jun 16]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12912-019-0390-7>
162. Masataka Y, Ikeda T, Ando Y. Survey of neurologists regarding their attitudes toward medicinal cannabis and the effects of evidence-based cannabis education. *Clin Neurol* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jun 16];59(7):405–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31243253/>
163. Mendoza KS, McPherson ML. Knowledge, Skills, and Attitudes Regarding the Use of Medical Cannabis in the Hospice Population: An Educational Intervention. *Am J Hosp Palliat Med*. 2018;35(5):759–66.



UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

