

Uso de cannabis medicinal: condiciones de salud y características de las intervenciones

Revisión sistemática rápida Versión 1. diciembre, 2024

*Centro de Evidencia, Investigación e Innovación para las
Decisiones en Salud*

PRESIDENCIA DE SALUD E INNOVACIÓN
CENTRO DE EVIDENCIA, INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN PARA LAS
DECISIONES EN SALUD

Equipo desarrollador

Equipo Temático

Diana Catalina Borda
MD. Especialista en Medicina del dolor y
cuidado paliativo. MSc. Bioética
Clínica Universitaria Colombia

Gabriela Sarmiento Brecher
MD. Especialista Medicina de dolor y
Cuidados Paliativos. MSc. Cuidados
Paliativos
Clínica Colsanitas

José Francisco Cepeda Torres
MD. Especialista en Psiquiatría General,
Psiquiatría de Niños y Adolescentes, y en
Informática Educativa. MSc. Tecnologías
de la Información y de la Comunicación en
Salud
Centros Médicos Keralty

Mateo Gómez Díaz
MD. Especialista Medicina de dolor y
Cuidados Paliativos
Clínica Colsanitas

Walter Gonzalez Salazar
MD. Especialista en Neurología,
Epileptología, Cirugía de Epilepsia.
Clínica Reina Sofía

Nancy Yomayusa González
MD. Especialista en Medicina Interna, y
Nefrología y Trasplante Renal.
Instituto Global de Excelencia Keralty
Presidencia Global de Salud e Innovación

Equipo Metodológico

Aura Victoria Gutiérrez Raba
MD. MSc. Epidemiología Clínica
Centro de Evidencia, Investigación e
Innovación para Decisiones en Salud -
CEIIDS
Instituto Global de Excelencia Keralty

Nathalie Ospina Lizarazo
ND. MSc. Epidemiología Clínica
Centro de Evidencia, Investigación e
Innovación para Decisiones en Salud -
CEIIDS
Instituto Global de Excelencia Keralty

Conflicto de intereses

Los autores y expertos que participaron en el desarrollo del documento declaran que en virtud de la metodología establecida por el Instituto Global de Excelencia Keralty – IGEEK no existe ningún conflicto de interés que impida o invalide el desarrollo proceso (de índole financiero, intelectual, de filiación o familiar).

Declaración de independencia editorial

El Instituto Global de Excelencia Keralty y los autores declaran que el desarrollo del documento técnico científico se realizó de manera rigurosa, independiente, transparente e imparcial por parte de sus miembros.

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por las empresas del Grupo Keralty

Citar como:

Instituto Global de Excelencia Keralty, Centro de Evidencia, Investigación e Innovación para las Decisiones en Salud, Keralty. Uso de cannabis medicinal: condiciones de salud y características de las intervenciones. Revisión sistemática rápida. Versión 1. Diciembre, 2024.

Derechos de uso

Esta versión aplica a todas las Empresas y Países Keralty, la evidencia consolidada y conclusiones presentadas deben ser adaptadas o ajustadas conforme a las políticas y normas de salud pública emitidas por las instancias regulatorias, Ministerios de Salud y otras Organizaciones de los países donde hace presencia Keralty. Es un documento vivo que irá evolucionando conforme a la emergencia de evidencia nueva.

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0 IGO).



CC BY-NC-SA 4.0

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica más abajo.

En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que el Instituto Global de Excelencia Keralty respalda una organización, producto o servicio específicos.

Responsabilidad del tomador de decisiones

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias y las síntesis de evidencia para políticas en salud emitidas por el Instituto Global de Excelencia Keralty – Presidencia de Salud e Innovación, representan el compromiso de Keralty con la **excelencia en el cuidado**, lo que implica procurar que los profesionales, equipos interdisciplinarios de atención, así como los responsables en niveles tácticos y estratégicos, **adopten y tomen de manera sistemática decisiones informadas en las evidencias, basadas en datos para mejorar la salud y el bienestar de personas, familias y comunidades, evitar daños y hacer un uso más eficaz de los recursos, garantizando los mejores resultados en salud, una experiencia memorable y el empoderamiento de personas, familias y comunidades, así como el fortalecimiento del liderazgo y orgullo de pertenencia de los profesionales y equipos del ecosistema Keralty.**

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias, las síntesis de evidencia para políticas en salud, incluyen lineamientos para orientar decisiones sobre la práctica clínica en el contexto de nuestro modelo integrado sanitario y socio-comunitario (programas, servicios, centros de excelencia o de alta eficiencia y productos destinados al cuidado de las personas de acuerdo al contexto), la salud pública (programas y servicios destinados a los grupos y poblaciones específicas en aseguramiento, prestación, servicios sociales o comunidades en países donde haga presencia Keralty), la gobernanza integrada en salud (decisiones articuladoras del gobierno clínico y administrativo, decisiones estratégicas corporativas, planeación de recursos, decisiones de inversión o desinversión en tecnologías sanitarias u otras derivadas de análisis de impacto basados en valor).

El Instituto Global de Excelencia Keralty garantiza una metodología rigurosa,

sistemática y transparente, procurando la confianza por parte del tomador de decisiones, de las personas y familias que cuidamos. Por lo tanto, bajo un enfoque de trabajo colaborativo, todos los procesos vinculan en el Equipo Desarrollador, profesionales y expertos de las diferentes disciplinas, así como responsables claves del nivel táctico o estratégico según el foco problémico, siendo al final las **Comisiones de Excelencia Keralty** las instancias de gobernanza y fuero técnico científico donde se analizan y avalan las directrices y políticas conforme al área disciplinar que corresponda.

Gracias a la sistematización del proceso, el enfoque metodológico permite que los lineamientos emitidos tengan en cuenta todos los criterios importantes que se sustenten en la mejor evidencia disponible procedente de la investigación, los cuales van las allá de la eficacia y seguridad de las intervenciones e incluyen un análisis de contexto, la prioridad del problema, valores, preferencias, experiencias, las implicaciones de financiación y recursos, la equidad, viabilidad, asequibilidad, la aceptabilidad de las partes interesadas, la sostenibilidad y eficiencia, entre otros.

Por lo cual, **se aspira que los profesionales, equipos interdisciplinarios de cuidado, así como responsables en niveles tácticos y estratégicos, tengan en cuenta estos lineamientos para tomar decisiones que generan valor en salud, en el marco de un modelo integral centrado en las personas, a través de decisiones compartidas, lo que implica tener en cuenta la evidencia así como las preferencias, creencias y valores individuales de la persona, garantizando la comprensión de los riesgos, beneficios y consecuencias de las diferentes opciones de cuidado a través de una discusión abierta, empática y compasiva.**

Contenido

Resumen	3
Introducción	4
1 Objetivo	5
2 Pregunta	5
3 Descripción de la tecnología.....	5
4 Metodología	7
4.1 Búsqueda, tamización, selección y evaluación de evidencia	7
4.1.1 Criterios de elegibilidad	7
4.2 Extracción y síntesis de información	8
5 Resultados.....	8
5.1 Síntesis de evidencia.....	8
5.1.1 Dolor.....	9
5.1.2 Pacientes en cuidados paliativos.....	13
5.1.3 Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia	15
5.1.4 Anorexia-caquexia relacionada en cáncer.....	19
5.1.5 Condiciones neurológicas	21
5.1.6 Condiciones de salud mental	36
5.1.7 Enfermedad gastrointestinal	50
6 Conclusiones.....	54
7 Consideraciones adicionales.....	55
8 Bibliografía	57
Anexos.....	6
Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.	6
Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.....	10
Anexo 3. Evaluación del riesgo de sesgos	11
GPC	11
RSL	12
Anexo 4. Sistemas de gradación de la evidencia	29
Anexo 5. Dosis de las intervenciones reportadas en GPC.....	31
Anexo 6. Interacciones de medicamentosas con el uso de cannabinoides.	40

Lista de tablas

Tabla 1. Características de la población e intervenciones de las recomendaciones o indicaciones del uso de cannabis medicinal a partir de GPC o consenso en dolor. ...	9
Tabla 2. Características de la población e intervenciones de las recomendaciones o indicaciones del uso de cannabis medicinal a partir de GPC o consenso en pacientes con cuidados paliativos.....	13
Tabla 3. Características de la población e intervenciones de las recomendaciones o indicaciones del uso de cannabis medicinal a partir de GPC o consenso en náuseas y vómito inducidos por quimioterapia.	15
Tabla 4. Características de la población e intervenciones de las recomendaciones o indicaciones del uso de cannabis medicinal a partir de GPC o consenso en anorexia-caquexia relacionada en cáncer.	19
Tabla 5. Características de la población e intervenciones de las recomendaciones o indicaciones del uso de cannabis medicinal a partir de GPC o consenso en epilepsia.	21
Tabla 6. Características de la población e intervenciones de las recomendaciones o indicaciones del uso de cannabis medicinal a partir de GPC o consenso en esclerosis múltiple.	29
Tabla 7. Características de la población e intervenciones de los estudios incluidos en las RSL en relación al uso de cannabis medicinal en lesiones medulares	31
Tabla 8. Características de la población e intervenciones de los estudios incluidos en las RSL en relación al uso de cannabis medicinal en enfermedad de Parkinson	33
Tabla 9. Características de la población e intervenciones de los estudios incluidos en las RSL en relación al uso de cannabis medicinal en PCI.	35
Tabla 10. Características de la población e intervenciones de las recomendaciones o indicaciones del uso de cannabis medicinal a partir de GPC o consenso en condiciones de salud mental.	36
Tabla 11. Características de la población e intervenciones de los estudios incluidos en las RSL en relación al uso de cannabis medicinal en trastorno por estrés postraumático.....	39
Tabla 12. Características de la población e intervenciones de los estudios incluidos en las RSL con relación al uso de cannabis medicinal en esquizofrenia.....	40
Tabla 13. Características de la población e intervenciones de las recomendaciones o indicaciones del uso de cannabis medicinal a partir de GPC o consenso en insomnio y de los estudios incluidos en las RSL con relación al uso de cannabis medicinal en trastornos del sueño.	42
Tabla 14. Características de la población e intervenciones de los estudios incluidos en las RSL en relación al uso de cannabis medicinal en anorexia nerviosa.	45
Tabla 15. Características de la población e intervenciones de los estudios incluidos en las RSL con relación al uso de cannabis medicinal en demencia.....	46
Tabla 16. Características de la población e intervenciones de los estudios incluidos en las RSL en relación al uso de cannabis medicinal en trastorno por uso de cannabis.	48

Tabla 17. Características de la población e intervenciones de los estudios incluidos en las RSL con relación al uso de cannabis medicinal en trastornos del sueño en enfermedad gastrointestinal..... 50

Siglas y abreviaturas

AGREE: Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica

CBD: Cannabidiol

CBN: Cannabinol

ECA: Ensayo controlado aleatorizado

EM: Esclerosis múltiple

EP: Enfermedad de Parkinson

FAE: Fármacos antiepilépticos

GPC: Guía de Práctica Clínica

IETS: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

NVIQ: Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia

PCI: Parálisis Cerebral infantil

RSL: Revisión Sistemática de Literatura

THC: Tetrahidrocannabinol

UdeA: Universidad de Antioquia

Resumen

Introducción: en los últimos años, se ha incrementado la importancia del debate sobre el uso medicinal del cannabis a nivel mundial. A medida que hemos ampliado nuestro conocimiento científico sobre esta planta y sus componentes, varios países han buscado establecer regulaciones que permitan un acceso seguro y controlado con fines médicos y científicos. Este documento revisa las recomendaciones publicadas con base en la evidencia del uso terapéutico de cannabis medicinal.

Objetivo: documentar las condiciones en salud y características de las intervenciones para las cuales se reportan recomendaciones o evidencia de uso de cannabis medicinal.

Metodología: se realizó una revisión sistemática rápida de literatura de documentos que hayan publicado recomendaciones del uso de cannabis medicinal. Se complementó la información con revisiones sistemáticas de revisiones en el contexto colombiano.

Resultados: se encontró información a partir de estudios secundarios para dolor, condiciones neurológicas, condiciones de salud mental y enfermedades gastrointestinales. La evidencia que soporta las recomendaciones de uso de cannabis medicinal, en general, se clasifica como muy baja o baja; las limitaciones se han dado principalmente por tamaños de muestra pequeños y heterogeneidad clínica.

Conclusiones: existe variedad en las características del cannabis medicinal que ha sido estudiado; el empleo de distintas formas de administración, tipo de cannabinoide, proporción (en el caso de combinación) y dosis, ha limitado la elaboración de recomendaciones informadas en la evidencia.

Palabras clave: cannabis, marihuana medicinal, *medical marijuana*, dosificación, *administration and dosaje*.

Introducción

En los últimos años, se ha incrementado la importancia del debate sobre el uso medicinal del cannabis a nivel mundial. A medida que hemos ampliado nuestro conocimiento científico sobre esta planta y sus componentes, varios países han buscado establecer regulaciones que permitan un acceso seguro y controlado con fines médicos y científicos.

Colombia ha implementado una sólida legislación para regular el uso de cannabis medicinal a través del Decreto 613 de 2017 y la Ley 1787 de 2016 el cual tiene por objeto *reglamentar la evaluación, seguimiento y control de las actividades de importación, exportación, cultivo, producción, fabricación, adquisición a cualquier título, almacenamiento, transporte, comercialización, distribución, uso de las semillas para siembra de la planta de cannabis, del cannabis y de sus derivados, para fines médicos y científicos, así como los productos que los contengan en el marco de la Ley 1787 de 2016, que tiene como objeto crear un marco regulatorio que permita el acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis y sus derivados en el territorio nacional colombiano.*

En el marco de la Resolución 2023003135 del 27 de enero de 2023, que establece los trámites administrativos ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima, para la obtención de licencias de fabricación de derivados de cannabis, es fundamental tener en cuenta la Reglamentación Técnica emitida en la Resolución 2892 de 2017, la cual detalla los requisitos necesarios para la producción y fabricación de dichos derivados. Además, se debe cumplir con las disposiciones establecidas en la Resolución 1478 de 2006, que regula de manera integral el control, seguimiento y vigilancia de sustancias sometidas a fiscalización, medicamentos y productos relacionados, incluyendo aquellos que son considerados Monopolio del Estado. Estas normativas conjuntas garantizan un marco regulatorio sólido para la industria de los derivados de cannabis, promoviendo la seguridad y el cumplimiento de los estándares establecidos en el país.

El propósito de este documento es ofrecer una revisión de la evidencia sobre el uso terapéutico del cannabis. En este contexto, exploraremos las condiciones de salud y las características de las intervenciones en las cuales existe evidencia para el uso del cannabis con fines terapéuticos.

1 Objetivo

Documentar las condiciones en salud y características de las intervenciones para las cuales se reportan recomendaciones o evidencia de uso de cannabis medicinal.

2 Pregunta

- ¿Cuáles son las condiciones de salud en las que se ha reportado recomendaciones o evidencia del uso de cannabis medicinal?
- ¿Cuáles son las características de las formas de uso de cannabis medicinal en las condiciones reportadas?

3 Descripción de la tecnología

Cannabis sativa es una planta que contiene más de 100 fitocannabinoides. Los cannabinoides de origen vegetal o sintéticos interactúan con el sistema endocannabinoide humano (1). Las vías de administración son variadas, estas pueden ser: inhalación (fumado o vaporizado), oral, oromucosa, sublingual (p. ej. aceites), tópica, intravenosa, la rectal (2) y transdérmica.

El cannabis medicinal corresponde al uso de cannabis¹, de sus preparados o de sus principios activos como metabolitos, llamados cannabinoides (p. ej. el tetrahidrocannabinol o THC, cannabidiol o CBD y cannabinol o CBN, entre otros) como terapia para tratar algunas enfermedades o aliviar síntomas (3). Los cannabinoides más estudiados para su uso medicinal son THC y CBD (1,4).

El THC es un cannabinoide con indicaciones terapéuticas, que en dosis altas puede generar efectos psicoactivos (4); ya que actúa como agonista parcial de los receptores de cannabinoides tipo 1 (CB₁), produce los efectos como euforia, relajación y experiencias sensoriales intensas (5,6).

El CBD se ha considerado no psicoactivo, se ha descrito como un agonista de los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y de los receptores transitorios potenciales vaniloides tipo 1 (TRPV1), también puede mejorar la señalización del receptor de adenosina, sugiriendo que pueda tener efectos terapéuticos para el dolor e inflamación (6). Por otro lado, las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias pueden explicar su efecto neuroprotector (6). A pesar de que el CBD no se une de manera efectiva a los receptores cannabinoides CB₁ y CB₂, puede influir en su actividad al actuar como un modulador indirecto. De esta manera, el CBD puede modificar la acción del THC, y modular la señalización de estos receptores, lo que contribuye a sus efectos terapéuticos (7). Aunque se desconocen los mecanismos antiepilépticos del CBD, algunos autores mencionan que "pueden incluir efectos sobre

¹ En Colombia, se define 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"(10).

el transportador de nucleósidos equilibrantes; el receptor acoplado a proteínas G huérfano GPR55; el canal de receptor potencial transitorio de tipo vaniloide 1; el receptor 5-HT_{1a}; y los receptores de glicina $\alpha 3$ y $\alpha 1$ " (8). Existen preparaciones farmacéuticas que contrastan los efectos del CBD y THC para conseguir efectos terapéuticos (4).

Los productos elaborados a partir de cannabis pueden ser: medicamentos elaborados a nivel industrial con concentraciones fijas estandarizadas o preparados de cannabis, los cuales pueden tener una composición variable dependiendo de la variedad de cannabis, las condiciones de cultivo y almacenamiento (4,5).

Los medicamentos de cannabis o fármacos de cannabis hacen referencia a los productos que contienen cannabinoides (de origen vegetal o sintéticos) y que cuentan con autorización para su comercialización como fármaco, p. ej. Nabiximoles (Sativex[®]), dronabinol, marinol, Epidiolex[®] (5).

Actualmente, en Colombia se encuentran aprobados por INVIMA² productos de cannabis para uso medicinal que contienen como componente activo el cannabidiol (Sativex[®], Neviot[®], Cannepi[®], Trunerox[®]), aunque no es el caso para otros medicamentos con el mismo principio activo (p. ej. Epidiolex[®]). Los derivados sintéticos que simulan la acción del THC, como el dronabinol y la nabilona, no cuentan con aprobación por parte de INVIMA como medicamentos elaborados a partir de derivados de cannabis (estandarizados), ya sea solos o en combinación.

Por otro lado, los preparados de cannabis son "productos derivados de la *Cannabis sativa*, pueden incluir el cannabis crudo, como la parte florida, la resina comprimida o hachís, los aceites extraídos de la planta, los extractos de cannabis concentrados y otros preparados de cannabis, como geles blandos, tinturas o comestibles"(5). Se incluyen también las fórmulas magistrales, que pueden ser preparadas por un farmacéutico con base en una prescripción médica (5).

La preparación de las fórmulas magistrales se definen por la FDA como "una práctica en la que un farmacéutico autorizado, un médico autorizado o, en el caso de una instalación de subcontratación, una persona bajo la supervisión de un farmacéutico autorizado, combina, mezcla o altera los ingredientes de un fármaco para crear un medicamento adaptado a las necesidades de un paciente individual"(9); por lo tanto, es de uso personal y no son manufacturadas al por mayor. Las fórmulas magistrales no están aprobadas por la FDA.

En Colombia, las preparaciones magistrales se definen como "preparados elaborados por un establecimiento farmacéutico para atender una prescripción médica de un paciente individual, que requiere de algún tipo de intervención de variada complejidad" (10). Estas preparaciones deben cumplir normas específicas para este tipo de productos y su distribución es por prescripción médica, además, deben

² De acuerdo al [comunicado del 07 de junio de 2024](#) sobre información de registros sanitarios de síntesis química a base de cannabis.

describirse las concentraciones de tetrahidrocannabinol, cannabidiol y cannabinol (10).

4 Metodología

La presente revisión fue elaborada con base en el Metodología de revisiones sistemáticas rápidas para la toma de decisiones – CEIIDS (11).

4.1 Búsqueda, tamización, selección y evaluación de evidencia

Se realizó una búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica (GPC) y de consensos de expertos o *position statements* en bases electrónicas, sitios recopiladores y desarrolladores de GPC y a través del buscador Google. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline (a través de Pubmed) y Embase en junio de 2023 donde se incluyeron términos relevantes como "practice guideline", "guideline", "consensus development conference", "consensus development conference, NIH", y "practice guidelines as topic" en conjunto con términos relacionados con cannabis, como "cannabis", "endocannabino*", "nabiximol*", "sativex", "dronabinol", "marinol", "nabilone", "dexanabinol", "cesamet", "anandamide", y "levonantradol", desde el año 2018 hasta 2023. Las fuentes de información, las estrategias de búsqueda utilizadas y los resultados identificados se presentan en el Anexo 1.

4.1.1 Criterios de elegibilidad

Los documentos fueron seleccionados según los siguientes criterios de inclusión:

- Documentos cuyo tema principal correspondiera a uso de cannabis medicinal en cualquier condición de salud en idioma inglés o español sin restricción de año.
- Tipos de estudios: Guía de Práctica Clínica (GPC), consenso de expertos, *position statement* y *revisiones sistemáticas de revisiones*.
- Formato de publicación: reportes completos.
- Estado de publicación: resultados estudios publicados en revistas indexadas y literatura gris.

Para la selección, se priorizaron las GPC con mejor calidad, mayor alcance (población y tipos de cannabinoides especificados) y más recientes. Las condiciones que no fueran abordadas en las GPC revisadas, se abordaron con los consensos de expertos o revisiones sistemáticas de revisiones en el contexto colombiano (4,12).

4.2 Extracción y síntesis de información

Las revisoras realizaron la extracción de la siguiente información:

- Condición de salud
- Nombre del documento
- Características de la población
- Características de la intervención (Cannabinoide/Forma)
- Recomendaciones o conclusiones.

La síntesis de evidencia se presenta de manera narrativa y mediante tablas que resumen los principales hallazgos.

5 Resultados

Se identificaron 741 referencias a través de búsquedas en bases de datos electrónicas y 61 referencias mediante métodos de búsqueda complementarios. Las referencias preseleccionadas pasaron por la tamización primaria y tamización secundaria, luego de la cual, 10 GPC fueron evaluadas en su calidad metodológica con el instrumento AGREE II por dos evaluadores independientes (Ver Anexo 3). Para reportar la información de condiciones de salud no abordadas en las GPC identificadas, se tomó como fuente un consenso (13) y dos RSL (4,12). El número de referencias identificadas en la búsqueda, tamización y selección de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA en el Anexo 2.

5.1 Síntesis de evidencia

A continuación, por cada condición de salud, se presenta un resumen de las características de las poblaciones e intervenciones descritas en los documentos fuente, así como las recomendaciones o conclusiones de las RSL sobre el uso de cannabis medicinal. Posteriormente, se incluye la síntesis narrativa de la evidencia que los documentos tuvieron en cuenta para soportar sus recomendaciones o indicaciones de uso.

De manera complementaria, se presenta en el Anexo 4 con los sistemas de gradación usados en las GPC y en el Anexo 5 con la información del tratamiento, con base a la síntesis de evidencia reportada de las GPC o RSL seleccionadas como fuente de información.

5.1.1 Dolor

Tabla 1. Características de la población e intervenciones de las recomendaciones o indicaciones del uso de cannabis medicinal a partir de GPC o consenso en dolor.

Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
<p>Dolor crónico oncológico y no oncológico. Tipos de dolor crónico representados Dolor crónico no oncológico (28 ensayos; 3812 pacientes):</p> <p>Neuropático (11 ensayos; 1665 pacientes) Nociceptivo (2 ensayos; 378 pacientes) Nociplástico (5 ensayos; 230 pacientes) Cefalea por abuso de medicamentos (1 ensayo; 60 pacientes) Relacionado con espasticidad (7 ensayos; 1399 pacientes) Tipos mixtos (2 ensayos; 80 pacientes) Dolor crónico oncológico, no paliativo (4 ensayos; 1362 pacientes)</p>	<p>Los tipos de formulaciones de cannabis utilizadas abarcan tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), THC, CBD / cannabidivarina (CBDV) y palmitoiletanolamida (PEA). Estos cannabinoides se administraron a través de diversos modos, incluyendo cápsulas orales, aerosoles orales, gotas sublinguales y cremas transdérmicas</p>	<p>El grupo de expertos de la guía emitió una recomendación débil para ofrecer un ensayo de cannabis medicinal no inhalado o cannabinoides, además de la atención y el tratamiento estándar (si no es suficiente), para las personas que viven con cáncer o dolor crónico no oncológico.</p> <p>Beneficios potenciales</p> <ul style="list-style-type: none"> • El uso de cannabis medicinal o cannabinoides probablemente conduce a un pequeño aumento en la proporción de pacientes que experimentan una reducción significativa del dolor durante un periodo de 1 a 4 meses. Calidad de la evidencia GRADE moderada • La utilización de cannabis medicinal o cannabinoides probablemente conduce a un aumento muy pequeño en la proporción de pacientes que experimentan una mejora notable en el funcionamiento físico. Calidad de la evidencia GRADE alta • El uso de cannabis medicinal o cannabinoides no muestra un impacto sustancial en la mejora del funcionamiento emocional. Calidad de la evidencia GRADE alta • El uso de cannabis medicinal o cannabinoides no produce una mejora significativa en el funcionamiento de roles. Calidad de la evidencia GRADE alta • La utilización de cannabis medicinal o cannabinoides no resulta en una mejora notable en el funcionamiento social. Calidad de la evidencia GRADE alta • La utilización de cannabis medicinal o cannabinoides da como resultado un aumento menor en la proporción de pacientes que experimentan una mejor calidad del sueño (1,3 a 3,5 meses). Calidad de la evidencia GRADE alta

Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
		<p>Posibles daños</p> <ul style="list-style-type: none"> • El uso de cannabis medicinal o cannabinoides (durante un periodo de 1.3 a 3.5 meses) probablemente conduce a un ligero aumento en la proporción de pacientes que experimentan deterioro cognitivo. La calificación GRADE asignada a este desenlace es moderada. • La utilización de cannabis medicinal o cannabinoides (durante un período de 1 a 3,5 meses) probablemente conduce a un aumento menor en la proporción de pacientes que experimentan somnolencia. La calificación GRADE atribuida a este desenlace es moderada. - El uso de cannabis medicinal o cannabinoides durante un período de 1 a 4 meses resulte en un aumento menor en la proporción de pacientes que experimentan problemas de atención. La calificación GRADE para este desenlace es moderada.
Personas con dolor agudo	Cannabinoides	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor agudo: recomendamos fuertemente no utilizar medicamentos cannabinoides para el tratamiento del dolor agudo debido a la evidencia de ningún beneficio y daños conocidos (recomendación fuerte)

Fuente: Tomado a partir de (14–16)

5.1.1.1 Dolor crónico

Esta condición es abordada en la guía de práctica clínica, titulada "Recomendaciones rápidas: cannabis medicinal o cannabinoides para el dolor crónico", la cual aborda el papel del cannabis medicinal o los cannabinoides en personas que experimentan dolor crónico oncológico y no oncológico. El panel de expertos, formado por investigadores y médicos con experiencia en contenido, junto con los aportes de los pacientes, han emitido recomendaciones sobre el uso de cannabis para dolor crónico. Estas recomendaciones se basan en revisiones sistemáticas y se adhieren al enfoque GRADE para el desarrollo de directrices (14).

La evidencia subyacente a esta guía se deriva de una revisión sistemática que evalúa los efectos del cannabis medicinal, a menudo junto con la atención estándar, entre las personas que enfrentan dolor crónico oncológico y no oncológico (14).

Esta revisión incluye 32 ensayos clínicos aleatorios que reclutaron pacientes con una mediana de 71 individuos incluidos en los estudios (entre 20 y 657), con un rango de edad variado de 33 a 83 años y una distribución de género de aproximadamente 60% mujeres. Los ensayos abarcan varios tipos de dolor crónico, incluido el dolor neuropático, nociceptivo, nociplástico, dolor relacionado con la espasticidad y crónico por cáncer (14).

El espectro de cannabinoides administrados abarca fitocannabinoides, sintéticos y *endocannabinoide like*. Los tipos de formulaciones de cannabis utilizadas abarcan tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), THC, CBD/cannabidivarina (CBDV) y palmitoiletanolamida (PEA). Estos cannabinoides se administraron a través de diversos modos, incluyendo cápsulas orales, aerosoles orales, gotas sublinguales y cremas transdérmicas (14).

Para informar la recomendación de la guía, el panel identificó ocho desenlaces importantes para el paciente: alivio del dolor, funcionamiento físico, funcionamiento emocional, funcionamiento del rol, funcionamiento social, calidad del sueño, sustitución de opioides y eventos adversos. Esta última categoría se analizó dando prioridad al deterioro cognitivo, vómitos, deterioro de la atención, somnolencia, mareos, náuseas y diarrea. Además, se examinaron los posibles daños a largo plazo, con un enfoque en la dependencia del cannabis, los accidentes automovilísticos que resultan en lesiones, las caídas, la ideación suicida y el riesgo de suicidio asociado con el uso de cannabis medicinal o cannabinoides para el dolor crónico.

Beneficios potenciales (14):

- 27 estudios (3939 participantes): los autores de la guía sugieren que el uso de cannabis medicinal o cannabinoides probablemente conduce a un pequeño aumento en la proporción de pacientes que experimentan una reducción significativa del dolor. La "diferencia mínimamente importante" (MID por sus siglas en inglés) para la mejoría del dolor de los pacientes se definió como una reducción de 1 cm en una escala analógica visual de 10 cm durante un período de 1 a 4 meses. La clasificación GRADE para este resultado es moderada, lo que indica un nivel moderado de certeza en los hallazgos.
- 15 estudios (2425 participantes): los autores de la guía sugieren que la utilización de cannabis medicinal o cannabinoides probablemente conduce a un aumento muy pequeño en la proporción de pacientes que experimentan una mejora notable en el funcionamiento físico. La diferencia mínimamente importante para el funcionamiento físico mejorado en pacientes se estableció como una mejora de 10 puntos en una subescala de funcionamiento físico SF-36 de 0-100 puntos. La calificación GRADE atribuida a este desenlace es alta.
- 10 estudios (2115 participantes): los autores del guía indican que el uso de cannabis medicinal o cannabinoides no muestra un impacto sustancial en la mejora del funcionamiento emocional. La diferencia mínimamente importante para la mejora del funcionamiento emocional se definió como una mejora de 10 puntos en una subescala de funcionamiento emocional SF-36 de 0-100 puntos. La calificación GRADE asignada a este desenlace es alta.

- 7 estudios (1128 participantes): los autores de la guía concluyen que el uso de cannabis medicinal o cannabinoides no produce una mejora significativa en el funcionamiento de roles. La diferencia mínimamente importante para la mejora del funcionamiento del rol se definió como una mejora de 10 puntos en una subescala de funcionamiento físico del rol SF-36 de 0-100 puntos. La calificación GRADE asignada a este desenlace es alta.
- 8 estudios (1405 participantes): los autores de la guía concluyen que la utilización de cannabis medicinal o cannabinoides no resulta en una mejora notable en el funcionamiento social. La diferencia mínimamente importante para la mejora del funcionamiento social se estableció como una mejora de 10 puntos en una subescala de funcionamiento de rol social SF-36 de 0-100 puntos. La calificación GRADE asignada a este desenlace es alta.
- 9 estudios (2652 participantes): los autores de la guía concluyen que la utilización de cannabis medicinal o cannabinoides da como resultado un aumento menor en la proporción de pacientes que experimentan una mejor calidad del sueño (1,3 a 3,5 meses). La diferencia mínimamente importante para la mejora de la calidad del sueño se definió como una mejora de 1 cm en una escala analógica visual de 10 cm. La calificación GRADE asignada a este desenlace es alta.

Posibles daños a corto plazo (14):

- 5 estudios (1033 participantes): los autores de la guía concluyen que el uso de cannabis medicinal o cannabinoides (durante un periodo de 1.3 a 3.5 meses) probablemente conduce a un ligero aumento en la proporción de pacientes que experimentan deterioro cognitivo. La calificación GRADE asignada a este desenlace es moderada.
- 15 estudios (2505 participantes): los autores concluyen que la utilización de cannabis medicinal o cannabinoides (durante un período de 1 a 3,5 meses) probablemente conduce a un aumento menor en la proporción de pacientes que experimentan somnolencia. La calificación GRADE atribuida a este desenlace es moderada.
- 7 estudios (895 participantes), es probable que el uso de cannabis medicinal o cannabinoides durante un período de 1 a 4 meses resulte en un aumento menor en la proporción de pacientes que experimentan problemas de atención. La calificación GRADE para este desenlace es moderada.

5.1.1.2 Dolor agudo

En la guía simplificada para la prescripción de cannabinoides medicinales en atención primaria, que tuvo como objetivo en su RSL incluir revisiones sistemáticas (con y sin meta análisis) de ensayos clínicos aleatorizados del uso de cannabinoides en el manejo del dolor, espasticidad, náusea o vómito (16), reportaron una revisión sistemática de 7 ECA con resultados heterogéneos: disminución del dolor (1 estudio), aumento de dolor (1 estudio) y ningún efecto (5 estudios); los autores concluyen que los cannabinoides no tienen ningún efecto confiable comparado con placebo (16,17).

5.1.2 Pacientes en cuidados paliativos

Tabla 2. Características de la población e intervenciones de las recomendaciones o indicaciones del uso de cannabis medicinal a partir de GPC o consenso en pacientes con cuidados paliativos.

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
<p><i>Pacientes en cuidados paliativos (18)</i></p>	<p>Personas con enfermedad médica avanzada progresiva e incurable o en situación de terminalidad.</p> <p>La evidencia reportada corresponde a pacientes en cuidados paliativos con las siguientes condiciones de salud: cáncer, SIDA, enfermedad de Alzheimer y espasticidad (18).</p>	<p>Cáncer: THC, THC:CBD, dronabinol, cannabis sativa, nabilona.</p> <p>SIDA: cannabis sativa y dronabinol</p> <p>Enfermedad de Alzheimer: dronabinol</p> <p>Espasticidad: dronabinol</p>	<p>Dada la evidencia limitada sobre el tratamiento con cannabis medicinal en cuidados paliativos (18):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Debe usarse solo después de que los tratamientos estándar hayan fallado. Es posible que el cannabis medicinal interactúe con la quimioterapia y otros medicamentos utilizados en cuidados paliativos. Se necesitan más estudios. - Una regla general razonable sobre la interrupción del tratamiento puede ser que: el tratamiento debe interrumpirse si no se han detectado beneficios en ninguno de los resultados dentro de la duración típica de estos ensayos, es decir, de cuatro a 12 semanas. - Los síntomas que pueden beneficiarse son difíciles de definir en ausencia de evidencia. El cannabis medicinal podría probarse para abordar el tratamiento ineficaz por otras modalidades para los síntomas intratables, pero se detendría si ocurren eventos adversos o si se demuestra la falta de beneficio. - Los pacientes y los médicos que prescriben deben ser conscientes de los posibles eventos adversos, como somnolencia, náuseas y mareos. Los eventos adversos como confusión, dolor, diarrea o alucinaciones pueden afectar los objetivos generales de la medicina

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
			<p>paliativa y reducir la calidad de vida, y deben evaluarse caso por caso.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: Las dosis iniciales deben ser bajas y debe aumentarse en respuesta a la falta de eficacia hasta que la toxicidad supere cualquier beneficio.

Fuente: Tomado a partir de (18).

La guía australiana *Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of palliative care patients in Australia* (18) tuvo como objetivo en su RSL incluir participantes de cualquier edad, diagnosticados con cualquier enfermedad médica avanzada o en etapa terminal (19). En cuanto al diseño de estudios, se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECA) doble ciego o abiertos con diseño paralelo o cruzado y una duración de mayor o igual dos semanas y mayor a 10 pacientes por brazo de estudio (18).

Se seleccionaron nueve estudios para el análisis sistemático y cuatro estudios observacionales adicionales se tuvieron en cuenta para la elaboración de la guía (tres estudios para cáncer y uno para espasticidad). La evidencia recopilada se considera limitada en cuanto a número de estudios identificados y calidad de la evidencia. La información reportada corresponde a pacientes en cuidados paliativos con las siguientes condiciones de salud (18):

- Cáncer (8 estudios): no se encontró efecto en cuanto al uso de THC (n=1) ni de THC:CBD (n=3) en los desenlaces de dolor, apetito, náuseas y vómitos, trastornos del sueño, trastornos del estado de ánimo y calidad de vida relacionada con la salud. Tampoco se reportó efecto con el uso de dronabinol (n=2) en cuanto a cambio de peso, ingesta calórica, apetito, náuseas y vómitos, trastornos del sueño, calidad de vida relacionada con la salud. En el caso del uso de cannabis sativa (n=1) no se encontró efecto en desenlaces de cambio en náuseas, vómitos, trastornos del estado de ánimo, fatiga, pérdida de peso, anorexia, estreñimiento, función sexual, trastornos del sueño, picazón, dolor. Finalmente, no se reportó efectos del uso de nabilona en dolor, consumo de opiáceos, náuseas, ansiedad, malestar general, apetito. La calidad de la evidencia reportada fue baja (n=5) y moderada (n=3) (18).
- VIH-SIDA (3 estudios): un estudio reportó que el uso de cannabis sativa no tuvo efecto en el cambio de peso de los pacientes, mientras que el dronabinol (n=3) aumentó el peso e incrementó el apetito, pero no se encontró efecto para otros desenlaces como náuseas y vómitos, trastornos del estado de ánimo, calidad de vida relacionada con la salud. La calidad de los 3 estudios fue baja (18).

- Enfermedad de Alzheimer (1 estudio): el dronabinol no mostró diferencias sobre cambios en el peso, en la ingesta calórica y en cuanto a trastornos del estado de ánimo en comparación con el placebo. La calidad de la evidencia reportada fue baja, los autores mencionaron un tamaño de muestra pequeño, resultados diferentes entre los pacientes y posiblemente el tiempo no fue suficiente para evaluar el efecto (fue un estudio cruzado con 6 semanas para cada tratamiento) (18).
- Espasticidad (1 estudio): no se reportó efecto con el uso de dronabinol para el cambio en la espasticidad. La calidad de la evidencia reportada fue baja (18).

Hay ausencia de evidencia para el uso de cannabinoides de manera exclusiva o como alternativa de primera línea, por lo que se recomienda que debe usarse solo después de que los tratamientos estándar hayan fallado (18).

5.1.3 Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia

Tabla 3. Características de la población e intervenciones de las recomendaciones o indicaciones del uso de cannabis medicinal a partir de GPC o consenso en náuseas y vómito inducidos por quimioterapia.

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia (20,21).	Adultos con náuseas y vómito intratables inducidos por quimioterapia (náuseas o vómitos persistentes que no responden completamente a los antieméticos convencionales optimizados) (20).	Nabilona	<ul style="list-style-type: none"> • Considere la nabilona como un tratamiento complementario para adultos (≥ 18 años) con náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia que persisten con antieméticos convencionales optimizados (Recomendación débil a favor; GRADE) (20). • Al considerar la nabilona para adultos con náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, tenga en cuenta las posibles interacciones farmacológicas adversas, por ejemplo, con depresores del sistema nervioso central y otros fármacos activos a nivel central (20).
	Personas con náuseas y	Productos de cannabis	<ul style="list-style-type: none"> • Los productos de cannabis medicinal con alto contenido

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
	<p>vómitos inducidos por quimioterapia (21).</p>	<p>medicinal con alto contenido de THC</p> <p>Cannabis medicinal</p>	<p>de THC a veces pueden ser efectivos para las náuseas y los vómitos y solo deben recetarse después de que los tratamientos aprobados estándar más nuevos hayan fallado y cuando no estén contraindicados (21).</p> <ul style="list-style-type: none"> • En ausencia de evidencia de alta calidad, el médico tratante debe considerar los riesgos y beneficios de la monoterapia con cannabis medicinal o la prescripción conjunta de cannabis medicinal con medicamentos registrados (21). • El cannabis medicinal se puede evaluar para tratar síntomas intratables que no se controlan de manera efectiva con otras modalidades, pero se debe suspender si se producen efectos adversos significativos o si se demuestra la falta de beneficio. Este uso terapéutico es experimental (21). • Los pacientes y los médicos que prescriben deben ser conscientes de los eventos adversos, como somnolencia, mareos, euforia o trastornos gastrointestinales, que pueden afectar los objetivos generales de la terapia. Los eventos adversos y la revisión de la dosificación del cannabis medicinal deben ser evaluados y manejados caso

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
			<p>por caso por el médico tratante (21).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosificación y administración: no hay datos para recomendar una dosis inicial específica o una dosis de mantenimiento de acuerdo con la condición clínica que se esté tratando. Hay poca información sobre la dosis-respuesta en el tratamiento de las náuseas y los vómitos. En general, las dosis iniciales deben ser bajas y la dosis debe ajustarse en respuesta a la falta de eficacia, hasta que la toxicidad supere cualquier beneficio (21). • El médico que prescribe debe recopilar información de farmacovigilancia (21). • En ausencia de pruebas sólidas de dosificación específica e información sobre la administración de preparaciones específicas de cannabis para controlar las náuseas y los vómitos, el médico tratante que decida iniciar la terapia debe evaluar la condición clínica del paciente y monitorear la respuesta al tratamiento (21).

Fuente: Tomado a partir de (20,21).

Esta condición de salud es abordada en la GPC de NICE *Cannabis-based medicinal products* (20), la cual brinda recomendaciones para adultos con náuseas y vómitos persistentes, que no responden completamente a los antieméticos convencionales optimizados.

Aunque la búsqueda de información se planteó para productos medicinales a base de cannabis en general, la evidencia identificada fue solo para delta-9-

tetrahidrocannabinol (THC) (n=9), THC + proclorperazina (n=1), nabilona (n=14), dronabinol (n=2) y dronabinol + proclorperazina (n=1). Se incluyeron 24 estudios para adultos y 4 estudios con población pediátrica (3 ECA y un estudio no comparativo). Del total de estudios, solo uno abordó las náuseas y vómito inducidos por radioterapia, aunque no proporcionó información de efectividad sobre el uso de nabilona (20).

Para el caso de la nabilona, se reportó una reducción completa y parcial de las náuseas y vómito inducidos por quimioterapia en comparación con el uso de placebo y de proclorperazina, también se asoció con más eventos adversos como somnolencia, mareos y boca seca comparada con placebo (20).

En relación con el uso de THC, hay poca evidencia de efectividad y mayor frecuencia de eventos adversos en comparación con el uso de placebo ("feeling high", sedación y mareos). Por otra parte, la evidencia en cuanto a efectividad y eventos adversos fue poca con el uso de dronabinol (20).

Existen limitaciones en cuanto a la baja calidad de los estudios, falta de evidencia de eventos adversos a largo plazo y el uso de regímenes antieméticos con indicaciones restringidas o específicas en la mayoría de los estudios (metoclopramida, proclorperazina, domperidona y haloperidol). Dada la limitada evidencia en niños y jóvenes y en cuanto al uso de otros tipos de cannabinoides, no fue posible establecer otras recomendaciones para otros tipos de intervenciones ni para este subgrupo de población (20).

Considerando las limitaciones en la calidad de la evidencia, los eventos adversos, la incertidumbre alrededor de la dependencia y desarrollo de desórdenes psicológicos, el grupo desarrollador de esta guía no emitió una recomendación fuerte para el uso de nabilona (20).

La falta de información en cuanto a dosis, duración del tratamiento, requisitos en el seguimiento, criterios de suspensión y otras contraindicaciones, limitó al comité para poder emitir recomendaciones específicas para estos temas. Aunque refiere que esta información puede consultarse en el Resumen de Características del Producto (o *Summary Product Characteristics* - SPC).

En cuanto a las contraindicaciones, resaltan la importancia de tener precaución con el uso de nabilona en personas con antecedentes de trastornos psiquiátricos (p. ej. enfermedades maniaco-depresivas y esquizofrenia), en ancianos con hipotensión y enfermedades cardíacas.

La guía australiana *Guidance for the use of medicinal cannabis for the prevention or management of nausea and vomiting in Australia* (21) incluyó revisiones cuyos estudios tuvieran participantes de cualquier edad y cualquier tipo de náuseas y vómitos. Dentro de las intervenciones se consideraron estudios que evaluaran los cannabinoides farmacéuticos y de origen vegetal para prevenir o tratar náuseas o vómitos. Se incluyeron once revisiones para la síntesis de información, las cuales fueron seleccionadas luego de ser valoradas con AMSTAR (21).

Diez revisiones (57 estudios primarios) evaluaron el uso de cannabis medicinal en pacientes con náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, comparado con medicamentos (siendo algunos esquemas obsoletos actualmente) o placebo. Las conclusiones de las revisiones fueron mixtas (21).

En general, la guía menciona que el dronabinol y nabilona fueron más efectivos que el placebo y al menos igual de efectivos con antieméticos como proclorperazina, metoclopramida, tietilperazina, domperidona, clorpromazina, haloperidol, alizaprida para el control completo de náuseas y vómito. En general la evidencia fue calificada como de calidad moderada. Otra revisión sistemática, de calidad moderada, concluyó que el dronabinol o el THC no eran más efectivos que el placebo (21).

En cuanto a los nabiximols, una revisión sistemática de baja calidad concluye que es más efectivo que el placebo para el control completo de náuseas y vómito, para este desenlace tres revisiones de calidad baja a moderada reportaron que el levonatrado no demostró una efectividad superior frente a proclorperazina y clorpromazina (21).

Una revisión sistemática de alta calidad (4 estudios) concluye que hay evidencia de baja calidad a favor del uso de cannabis medicinal en el tratamiento de náuseas y vómito inducidos por quimioterapia. Con base a la información disponible los eventos adversos informados son: disforia y/o depresión, alucinaciones, delirios paranoides, somnolencia, boca seca (21).

5.1.4 Anorexia-caquexia relacionada en cáncer

Tabla 4. Características de la población e intervenciones de las recomendaciones o indicaciones del uso de cannabis medicinal a partir de GPC o consenso en anorexia-caquexia relacionada en cáncer.

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
Anorexia-caquexia en pacientes oncológicos (22)	La población de estudio estaba compuesta por pacientes adultos (≥ 18 años) con cáncer (independientemente del tipo, estadio o estado del tratamiento).	Cannabis o productos a base de cannabinoides (CBP)	<ul style="list-style-type: none"> La evidencia disponible es insuficiente para apoyar u oponerse a la utilización de cannabinoides para manejar el síndrome de anorexia-caquexia en individuos con cáncer (fuerza de la evidencia: Grado B; evaluación de la evidencia: Grado C; clasificación de las directrices: sin recomendación). Se sugiere no usar cannabinoides en pacientes sometidos a tratamientos

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
			<p>con inhibidores de puntos de control (fuerza de la evidencia: Grado III; evaluación de la evidencia: Grado B; clasificación de las directrices: sugerencia).</p> <p>Los datos emergentes sugieren que los cannabinoides podrían tener efectos adversos sobre la eficacia de los inhibidores de los puntos de control; por lo tanto, desaconsejamos su uso en estos pacientes.</p>

Fuente: Tomado a partir de (22)

Esta condición de salud fue abordada en una revisión sistemática de la evidencia sobre el uso de cannabinoides para el control de síntomas en pacientes con cáncer titulada "Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) expert opinion/consensus guidance on the use of cannabinoids for gastrointestinal symptoms in patients with cancer" (22), con el fin de revisar la evidencia sobre el uso de cannabinoides para el control de síntomas en pacientes con cáncer. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados de cannabinoides en comparación con placebo o un comparador activo en pacientes adultos con cáncer, independientemente del tipo, etapa o estado de tratamiento.

Se identificaron treinta y seis ensayos clínicos aleatorizados que cumplían los criterios de inclusión para esta revisión de síntomas gastrointestinales y 4 de ellos relacionados con anorexia-caquexia y alteración de la percepción quimiosensorial. Las poblaciones en los ensayos clínicos aleatorizados eran heterogéneas y muchos estudios tenían baja calidad, con falta de claridad en cuanto al método de aleatorización, enmascaramiento y ocultamiento de la asignación (22).

- el panel de expertos de dicho consenso indica que la evidencia disponible es insuficiente para apoyar u oponerse a la utilización de cannabinoides para manejar el síndrome de anorexia-caquexia en individuos con cáncer (fuerza de la evidencia: Grado B; evaluación de la evidencia: Grado C; clasificación de las directrices: sin recomendación).
- el panel de expertos de dicho consenso recomienda abstenerse de la administración de cannabinoides a pacientes sometidos a tratamientos con inhibidores de puntos de control (fuerza de la evidencia: Grado III; evaluación de la evidencia: Grado B; clasificación de las directrices: sugerencia).

Aunque hay escasez de pruebas para validar la eficacia de los cannabinoides, existen alternativas limitadas basadas en la evidencia para los pacientes que experimentan anorexia-caquexia. El panel de expertos tiene opiniones encontradas sobre la conveniencia de utilizar cannabinoides en este contexto. Si se contempla su uso, los

pacientes deben estar estrechamente supervisados, preferiblemente en el marco de un ensayo clínico (22).

5.1.5 Condiciones neurológicas

5.1.5.1 Epilepsia

Tabla 5. Características de la población e intervenciones de las recomendaciones o indicaciones del uso de cannabis medicinal a partir de GPC o consenso en epilepsia.

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
Epilepsia (20,23–25)	Personas con epilepsia severa resistente al tratamiento (20).	CBD THC en combinación con CBD (20).	<ul style="list-style-type: none"> El comité hizo la recomendación para la investigación sobre CBD y THC en combinación con CBD para la epilepsia grave resistente al tratamiento (20).
	Síndrome de Lennox-Gastaut en personas de 2 años o más (23).	Cannabidiol con clobazam Posología en la autorización de comercialización: Se administra por vía oral como una solución de cannabidiol de 100 mg/ml. La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg dos veces al día durante 1 semana. Después de 1 semana, debe aumentarse a una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día). Según la respuesta clínica individual y la tolerabilidad, cada	<ul style="list-style-type: none"> El cannabidiol con clobazam se recomienda como una opción para tratar las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut en personas de 2 años o más, solo si (23): <ul style="list-style-type: none"> la frecuencia de las crisis epilépticas se comprueba cada 6 meses y se suspende el cannabidiol si la frecuencia no ha descendido al menos un 30 % en comparación con los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento la empresa proporciona cannabidiol según el acuerdo comercial.
	Síndrome de Dravet en personas de 2 años o más (24).	mantenimiento de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día). Según la respuesta clínica individual y la tolerabilidad, cada	<ul style="list-style-type: none"> El cannabidiol con clobazam se recomienda como una opción para tratar las convulsiones asociadas con el síndrome de Dravet en personas de 2 años o más, solo si (24):

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
		<p>dosis se puede aumentar en incrementos semanales de 2,5 mg/kg dos veces al día hasta una dosis máxima recomendada de 10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día). Cualquier aumento de dosis por encima de 10 mg/kg/día debe tener en cuenta el beneficio y el riesgo individual (23,24)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - se comprueba la frecuencia de crisis convulsivas cada 6 meses, y se suspende el cannabidiol si la frecuencia no ha descendido al menos un 30% respecto a los 6 meses previos al inicio del tratamiento - la empresa proporciona cannabidiol de acuerdo con el arreglo comercial.
	<p>Epilepsia en población pediátrica y adultos jóvenes. La epilepsia es un trastorno del cerebro definido por al menos dos convulsiones no provocadas que ocurren con al menos 24 horas de diferencia, o el diagnóstico de un síndrome de epilepsia, o una convulsión no provocada con una alta probabilidad de convulsiones adicionales (25).</p>		<ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento de la epilepsia con cannabis medicinal o cannabinoides solo se recomienda como tratamiento complementario, es decir, además de los medicamentos antiepilépticos existentes (25). • Si el médico tratante decide iniciar la terapia con cannabis medicinal en pacientes con epilepsia, se recomienda que el CBD se use como terapia complementaria a los FAE (fármacos antiepilépticos) existentes en niños o jóvenes de hasta 25 años, con el objetivo principal de disminuir la frecuencia de las convulsiones y mejorar la calidad de vida general. Es probable que lograr la remisión total de las convulsiones sea raro. No hay pruebas suficientes para proporcionar recomendaciones para

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
			<p>adultos mayores de 25 años (25).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes y los médicos que prescriben deben ser conscientes de los posibles eventos adversos, como diarrea, somnolencia y cambios en el apetito. Los eventos adversos, como el empeoramiento de las convulsiones, las convulsiones, la diarrea grave o las dificultades de comportamiento, pueden afectar los objetivos del tratamiento de la epilepsia y aumentar la probabilidad de retirada del tratamiento, y deben evaluarse caso por caso. Si es probable que el tratamiento sea a largo plazo, es importante que los efectos secundarios del cannabis medicinal no sean mayores que los efectos secundarios experimentados con otros FAE, y que su respuesta al tratamiento se evalúe periódicamente (25). • En ausencia de pruebas sólidas para la dosificación y las preparaciones específicas de cannabis o cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia, se recomienda que, en caso de que el médico tratante decida iniciar la terapia con cannabis medicinal en pacientes con epilepsia, los pacientes deben ser reevaluados después de 12 semanas para detectar evidencia de respuesta al tratamiento (25). • En ausencia de pruebas sólidas para la dosificación y las preparaciones específicas de cannabis medicinal en el tratamiento de la epilepsia,

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
			<p>se recomienda que el CBD se use y se vuelva a evaluar después de doce semanas de terapia, para determinar si ha habido algún beneficio con su introducción (25).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los médicos que prescriben también deben ser conscientes de las posibles interacciones farmacológicas con el CBD y los fármacos antiepilépticos (25). • Comenzar con el CBD en el tratamiento de la epilepsia pediátrica necesita la participación de neurólogos pediátricos debido a la complejidad de los pacientes que probablemente busquen este tratamiento (25). • El consejo actual es que el CBD debe comenzar por vía oral a 5 mg/kg/día en dos dosis divididas. Luego, esto se puede aumentar semanalmente en 5 mg/kg/día a 20 mg/kg/día con una dosis máxima de 1 g/día. Los estudios más recientes que describen datos basados en el peso de los participantes informaron rangos de dosis de CBD de 2,5 a 20 mg/kg/día durante una duración media del tratamiento de 14 semanas. Los ECA anteriores informaron el uso de 100 mg de CBD administrados dos o tres veces al día durante un período de tratamiento de ocho a veintiséis semanas (25). • Hay poca información sobre la respuesta a la dosis, por lo que las dosis iniciales deben ser bajas y la dosis debe aumentarse en respuesta a la falta de eficacia hasta que se

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
			<p>alcance la dosis máxima o la toxicidad supere cualquier beneficio. Si la eficacia es limitada o los eventos adversos superan la eficacia, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento (25).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se debe tener en cuenta la vigilancia regular de las interacciones farmacológicas y las funciones hepáticas al considerar la continuación o suspensión del CBD. El médico prescriptor y el farmacéutico deben recopilar información sobre farmacovigilancia. Esto ayudará a refinar los documentos de orientación y proporcionará datos adicionales (25).

Fuente: Tomado a partir de (20,23–25)

Esta condición de salud es abordada en la GPC de *NICE Cannabis-based medicinal products* (20), la búsqueda de evidencia se orientó al uso de productos medicinales a base de cannabis en adultos, jóvenes, niños y bebés con epilepsia severa resistente a tratamiento.

La revisión de literatura incluyó cuatro ECA que evaluaron el uso de aceite de CBD para el tratamiento de síndrome de Dravet (n=2) y de Lennox-Gastaut (n=2). Adicionalmente, incluyeron 11 estudios observacionales los cuales, en su mayoría, también evaluaron el uso de aceite de CBD (2 usaron cápsulas que contenían delta-THC y CBD); las condiciones de salud estudiadas en los estudios observacionales correspondieron a: síndrome de Dravet (n=1) epilepsia intratable (n=8; 6 con aceite de CBD y 2 con aceite de CBD:THC), síndrome de epilepsia relacionado con infección febril (n=1) y epilepsia farmacorresistente en el complejo de esclerosis tuberosa (n=1) (20).

Los eventos adversos reportados con más frecuencia son: somnolencia, disminución del apetito, infección del tracto respiratorio superior, pirexia, diarrea y estado epiléptico (20).

Dada la muy baja calidad de la evidencia y el número limitado de estudios incluidos, el comité desarrollador se abstuvo de emitir recomendación de uso de productos medicinales a base de cannabis, solo emitió recomendación de investigación (20).

Esta guía remite dos guías de evaluación de tecnología publicadas por NICE, sobre cannabidiol con clobazam para el tratamiento de convulsiones asociadas a con el síndrome de Lennox-Gastaut (23) y el síndrome de Dravet (24). La evidencia considerada por parte del comité de evaluación fue presentada por GW Pharma, una revisión de esta información por parte del grupo de revisión de evidencia y el informe técnico desarrollado por el compromiso de las partes interesadas (23,24).

En el caso de **síndrome de Dravet** se revisó la evidencia de dos ECA (ambos con seguimiento de 14 semanas) realizados con pacientes menores de 18 años, aproximadamente dos tercios de los participantes de los dos ensayos tomaban clobazam, este grupo se consideró como relevante para la evaluación por parte del comité (24). Los ensayos fueron:

- GWPCARE1: se comparó el cannabidiol con la dosis de mantenimiento más alta (20 mg/kg/día) con placebo, adicionando la atención habitual en ambos grupos. En pacientes que usaron cannabidiol 20 mg/kg/día, se encontró una reducción del número de ataques convulsivos y no convulsivos comparado con placebo (24).
- GWPCARE2: se compararon dos dosis de mantenimiento de cannabidiol (10 mg/kg/día y 20 mg/kg/día) con placebo, adicionando la atención habitual en los grupos. En pacientes que tomaron cannabidiol 10 mg/kg/día comparado con placebo, la reducción en las crisis convulsivas cada 28 días fue del 37% ($p=0,0042$), los clínicos y pacientes la consideraron como una reducción significativa. También hubo una reducción de la frecuencia de las convulsiones totales cada 28 días del 43 % en comparación con el placebo ($p = 0,0003$) (24).

El comité consideró que los hallazgos se podrían extrapolar a la población adulta, sin embargo, hay incertidumbre al no haber sido una población incluida en los estudios (24). El comité concluyó que el uso de cannabidiol con clobazam reduce la frecuencia de las convulsiones en comparación con la atención habitual, aunque el efecto después de tres años es incierto (24). En cuanto a las dosis, la Agencia Europea de Medicamentos concluyó que la respuesta a la dosis entre 10 mg/kg/día no era diferente a la de 20 mg/kg/día (24).

Los eventos adversos más comunes fueron somnolencia, disminución del apetito, diarrea, fiebre, fatiga y vómitos. Los efectos adversos en su mayoría se calificaron como leve y tolerables (24). La información sobre seguridad sería disponible con los resultados del ensayo GWPCARE5 que está en curso. Los eventos adversos deben tenerse en cuenta al momento de considerar el tratamiento con cannabidiol. El uso de cannabidiol con clobazam después de 2 tratamientos en la vía de tratamiento se consideró apropiado, es decir cuando dos fármacos antiepilépticos no han controlado adecuadamente las convulsiones (24).

Para el caso del **síndrome de Lennox-Gastaut**, se revisó la evidencia de dos ECA (ambos con seguimiento de 14 semanas) realizados con pacientes adultos, aproximadamente la mitad de los participantes de estos ensayos tomaban clobazam,

este grupo se consideró como relevante para la evaluación por parte del comité (23). Los ensayos fueron:

- GWPCARE3: se comparó el cannabidiol (10 mg/kg/día y 20 mg/kg/día) con placebo, adicionando la atención habitual en los grupos. En pacientes que tomaron cannabidiol 10 mg/kg/día comparado con placebo, la reducción en las convulsiones atónicas cada 28 días fue del 30% ($p=0,0355$), los clínicos y pacientes la consideraron como una reducción significativa. También hubo una reducción de la frecuencia de las convulsiones totales cada 28 días del 37% en comparación con el placebo ($p=0,0025$). (23).
- GWPCARE4: se comparó el cannabidiol con la dosis de mantenimiento más alta (20 mg/kg/día) con placebo, adicionando la atención habitual en ambos grupos. Se encontró una reducción en la cantidad de crisis atónicas y no atónicas. La dosis de mantenimiento autorizada es de 10 mg/kg/día, permitiéndose aumentos de dosis hasta un máximo de 20 mg/kg/día (23).

Los eventos adversos más comunes fueron somnolencia y diarrea, los efectos adversos en su mayoría se calificaron como leve y tolerables. La información sobre seguridad sería disponible con los resultados del ensayo GWPCARE5 que está en curso. Los eventos adversos deben tenerse en cuenta al momento de considerar el tratamiento con cannabidiol (23).

El comité concluyó que el uso de cannabidiol con clobazam reduce la frecuencia de las convulsiones en comparación con la atención habitual, aunque el efecto después de tres años es incierto. En cuanto a las dosis, la Agencia Europea de Medicamentos concluyó que la respuesta a la dosis entre 10 mg/kg/día no era diferente a la de 20 mg/kg/día(23). El uso de cannabidiol con clobazam después de 2 tratamientos en la vía de tratamiento se consideró apropiado, es decir cuando dos fármacos antiepilépticos no han controlado adecuadamente las convulsiones (23).

La guía australiana *Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of epilepsy in paediatric and young adult patients in Australia* (25) incluyó revisiones cuyos estudios tuvieran participantes de cualquier edad, con cualquier tipo de epilepsia o crisis epiléptica. Dentro de las intervenciones, se consideraron estudios que evaluaran los cannabinoides farmacéuticos y de origen vegetal para prevenir o tratar la epilepsia y las crisis epilépticas (26). Se incluyeron 35 artículos para la síntesis de información (36 estudios individuales: 6 ECA y 30 estudios observacionales) (25).

Entre los resultados se reportó (25):

- *Reducción del 50% o más en la frecuencia de convulsiones:* en dos ECA ($n=291$) se encontró mayor probabilidad de producir una reducción $\geq 50\%$ de la frecuencia usando CBD en comparación con placebo (RR: 1,74; IC95%: 1,24-2,43). En 17 estudios observacionales se encontró esta reducción en el 48,5% ($n= 970$; IC95%: 39,0-58,1). No se reportaron diferencias entre los

tipos de epilepsia, la edad de los participantes o el riesgo de sesgo del estudio. La calidad de la evidencia fue baja, según GRADE.

La evidencia en el caso de los extractos orales de cannabis, CBD:THC y cannabis sativa muestra que podría ayudar a alcanzar una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de convulsiones; sin embargo, esta evidencia se considera insuficiente y fue calificada con una certeza muy baja, según GRADE.

- *La ausencia de convulsiones*: en tres ECA se encontró mayor probabilidad de lograr este desenlace usando CBD comparado con el placebo (RR: 6,17; IC95%: 1,5-25,32). La prevalencia agrupada para la ausencia de convulsiones, a partir de cuatro estudios observacionales, fue del 8,5% (IC95%: 3,8-14,5). La calidad de la evidencia fue baja, según GRADE.
- La evidencia en el caso de los extractos orales de cannabis y CBD:THC/THCA indica que podría ayudar a alcanzar la ausencia de convulsiones; sin embargo, esta se considera insuficiente y fue calificada con una certeza muy baja, según GRADE.
- Calidad de vida: en dos ECA se encontró mayor probabilidad de que padres o cuidadores informaran una mejoría en el estado general del paciente, según *Patient Global Impression of Change Scale*, usando CBD en comparación con placebo (RR: 1,73; IC95%: 1,33-2,26). No se reportaron diferencias entre los tipos de epilepsia, la edad de los participantes o el riesgo de sesgo del estudio. La calidad de la evidencia fue baja, según GRADE. En estudios observacionales se encontró mejoría en la calidad de vida con el uso de cannabis en el 55,8% (n= 970; IC95%: 40,5-70,6). La calidad de la evidencia fue muy baja, según GRADE.
La evidencia en el caso de los extractos orales de cannabis, CBD:THC, THC y cannabis sativa muestra que podrían mejorar la calidad de vida; sin embargo, esta evidencia se considera insuficiente y fue calificada con una certeza muy baja, según GRADE.
- Eventos adversos: en tres ECA (n=516) se encontró mayor riesgo de presentar cualquier evento adverso a usando CBD en comparación con placebo (RR: 1,24; IC95%: 1,13-1,36). La calidad de la evidencia fue baja, según GRADE. En 12 ensayos no controlados se encontró que el 50,6% (n= 651; IC95%: 31,7-69,4) presentó algún evento adverso al usar cannabis medicinal. La calidad de la evidencia fue muy baja, según GRADE.
Dentro de los eventos reportados se encuentran: diarrea, somnolencia, disminución de apetito, aumento de apetito, empeoramiento de las convulsiones, pirexia, fatiga, estado epiléptico, problemas gastrointestinales, irritabilidad, aumento o pérdida de peso, náuseas, vómitos

En cuanto interacciones farmacológicas se reportó un estudio que investigó la interacción entre cannabidiol (CBD; Epidolex) y los FAE de uso común, se encontró que al aumentar la dosis de cannabidiol se aumentaban los niveles séricos de topiramato, rufinamida y N-desmetilclobazam y hubo una disminución en los niveles séricos de clobazam. Se reportaron resultados anormales de la función hepática en pacientes con uso concomitante de valproato. Según lo anterior, los autores resaltan la importancia del monitoreo de los niveles séricos de los FAE y las pruebas de la función hepática en el tratamiento con CBD.

5.1.5.2 Esclerosis múltiple (dolor y espasticidad)

Tabla 6. Características de la población e intervenciones de las recomendaciones o indicaciones del uso de cannabis medicinal a partir de GPC o consenso en esclerosis múltiple.

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
<i>Esclerosis múltiple (20,27)</i>	Adultos, jóvenes con espasticidad.	Medicamento a base de cannabis Uso de Sativex inhalado THC:CBD	<p>Ofrezca un ensayo de 4 semanas de THC:CBD en aerosol para tratar la espasticidad de moderada a grave en adultos con esclerosis múltiple, si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • otros tratamientos farmacológicos para la espasticidad no son eficaces • después del ensayo de 4 semanas, continúe con el aerosol de THC: CBD si la persona ha tenido al menos una reducción del 20% en los síntomas relacionados con la espasticidad en una escala de calificación numérica de 0 a 10 informada por el paciente. • el tratamiento con THC: CBD en aerosol debe iniciarlo y supervisarlos un médico con experiencia especializada en el tratamiento de la espasticidad debida a la esclerosis múltiple, de acuerdo con su autorización de comercialización. • el uso de medicamentos a base de cannabinoides, como tratamiento complementario, para el manejo del dolor en personas con EM que no logran una respuesta adecuada a otras modalidades. Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. • El uso de medicamentos a base de cannabinoides, como tratamiento complementario, para el manejo del espasmo muscular en personas con EM que no logran una respuesta adecuada a otras modalidades. Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada.

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
			<ul style="list-style-type: none"> El uso de medicamentos a base de cannabinoides, como tratamiento complementario, para el tratamiento del trastorno del sueño en personas con EM que no logran una respuesta adecuada a otras modalidades. Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad.

Fuente: Tomado a partir de (20,27)

Esta condición de salud es abordada en la GPC de *NICE Cannabis-based medicinal products* (20), la cual brinda recomendaciones para adultos, jóvenes y niños con espasticidad.

Aunque la búsqueda de información se planteó para productos medicinales a base de cannabis en general, la evidencia presenta el uso de spray TCH: CBD- Sativex (n=8) cápsulas de THC (n=7), que incluye 15 estudios (ninguno de ellos en población pediátrica), 12 estudios que evalúan el manejo de espasticidad en esclerosis múltiple, dos estudios espasticidad en enfermedad neurona motora y un estudio investigó la espasticidad resultante de una lesión en médula espinal (20).

En la mayoría de estudios se evaluó el uso del spray TCH: CBD- Sativex para las personas con esclerosis múltiple, los resultados de estos estudios fueron de baja calidad y presentaron seguimiento muy corto, al igual que alto riesgo de sesgo debido a información limitada sobre la aleatorización de los participantes, falta de información en ocultación de la asignación, así como del cegamiento. Solo 2 estudios examinaron el uso de productos medicinales a base de cannabis para personas con enfermedad de la neurona motora y 1 evaluó el uso para personas con lesión en la médula espinal (20).

Sin embargo, se encontró evidencia clínica que demostró mejoras en la espasticidad reportada por los pacientes con aerosol de THC: CBD comparado con el placebo y los eventos adversos fueron similares entre ambos grupos, el grupo desarrollador de esta guía recomendó el aerosol de THC: CBD Sativex como una opción de tratamiento para la espasticidad moderada a grave en adultos con esclerosis múltiple cuando otros tratamientos farmacológicos no habían sido eficaces(20).

Con respecto al uso de otros medicamentos a base de cannabis los desarrolladores de la guía indican que no se pudo evaluar con seguridad los beneficios y eventos adversos de los otros tratamientos por lo cual no generó recomendación respecto al uso de los mismos (20).

La guía de práctica clínica canadiense para el uso de cannabis y productos a base de cannabinoides en el tratamiento del dolor crónico y las enfermedades concomitantes (27), tuvo como objetivo en su RSL incluir personas de cualquier edad con dolor crónico o no agudo (dolor de más de 3 meses de duración) y enfermedades concurrentes: trastornos del sueño, trastornos del estado de ánimo (ansiedad, depresión, trastorno de estrés postraumático), trastornos por consumo de alcohol y trastornos por consumo de opiáceos (27).

- 2 estudios evaluaron el uso de productos medicinales a base de cannabinoides en participantes con esclerosis múltiple y dolor (9 ECAS, 2 open-label y un estudio transversal)
- Siete estudios incluyeron Sativex tres estudios incluyeron extractos de cannabis en cápsula y dos incluyeron cannabis planta entera
- Nueve de 10 estudios reporto mejoría en el dolor asociado con el uso de productos medicinales a base de cannabinoides, la mayoría de estos estudios se vieron limitados por el tamaño de la muestra, la duración corta en cuanto al seguimiento, y falta de información en cuanto al cegamiento de los participantes.

Es por eso que los desarrolladores de la guía recomiendan (27):

- El uso de medicamentos a base de cannabinoides, como tratamiento complementario, para el manejo del dolor en personas con EM que no logran una respuesta adecuada a otras modalidades. Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada.
- El uso de medicamentos a base de cannabinoides, como tratamiento complementario, para el manejo del espasmo muscular en personas con EM que no logran una respuesta adecuada a otras modalidades. Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada.
- El uso de medicamentos a base de cannabinoides, como tratamiento complementario, para el tratamiento del trastorno del sueño en personas con EM que no logran una respuesta adecuada a otras modalidades. Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad.

5.1.5.3 Lesiones medulares

Tabla 7. Características de la población e intervenciones de los estudios incluidos en las RSL en relación al uso de cannabis medicinal en lesiones medulares

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Resultados/Conclusiones de la RSL
Lesiones medulares (12)	Personas con lesión medular	1'-dimetilheptil- Δ 8 tetrahidrocannabinol-11-oico (CT-3) Dronabinol	- THC y CBD mostraron mejoría del dolor comparado con placebo. Ningún estudio que evaluó dolor por EVA encontró diferencias clínicamente significativas. La evidencia es

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Resultados/Conclusiones de la RSL
		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.	<p>contradictoria respecto a dronabinol para mejoría del dolor comparado con placebo (12,28).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducción de la espasticidad con cannabinoides (12,28). - Se presentaron efectos adversos leves a moderados (12,28). - La importancia clínica en la magnitud del dolor y espasticidad son poco claras y la evidencia es de baja calidad (12,28).

Fuente: Tomado a partir de (12).

Con base en la revisión de UdeA (12), una revisión de literatura de calidad moderada del 2020 incluyó 34 estudios (8 experimentales y 26 observacionales) y se describen resultados de los desenlaces: dolor y espasticidad (12):

- *Dolor*: en 6 estudios experimentales se reportó mejoría para este desenlace. Un estudio reportó reducción del dolor con el uso de CT-3 (3 horas luego de su administración vía oral) en comparación con placebo. El estudio fue calificado como de buena calidad. Por otra parte, 3 ECA reportaron disminución del dolor con el uso de cigarrillos, THC vaporizado y aerosoles sublinguales de CBD o THC, comparados con placebo. Los estudios fueron calificados como de calidad regular. Otro estudio no encontró efectos para este desenlace con el uso de dronabinol oral (estudio calificado de mala calidad), en contraste un estudio de antes y después reportó disminución del dolor, aunque no se mantuvo en el seguimiento a los 8 y 43 días. En los estudios identificados no se encontró mejoría en la alodinia. No se encontraron efectos en los estudios que evaluaron el desenlace con Escala Visual Análoga (EVA) (12).
- *Espasticidad*: En los 5 estudios experimentales que abordaron este desenlace, se encontró reducción de la espasticidad con el uso de cannabinoides (12).
- *Efectos secundarios*: se identificaron leves y moderados, p.ej. fatiga, déficits cognitivos (12).

5.1.5.4 Enfermedad de Parkinson

Tabla 8. Características de la población e intervenciones de los estudios incluidos en las RSL en relación al uso de cannabis medicinal en enfermedad de Parkinson

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Resultados/Conclusiones de la RSL
Enfermedad de Parkinson (4,12)	Personas con enfermedad de Parkinson	Nabilona CBD	<ul style="list-style-type: none"> - Nabilona fue superior en disminuir duración de discinesia inducida por levodopa en 7 pacientes comparado con placebo. - Un ECA 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 (12,29). - Baja certeza en la evidencia para los síntomas motores, los resultados de estudios no controlados no fueron confirmados por ECA (12,29).
	Pacientes adultos de 18 años de edad y mayores, diagnosticados con EP idiopática. Se excluyeron pacientes que tenían algún trastorno neurodegenerativo comórbido	CBD, nabilona, cannabis "propio del participante", endocannabinoide anandamida y extracto etanólico de Cannabis sativa estandarizado a 3,5 mg de Δ9-THC y 1,25 mg de CBD por cápsula. Dosis variables: estándar, basadas el peso del paciente y dosis escalonadas. Ruta de administración: cápsulas orales o fumada Duración: en promedio entre 2	<ul style="list-style-type: none"> - Aunque los estudios observacionales establecen el alivio subjetivo de los síntomas y el interés por el cannabis medicinal entre los pacientes con EP, no hay pruebas suficientes para respaldar su integración en la práctica clínica para el tratamiento de los síntomas motores. Esto se debe principalmente a la falta de datos de buena calidad (4,30).

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Resultados/Conclusiones de la RSL
		meses a 1,5 años.	

Fuente: Tomado a partir de (4,12,29,30).

Con base en la revisión de UdeA, una revisión de literatura de calidad moderada del 2020 incluyó 14 estudios (5 ECA, 9 estudios no controlados). En dos ECA se encontraron beneficios: reducción en las discinesias inducidas por levado y reducción de la ansiedad y amplitud del temblor, respectivamente. Los estudios no controlados reportaron mejoría en los síntomas motores y no motores con el uso de cannabis (12). En dos estudios reportaron efectos secundarios psicotrópicos con el uso de nabilona (p. ej. paranoia, sueños vividos, pesadillas y alucinaciones visuales escénicas) (12).

Por otro lado, la revisión de IETS encontró una RSL que incluyó 6 ECA y 9 estudios observacionales. Las intervenciones reportadas fueron CBD (n=3), nabilona (n=2), cannabis "propio del participante" (n=2), endocannabinoide anandamida (n=1) y extracto etanólico de Cannabis sativa estandarizado a 3,5 mg de Δ 9-THC y 1,25 mg de CBD por cápsula (n=1). Los estudios compararon frente a placebo neurotensina, neuroquinina B o ningún grupo de control. Las dosis fueron variables: algunas fueron estándar, otras basadas el peso del paciente y dosis escalonadas.

Los resultados reportados fueron:

- Mejoría en la función motora:** trece estudios evaluaron este desenlace (4 ECA), hubo heterogeneidad respecto a la forma de medición, utilizaron la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS), mediciones de la amplitud del temblor, escalas subjetivas de discapacidad motora o autoinformes de los pacientes sobre la mejoría de los síntomas motores. Uno de los ECA (24 pacientes) que usó dosis única de CBD oral reportó una mejoría para la amplitud del temblor, pero no en cuanto a su frecuencia. Los datos de los otros 3 ECA (83 pacientes) fueron analizados de manera agrupada y no se encontró mejoría en los puntajes de UPDRS III para los pacientes que usaron cannabis medicinal (DM: -0.21; IC del 95 %: -4,15 a 3,72; p = 0,92).

De los tres estudios de etiqueta abierta, dos reportaron una mejoría en el promedio de las puntuaciones de UPDRS III (p<0,001). De los estudios retrospectivos, dos informaron una mejoría subjetiva de en los síntomas motores, tres reportaron una mejoría significativa en la carga de síntomas motores a través del autoreporte, finalmente, un estudio no encontró diferencias entre quienes usaron cannabis medicinal y quienes no lo hicieron usando la subescala motora de una escala neurológica subjetiva. Los autores reportaron que todos los estudios incluidos tuvieron un alto riesgo de sesgo.
- Discinesia:** se identificó heterogeneidad en cuanto a los instrumentos de medición, aunque el usado comúnmente fue el UPDRS IV. Un ECA reportó mejoría de la discinesia inducida por levodopa con el uso de nabilona. En cuatro

de los estudios restantes no se encontraron diferencias. Dos estudios retrospectivos informaron descriptivamente una mejoría subjetiva de la discinesia.

- **Seguridad:** En ningún estudio se reportó eventos adversos graves, de manera general hubo buena tolerancia. Generalmente, este desenlace se evaluó con autoreporte y los efectos secundarios se evaluaron por un periodo de 4 semanas o menos. Los efectos secundarios informados con mayor frecuencia fueron fatiga, inestabilidad y mareos. Un ECA reportó el retiro de dos participantes del brazo de intervención por presentar vértigo e hipotensión postural respectivamente. De 2266 participantes de estudios que reportaron seguridad, 15 suspendieron el tratamiento por efectos secundarios intolerables o ineficacia.

El estudio de Balash et al. (durante el seguimiento de 19,1 meses) informó efectos clasificados como psicotrópicos en 18 pacientes (38%): confusión, ansiedad, alucinaciones, amnesia a corto plazo y psicosis, los efectos adversos físicos reportados por 21 pacientes (45%) incluyeron: inestabilidad, mareos, disnea y tos, con el uso de *Cannabis sativa* (flores/hojas fumadas) o ingestión de aceite.

5.1.5.5 Parálisis cerebral infantil (PCI)

Tabla 9. Características de la población e intervenciones de los estudios incluidos en las RSL en relación al uso de cannabis medicinal en PCI.

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Resultados/Conclusiones de la RSL
Parálisis cerebral infantil (PCI) (12)	Niños de 1 a 17 años con desórdenes motores complejos	Aceite al 5% enriquecido con cannabidiol de la cepa Avidekel: -relación 6:1 cannabidiol (6 mg) a THC (0.99 mg) y -relación 20:1 cannabidiol (6 mg) a THC (0.3 mg).	<ul style="list-style-type: none"> - El uso de aceite al 5% enriquecido con cannabidiol mejoró la espasticidad y el sueño en un RCT (12,31,32). - Dentro de los efectos negativos potenciales: aumento de la CPK, empeoramiento de convulsiones, cambios de comportamiento y somnolencia (12,32). - Los eventos adversos fueron significativos (12,31). - Baja certeza de la evidencia la cual es insuficiente en seguridad y efectividad (12,31,32).

Fuente: Tomado a partir de (12,31,32).

La revisión de UdeA identificó dos revisiones que incluyeron 11 y 12 estudios, respectivamente, ambas de calidad moderada. Los resultados reportados fueron a partir del mismo estudio (Libzon et al. 2018) identificado en ambas revisiones. Este estudio incluyó 25 niños de 1 a 17 años con desórdenes motores complejos y comparó dos formulaciones con dos tipos de relación CBD: THC (6:1 y 20:1). Los resultados reportados fueron:

- *Espasticidad producto de la parálisis*: se encontró mejoría en las puntuaciones de la Escala de Calificación Numérica (NRS) en dos grupos que usaron diferentes productos de aceite de cannabidol al 5%. La evidencia es limitada y de baja calidad.
- *Trastornos del sueño en PCI*: se encontró mejoría en el sueño (con base en escalas numéricas de calificación del sueño) al usar la formulación con relación 6:1. La certeza en la evidencia es baja para la efectividad y seguridad.

5.1.6 Condiciones de salud mental

Tabla 10. Características de la población e intervenciones de las recomendaciones o indicaciones del uso de cannabis medicinal a partir de GPC o consenso en condiciones de salud mental.

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
<i>Condiciones de salud mental</i> (13)	Adultos (mayores de 18 años) con enfermedad mental: desórdenes de ansiedad (n=3), trastorno de estrés postraumático (n=1), trastornos psicóticos (n=6), anorexia nerviosa (n=2), manejo de la dependencia a cannabis (n=9), dependencia de la nicotina/opioide (n=5), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (n=1) y trastorno de Tourette (n=2).	THC (nabilona, dronabinol nabiximols) y productos de CBD *Ningún estudio utilizó cannabis seco combustible o comestibles de cannabis	Con respecto al uso de cannabis y cannabinoides productos en enfermedades mentales, basado en la evidencia actual, la <i>Canadian Psychiatric Association (CPA)</i> : <ul style="list-style-type: none"> • Reconoce que actualmente no existen indicaciones aprobadas por <i>Health Canada</i> para el uso de cannabis o productos cannabinoides para el tratamiento de enfermedades mentales. • Reconoce que existe cierta evidencia limitada sobre el uso de productos cannabinoides (excluyendo el cannabis deshidratado combustible y los comestibles de cannabis) para el tratamiento de enfermedades mentales, pero la base de evidencia es actualmente de baja calidad e inferior a la requerida para cumplir con la evidencia de Nivel 1. • Desaconseja encarecidamente el consumo de cannabis y productos cannabinoides por parte de cualquier persona que padezca una enfermedad mental. El uso de cannabis o de un producto cannabinoide nunca debe retrasar (o reemplazar) formas de

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
			<p>tratamiento más basadas en la evidencia. Alentamos a los pacientes a discutir los daños potenciales del uso con su médico tratante.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recomienda que los profesionales de la salud mental deben abordar el asesoramiento sobre tratamientos basados en cannabinoides con la debida precaución debido a los efectos secundarios conocidos y la falta de ECA positivos. • Recomienda que cualquier discusión sobre el posible beneficio terapéutico de los productos cannabinoides se equilibre con el riesgo de resultados adversos (p. ej., empeoramiento de la enfermedad subyacente, adicción, deterioro cognitivo) y debe estar dentro del contexto de la metodología de los ECA actuales, que incluye productos de cannabinoides cuidadosamente seleccionados, dosificación, control de efectos secundarios y administración reglamentada de medicamentos. • Para evaluar mejor si los productos a base de cannabinoides tienen algún valor terapéutico, se necesitan ECA más amplios basados en hipótesis y basados en la neurociencia, que deben incluir productos de menor riesgo variados (p. ej., baja concentración de THC), intervalos de dosis y vías de administración. Reducir la brecha de conocimiento con ECA de alta calidad debe ser una prioridad para todas las partes interesadas.

Fuente: Tomado a partir de (13).

El *position statement* de la Asociación de Psiquiatría Canadiense (*Canadian Psychiatric Association-CPA*) (13) basó sus conclusiones en la revisión de literatura que incluyó ECA en mayores de 18 años, para examinar el potencial beneficio de cannabis y productos cannabinoides para tratar la enfermedad mental. Se seleccionaron 29 ECA que abarcaron las siguientes condiciones: desórdenes de ansiedad (n=3), trastorno de estrés postraumático (n=1), trastornos psicóticos (n=6), anorexia nerviosa (n=2), manejo de la dependencia a cannabis (n=9), dependencia de la nicotina/opioide (n=5), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (n=1) y trastorno de Tourette (n=2)(13).

Se destaca que los ensayos incluidos tuvieron tamaño de muestra pequeños, limitando las conclusiones, adicionalmente, evaluaron distintos tipos de THC (nabilona, dronabinol nabiximols) y productos de CBD con distintas dosis, lo que dificultó la comparación (13).

Los autores mencionan que con frecuencia los resultados “no eran específicos de los síntomas psiquiátricos primarios para los que se diseñó el ensayo” y que “algunos estudios mostraron efectos dosis-respuesta atípicos” (13). No se identificaron ensayos que evaluaran el beneficio en trastorno depresivo mayor ni en trastornos bipolares (13).

En la revisión de IETS (4) se identificaron tres revisiones que abordaron trastornos mentales y síntomas de trastornos mentales:

- La RSL de Black y colaboradores publicada en 2019 incluyeron 83 estudios (42 para depresión, 31 para ansiedad, 8 para síndrome de Tourette, 3 para TDAH, 12 para TEPT y 11 para psicosis). Se encontró que el THC farmacéutico con o sin CBD mejoró la ansiedad concomitante a otras patologías (principalmente dolor crónico no oncológico y esclerosis múltiple); la evidencia fue calificada como muy baja. Sin embargo, el THC empeoró los síntomas en el caso de personas con psicosis, según un estudio. No se reportó efecto en otros desenlaces principales para los otros trastornos mentales, aunque la frecuencia de eventos adversos fue mayor, en comparación con placebo (33).
- La RSL de McKee publicada en 2021 incluyó 10 estudios sobre el tratamiento del trastorno por uso de cannabis, 6 para esquizofrenia, 5 para trastorno por consumo de opiáceos o tabaco, 3 para ansiedad, 2 para síndrome de Tourette, 2 para anorexia nerviosa y uno para: el TDAH, TEPT y trastorno obsesivo compulsivo. La evidencia fue limitada sobre la efectividad de los productos a base de cannabis para el tratamiento de algunos síntomas psiquiátricos (34).
- En la RSL de Hoch de 2019, los autores concluyeron que el uso combinado de medicamentos a base de THC o CBD en conjunto con el tratamiento farmacológico y psicoterapia mostró una mejoría en varios síntomas de trastornos mentales, pero no en la remisión. Resaltan limitaciones en la evidencia relacionadas a los tamaños pequeños de muestra de los ensayos disponible, la heterogeneidad clínica (lo que no hace comparable los estudios) y la inconsistencia de resultados (35).

A continuación, se refiere la información reportada para enfermedades mentales específicas, descritas en la RSL de UdeA (12) y la RSL de IETS (4):

5.1.6.1 Trastorno por estrés postraumático

Tabla 11. Características de la población e intervenciones de los estudios incluidos en las RSL en relación al uso de cannabis medicinal en trastorno por estrés postraumático.

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Resultados/Conclusiones de la RSL
Trastorno por estrés postraumático (4,12)	Personas con trastorno por estrés postraumático	Nabilona, THC oral, aceite de CBD, preparaciones a base de hierbas fumadas, incluyendo la resina	<ul style="list-style-type: none"> - La nabilona mejoró pesadillas, funcionamiento global y bienestar en dos RCT comparado con placebo (12,36). - THC mejoró pesadillas, funcionamiento global y bienestar en un estudio abierto (12,36). - Al interrumpir la nabilona regresaron las pesadillas (12,36). - Mayor prevalencia de sedación con nabilona (12,36). - En THC se reportaron efectos adversos leves (sequedad de boca, dolor de cabeza y mareos (12,36). - Baja calidad de la evidencia que proviene en su mayoría de estudios no controlados y sin comparadores activos (12,36). - La mayoría de los estudios hasta la fecha son pequeños y de baja calidad, con importantes limitaciones de los diseños de los estudios que impiden cualquier recomendación clínica sobre su uso en la práctica clínica habitual. La evidencia de que los cannabinoides pueden ayudar a reducir los síntomas globales del trastorno por estrés postraumático (TEPT), los trastornos del sueño y las pesadillas indica que los futuros ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y bien controlados están altamente justificados (4,36).

Fuente: Tomado a partir de (4,12,36).

Una revisión sistemática de 2020 incluyó 10 estudios publicados entre 2009 y 2018, que evaluaron distintos tipos de cannabinoides: nabilona (n=3), THC oral (n=1), aceite de CBD (n=2), preparaciones a base de hierbas fumadas, incluyendo la resina (n=4). La evidencia identificada es de baja calidad presenta limitaciones en cuanto al tamaño de muestra y diseño de los estudios (4).

- Mejorías de síntomas:** la revisión encontró que los cannabinoides pueden disminuir la sintomatología del TEPT, particularmente los trastornos del sueño y pesadillas (4).
 Con el uso de nabilona, en un estudio doble ciego controlado con placebo (n=10) se reportó reducción en la puntuación para pesadillas y una mejoría en el funcionamiento global y bienestar general. En otro ensayo clínico abierto (n=47), el 72% reportó el cese o reducción de las pesadillas, estas volvieron luego de dos noches de no recibir tratamiento en el 88%. En un estudio retrospectivo (n=104) se reportó mejoría de los síntomas (medidos con PCL-C), en el sueño y reducción de pesadillas (12).
 Respecto al uso de THC, un estudio con pacientes con TEPT crónico con medicación (n=10; 80% con benzodiazepinas) reportó mejoría de síntomas, funcionamiento y pesadillas. No se encontró efecto para evitar pensamientos intrusivos (12).
 Los estudios que evaluaron el uso de CBD principalmente son series de casos, reportes de casos y la evidencia no es concluyente. Por otro lado, los estudios que usaron cannabis a base de hierbas o resina presentaron limitaciones metodológicas (12).
- Efectos secundarios:** el 28% de los pacientes de un ensayo clínico abierto se retiraron debido a efectos secundarios (12).

5.1.6.2 Esquizofrenia

Tabla 12. Características de la población e intervenciones de los estudios incluidos en las RSL con relación al uso de cannabis medicinal en esquizofrenia.

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Resultados/Conclusiones de la RSL
Esquizofrenia (4,12)	Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia con criterios del DSM	Aceite de cannabidiol (CBD) oral. Amisulpirida.	CBD vs. amisulpirida: <ul style="list-style-type: none"> - CBD mostró menos síntomas extrapiramidales, ganancia de peso y prolactinemia en comparación con la amisulpirida. - También se observó una mejoría en los síntomas positivos con CBD. - Sin embargo, no se encontraron diferencias

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Resultados/Conclusiones de la RSL
			<p>significativas en eficacia o cognición entre CBD y amisulpirida.</p> <p>Comparación CBD vs. Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El CBD resultó en una mejoría de los síntomas positivos en comparación con el placebo. - Sin embargo, se reportó mayor sedación con el uso de CBD en comparación con el placebo - No se observaron diferencias significativas en eficacia o cognición entre CBD y placebo.

Fuente: Tomado a partir de (4,12)

La evidencia aportada por los autores de la RSL de la UdeA proviene de tres revisiones de 2020: una de alta calidad, otra de calidad moderada y una tercera de calidad críticamente baja (12).

- En la revisión de alta calidad: el objetivo era medir la eficacia del aceite de cannabidiol tanto en los síntomas generales como en la mejora cognitiva en individuos con esquizofrenia, en la cual se incluyeron tres ensayos controlados aleatorios (ECA). En un estudio, el aceite de CBD oral se comparó como una única opción de tratamiento contra la amisulprida, donde no se detectaron diferencias significativas en la efectividad general entre los dos. Tampoco se reportaron diferencias en cuanto a desenlaces de eficacia o cognición en los otros dos estudios, al comparar la adición de aceite de CBD oral a la medicación antipsicótica en dosis estable versus placebo. En la revisión evaluada con calidad moderada que tenía como objetivo principal evaluar el potencial del CBD como agente antipsicótico entre las personas afectadas por trastornos psicóticos primarios, revisión que incluyó ocho estudios, que abarcan ensayos controlados aleatorios (ECA), así como series de casos. No se encontraron diferencias entre CBD, amisulprida o placebo con respecto a la subescala integral y general de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS).

Dentro de los beneficios potenciales que indican los autores de la revisión de la UdeA, se indica los siguiente (12):

- Al comparar el CBD con la amisulprida, en el grupo que usó aceite de CBD se observó menor incidencia de síntomas extrapiramidales, menos aumento de peso, menor elevación prolactinemia, aunque no hubo diferencias en cuanto a mejoría de síntomas positivos ni negativos entre los grupos (37).
- En comparación con placebo, se observó una mejoría de los síntomas positivos.

- Un ECA mostró una mejoría de la impresión clínica global y de la impresión global de gravedad en comparación con placebo.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que un ensayo clínico informó de una mayor sedación con el uso de CBD en comparación con placebo y no hubo diferencias en la eficacia o la cognición entre el CBD y la amisulprida o el placebo (12).

Con respecto a la evidencia suministrada en la RSL del IETS concluyen que en pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, se encontraron pruebas limitadas para apoyar la eficacia antipsicótica del cannabidiol, y no hubo apoyo para sus beneficios sobre la cognición o el funcionamiento y el tratamiento con cannabidiol mostró un perfil de efectos secundarios ventajoso en comparación con otros antipsicóticos y fue bien tolerado en todos los estudios (4). No obstante, informan sobre la limitante que presentan los estudios observacionales en cuanto a un mayor riesgo de sesgo y la variabilidad de los resultados justificando así una mayor investigación para determinar si el cannabidiol podría ser eficaz como tratamiento de la psicosis (4).

5.1.6.3 Trastornos del sueño

Tabla 13. Características de la población e intervenciones de las recomendaciones o indicaciones del uso de cannabis medicinal a partir de GPC o consenso en insomnio y de los estudios incluidos en las RSL con relación al uso de cannabis medicinal en trastornos del sueño.

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
Insomnio (38)	Pacientes con cáncer	Medicamentos a base de cannabis, nabilona y nabiximol,	<ul style="list-style-type: none"> • No se puede establecer una guía para el uso de cannabinoides como tratamiento de primera línea para el insomnio en pacientes con cáncer. (nivel de evidencia: II, clasificación de evidencia: C) • En casos refractarios, si los síntomas persisten a pesar de los tratamientos convencionales y no están contraindicados, los cannabinoides pueden considerarse para el tratamiento del insomnio. (nivel de evidencia: II, clasificación de evidencia: B, categoría de guía: sugerencia)
Trastornos del sueño (4,12)	Adultos con edad igual o mayor a 18 años	Aceite de THC (2.5 mg dos veces al día, aumentado a 5 mg).	<ul style="list-style-type: none"> - THC y CBD mostraron mejoría en la calidad del sueño a cuatro y ocho semanas en estudios no aleatorizados (39). - La nabilona mejoró la gravedad del insomnio en dos semanas en

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
		CBD (25 mg/día durante 3 meses). Geles blandos ricos en CBD de cáñamo (8 semanas). Nabilona (0.5 mg, aumentado a 1 mg). THC en dosis ascendente (10 mg, 20 mg y 30 mg durante 6 semanas).	<p>comparación con amitriptilina en un estudio crossover (39).</p> <ul style="list-style-type: none"> - THC redujo la latencia del inicio del sueño en comparación con el placebo en un ensayo controlado aleatorio (RCT) (39). - Se informaron eventos adversos en todos los estudios, incluyendo boca seca, náuseas, emesis, insomnio, alteraciones del sueño, fatiga, mareo, cefalea, migraña, constipación y alteraciones cognitivas (39). - No hubo diferencia en la calidad del sueño entre nabilona y amitriptilina, con una certeza muy baja en la evidencia (39). - El cannabis medicinal y los cannabinoides pueden tener un efecto positivo en el sueño de personas con dolor crónico, aunque el beneficio probablemente sea pequeño (40). • Los estudios sobre la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del insomnio son limitados. La heterogeneidad en participantes, intervenciones, resultados y el alto riesgo de sesgo en los ensayos existentes no respaldan de manera sólida la práctica basada en evidencia. Se señalan deficiencias en la literatura, como diagnósticos poco claros, grupos de participantes mal definidos y falta de estandarización en intervenciones, diseño de estudios y duración, lo que hace necesario realizar más investigaciones en ensayos controlados aleatorios de alta calidad para evaluar la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del insomnio (41).

Fuente: Tomado a partir de (4,12,38-41).

Esta condición se abordó en este documento como parte de las directrices de la Asociación Multinacional de Cuidados de Apoyo en el Cáncer (MASCC) centradas en el consumo de cannabis para los síntomas psicológicos, incluidos el insomnio, la

ansiedad y la depresión, entre los pacientes con cáncer, con el objetivo de llevar a cabo una revisión sistemática de la evidencia disponible en esta población (38). Los criterios de inclusión comprendieron ensayos controlados aleatorios y revisiones sistemáticas que compararon el cannabis con placebo o comparadores activos en pacientes con cáncer, abordando el tratamiento de los síntomas psicológicos. En relación con el insomnio se encontró lo siguiente (38):

- Cotè et al. (42), estudiaron 56 participantes con cáncer de cabeza y cuello aleatorizados a cannabimol sintético o placebo. La calidad de vida, el dolor, el apetito, las náuseas y el sueño se evaluaron antes, durante y después de la radioterapia. No se observó una mejora significativa de la calidad de vida en el grupo de cannabis. No se observaron diferencias significativas en el dolor, el apetito, las náuseas, el sueño o los efectos adversos.
- Fallon et al. (43), describieron dos ECA de fase 3 con pacientes con cáncer avanzado. Nabiximol (extracto de cannabis sativa) o placebo se tituló durante un período de 2 semanas. No se observó una mejoría significativa en el sueño o el dolor en comparación con placebo. Sin embargo, el grupo de nabiximol mostró una mayor mejoría en las puntuaciones de impresión global.
- Lichtman et al. (44), Evaluaron el nabiximol como tratamiento adyuvante para el dolor crónico no controlado en pacientes con cáncer avanzado. El grupo de Nabiximol mostró mejoras estadísticamente significativas en el sueño en comparación con placebo, junto con mayores mejoras en las puntuaciones de impresión global.
- Zylla et al. (45), incluyó pacientes aleatorizados con cáncer en estadio IV para recibir cannabis temprano o tardío además de la atención estándar. No se encontraron diferencias significativas en la calidad de vida (CdV) y el insomnio entre los grupos según los cuestionarios de finalización del estudio.
- Hauser et al. (46), realizaron una revisión sistemática que evaluó los medicamentos a base de cannabis para el dolor del cáncer. Se incluyeron cinco estudios, con análisis cualitativo. Sólo tres estudios evaluaron el sueño, y ni el nabiximol ni el THC mostraron mejoría en el insomnio. En general, la calidad de la evidencia fue deficiente, con riesgo incierto de sesgo en varios dominios y calidad general baja a moderada según la herramienta Cochrane "Riesgo de sesgo".

Teniendo en cuenta la información de los estudios, los autores de la guía proporcionan las siguientes recomendaciones. Estas recomendaciones se basan en la evidencia disponible (38):

- No hay evidencia suficiente de alta calidad para establecer guías que recomienden el uso de cannabinoides como tratamiento de primera línea para el insomnio en pacientes con cáncer. (nivel de evidencia: II, clasificación de evidencia: C).
- Los cannabinoides pueden considerarse en casos refractarios de insomnio, donde los tratamientos convencionales no han dado resultados efectivos y los cannabinoides no están contraindicados. La evidencia disponible sugiere que los cannabinoides podrían tener beneficios potenciales en pacientes

seleccionados con insomnio persistente a pesar de otros tratamientos. (nivel de evidencia: II, clasificación de evidencia: B, categoría de guía: sugerencia)

Se necesitan estudios adicionales y de mayor calidad para proporcionar una orientación más definitiva sobre el uso de los cannabinoides para los síntomas psicológicos en pacientes con cáncer (38).

La evidencia aportada por los autores de la RSL de la UdeA proviene de una revisión de baja calidad de 2020 incluyó 5 estudios (2 ECA, 3 no aleatorizados) con 219 pacientes (12):

- Todos los estudios se consideraron de alto riesgo de sesgo.
- El metanálisis de 3 estudios no aleatorizados mostró mejora en la calidad del sueño con cannabinoides a ≤ 4 semanas y 8 semanas (intervenciones: aceite de THC (2.5 mg dos veces al día, aumentado a 5 mg), CBD (25 mg/día durante 3 meses), geles blandos ricos en CBD de cáñamo (8 semanas)).
- ECA cruzado doble ciego (n = 32) encontró que la nabilona (0.5 mg, aumentado a 1 mg) mejoró la gravedad del insomnio después de 2 semanas y llevó a una mejor restauración del sueño, pero sin efecto en la calidad global del sueño medida por el Cuestionario de Evaluación del Sueño de Leeds (CESL).
- ECA de dosis ascendente (n = 9) mostró que el THC redujo la latencia del inicio del sueño a dosis de 10 mg, 20 mg y 30 mg durante 6 semanas, con una certeza de la evidencia baja

Por otro lado la RSL del IETS concluye que la evidencia hasta el momento relacionada con trastornos del sueño es limitadas y son pocos estudios que han examinado la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del insomnio, con estudios que presentan alta heterogeneidad clínica y alto riesgo de sesgo, por lo que se requiere más investigación en forma de ECA de alta calidad antes de sacar conclusiones sobre la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del trastorno del insomnio (4).

5.1.6.4 Anorexia nerviosa

Tabla 14. Características de la población e intervenciones de los estudios incluidos en las RSL en relación al uso de cannabis medicinal en anorexia nerviosa.

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Resultados/Conclusiones de la RSL
Anorexia (4,12)	Adultos con edad igual o mayor a 18 años	Dronabinol (5 mg/día). $\Delta 9$ -THC en dosis altas.	- La evidencia disponible es limitada y de baja calidad. Un estudio bien diseñado encontró que el dronabinol causó un aumento de peso en la anorexia nerviosa, mientras que otro estudio con una alta dosis de $\Delta 9$ -THC no encontró efectos significativos, posiblemente debido a eventos adversos contrarrestantes.

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Resultados/Conclusiones de la RSL
			<p>Se sugiere la necesidad de más investigación en cannabinoides para tratar la anorexia nerviosa, especialmente en relación con sus efectos en la psicopatología (47).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dronabinol mostró un aumento en la ganancia de peso en comparación con el placebo en un ensayo controlado aleatorio (RCT) (48). - Con THC, se observaron aumentos en somatización, sensibilidad interpersonal, alteraciones del sueño y presión sistólica, además de una disminución de la presión arterial diastólica (48).

Fuente: Tomado a partir de (4,12,47,48).

La evidencia aportada por los autores de la RSL de la UdeA proviene de una revisión de calidad moderada del año 2019 que identificó dos ECA (n=35) de baja certeza de evidencia (12):

- Uno de los estudios, con bajo riesgo de sesgo, reportó un aumento de peso de 1 kg en 4 semanas con dronabinol 5 mg/día en comparación con el placebo.
- El otro estudio que utilizó Δ9-THC en dosis altas y no encontró efecto, pero si podría llegar a obstaculizar la ganancia de peso debido a efectos adversos. Dentro de los potenciales beneficios indican:
El dronabinol aumentó la ganancia de peso en comparación con el placebo en un ECA.

Sin embargo, el uso de THC aumentó la somatización, sensibilidad interpersonal, alteraciones del sueño y presión sistólica.

Por otro lado la RSL del IETS concluye que la evidencia es insuficiente y con un nivel de evidencia bajo, indicando un único estudio concordante con el registrado por la UdeA donde se encontró un efecto de aumento de peso con el uso de dronabinol (4).

5.1.6.5 Demencia

Tabla 15. Características de la población e intervenciones de los estudios incluidos en las RSL con relación al uso de cannabis medicinal en demencia.

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Resultados/Conclusiones de la RSL
Demencia (4,12)	Pacientes con Enfermedad de Alzheimer,	Tetrahidrocannabinol (THC) Dronabinol	- Algunos ensayos controlados aleatorios sólidos sugieren que la nabilona podría ser útil en el

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Resultados/Conclusiones de la RSL
	demencia y demencia mixta	Nabilona	<p>tratamiento de la agitación en pacientes con demencia, pero no hay evidencia convincente para el THC. Se requieren estudios adicionales para obtener una comprensión más clara y detallada de los beneficios de estos tratamientos (49).</p> <p>- No se puede afirmar con certeza si los cannabinoides tienen efectos beneficiosos o perjudiciales en la demencia. Si existen beneficios, podrían ser demasiado pequeños para ser clínicamente significativos. Se necesita llevar a cabo ensayos de alta calidad metodológica con un seguimiento más prolongado para evaluar adecuadamente los efectos de los cannabinoides en la demencia (50)</p>

Fuente: Tomado a partir de (4,12,49,50).

La evidencia aportada por los autores de la RSL de la UdeA indica que una revisión de calidad moderada publicada en 2019, que incluyó 9 estudios (6 ECA y 3 estudios cuasi-aleatorios), evaluando diferentes presentaciones como los es el tetrahidrocannabinol (n=3), dronabinol (n=5) y nabilona (n=1) y donde la indicación principal para inicio del tratamiento fue la agitación severa, el comportamiento agresivo o el rechazo de alimentos. Dentro de los hallazgos se indica que los cannabinoides produjeron mejoras significativas en todos los instrumentos de síntomas neuropsiquiátricos al combinar todos los cannabinoides y la calidad general de los estudios fue calificada como baja calidad (12).

Por otro lado, la RSL del IETS indica que los hallazgos sugieren que la nabilona podría ser útil en el tratamiento de agitación en pacientes con dicha patología; sin embargo, la evidencia es limitada respecto al THC y se necesitan estudios adicionales para evaluar sus potenciales beneficios y dentro de sus conclusiones aseguran no poder indicar con certeza si los efectos de los cannabinoides tiene efectos beneficiosos o perjudiciales sobre la demencia y que se necesitan ensayos con alta calidad metodológica (4).

5.1.6.6 Trastorno por uso de cannabis

Tabla 16. Características de la población e intervenciones de los estudios incluidos en las RSL en relación al uso de cannabis medicinal en trastorno por uso de cannabis.

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Resultados/Conclusiones de la RSL
Trastorno por uso de cannabis (4)	Personas con trastorno por uso de cannabis	Dronabinol, nabilona, nabiximols, cannabidiol (400 mg y 800 mg por día) y PF-04457845	Los agonistas de los receptores de cannabinoides, es decir, dronabinol y nabilona, mostraron un potencial terapéutico limitado o nulo en el tratamiento del trastorno por consumo de cannabis (CUD). Por el contrario, los moduladores de la actividad endocannabinoide, es decir, nabiximols, cannabidiol y PF-04457845, demostraron una eficacia más amplia que cubría casi todos los aspectos de CUD. La modulación de endocannabinoides parece ser un enfoque de tratamiento prometedor en CUD, pero la evidencia para respaldar esta estrategia aún es poca y se necesita investigación futura en esta dirección (51).

Fuente: Tomado a partir de (4,51).

La revisión desarrollada por IETS identificó una RSL de 2022 en la cual se incluyeron 8 ECA publicados entre 2011 y 2020. Se reportaron los siguientes resultados:

- Uso de cannabis:** para el caso de dronabinol se reportó una reducción de consumo (autoinformada) durante el tratamiento de 12 semanas en comparación con el inicio de este, aunque no hubo diferencias en comparación con el placebo.

En cuanto a los nabiximols comparados con placebo se reportó una reducción de consumo (autoinformada) durante el tratamiento de 12 semanas, efecto que se mantuvo en la semana 24 después de suspenderlo. No obstante, un estudio no encontró diferencia a las 12 semanas de tratamiento.

Los estudios que usaron cannabidiol (400 mg y 800 mg por día) e inhibidores de FAAH (PF-04457845) identificaron que las personas que usaron CBD por 4 semanas tuvieron una mayor reducción del uso de cannabis, en comparación con el placebo. La reducción del consumo se mantuvo para la semana 16 de seguimiento en el grupo que usó 400 mg de CBD.

No se encontraron diferencias para este desenlace con el uso de nabilona comparado con placebo.
- Abstinencia:** con relación al uso de nabiximols comparados con placebo, se encontraron resultados que variaron entre estudios. Un estudio no encontró diferencias de la proporción de personas con abstinencia de por lo menos 4 semanas (durante la fase de tratamiento de 12 semanas), pero sí se identificó con mayor frecuencia que los participantes que usaron nabiximols tuvieron

dicho periodo de abstinencia en antes de la semana 24 de seguimiento. En contraste, otro estudio no reportó diferencias en el registro de abstinencia al final del tratamiento (12 semanas).

El uso de cannabidiol (400 mg y 800 mg por día) aumentó el número de días por semana con abstinencia durante el tratamiento (4 semanas) en comparación con placebo, registrados por autorreporte.

No se encontraron diferencias en la proporción de participantes que lograron abstinencia (2 semanas consecutivas al final de una fase mantenimiento de 8 semanas) con el uso de dronabinol frente a placebo. Tampoco se encontró diferencia con el uso combinado de dronabinol y lofexidina vs. placebo (se evaluaron 3 semanas de abstinencia durante fase de mantenimiento de 6 semanas).

- *Síntomas de abstinencia*: el dronabinol redujo en mayor proporción los síntomas de abstinencia, comparado con placebo, durante las 12 semanas del estudio. No se encontró diferencias en las puntuaciones semanales para este desenlace entre el grupo de dronabinol más lofexidina frente a placebo durante 10 semanas.

Un estudio que comparó nabiximols y placebo registró la puntuación de síntomas de abstinencia y encontró una reducción de estos frente al inicio del tratamiento (6 días de la fase de tratamiento) con el uso de nabiximols, frente al incremento que se registró en el grupo con placebo. El síndrome de abstinencia fue más corto y los picos se presentaron antes en el grupo de intervención. Dos estudios no encontraron diferencias para esta misma comparación durante un tratamiento de hasta 12 semanas.

Durante el periodo de tratamiento de 10 semanas con nabilona, no se hallaron diferencias frente a placebo.

El uso de cannabidiol de 800 mg redujo los síntomas de abstinencia en comparación con placebo, durante una fase de tratamiento y seguimiento de 4 semanas.

Por otro lado, se reportó también una reducción de los síntomas de abstinencia durante una semana de abstinencia forzada con el uso de PF-04457845 frente a la línea de base y al grupo asignado con placebo.

Deseo de consumo (craving): un estudio que evaluó el uso de nabiximols reportó mayor reducción del deseo de consumo en el grupo que usó nabiximols frente a placebo, durante la fase de tratamiento (6 días). Dos estudios no encontraron diferencias para este desenlace con el uso de nabiximols comparado con placebo durante el tratamiento (hasta 12 semanas).

No se encontró diferencias en el deseo de consumo de cannabis al usar nabilona vs. placebo durante la fase de tratamiento de 10 semanas.

- *Retención en el tratamiento*: con el uso de dronabinol se encontró una mayor retención en el tratamiento al final de la fase de mantenimiento (8 semanas). No se encontró diferencia con el uso combinado de dronabinol y lofexidina para este desenlace frente a placebo.

El uso de nabiximols aumentó la retención en el tratamiento vs. placebo al final del tratamiento (6 días). Otro estudio comparado con placebo no encontró diferencias.

- *Eventos adversos:* no se encontraron diferencia en la frecuencia de eventos adversos con el uso de dronabinol (dosis máxima 40 mg), dronabinol + lofexidina comparado con placebo. Se reportaron eventos adversos graves no relacionados al estudio (3 en el brazo de dronabinol y 1 en el brazo de placebo), así como en el caso de dronabinol + lofexina (1 evento en cada brazo) Con el uso de nabilona (2mg) se informó buena tolerancia y no se presentó ningún evento grave. Para el caso de nabiximols se reportó, a partir de 3 estudios, la ocurrencia de 2 eventos adversos graves en el grupo placebo (hospitalización por ideación suicida y amenaza de suicidio). Se reportó buena tolerancia al uso de CBD (400mg y 800 mg por día) y de PF-04457845, no se registraron eventos adversos graves y tampoco diferencias en la frecuencia de los eventos adversos leves ni moderados.

5.1.7 Enfermedad gastrointestinal

Tabla 17. Características de la población e intervenciones de los estudios incluidos en las RSL con relación al uso de cannabis medicinal en trastornos del sueño en enfermedad gastrointestinal.

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
<i>Enfermedad gastrointestinal: náuseas y vomito general (16,27)</i>	Personas de cualquier edad con dolor crónico o no agudo (dolor de más de 3 meses de duración) con VIH con dolor crónico y náuseas Personas con náuseas y vómito en general (incluyendo en estado de embarazo).	Cannabis o productos a base de cannabinoides (CBP) derivados de la planta de cannabis en forma de hierba cannabis y derivados	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda el uso de medicamentos a base de cannabinoides para el tratamiento de síntomas relacionados con el VIH, incluidas las náuseas, la ansiedad, la depresión, la falta de apetito y la pérdida de peso en personas que viven con el VIH. • El uso de medicamentos a base de cannabinoides es sólo para el manejo de los síntomas y no debe sustituir al uso de terapias antirretrovirales. <p>Tratamiento de las náuseas y los vómitos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se desaconseja el uso de cannabinoides médicos para las náuseas y vómitos generales debido a la falta de evidencia y daños

Condición de salud	Características de la población	Características de la intervención	Recomendaciones o indicaciones del documento fuente de información
			<p>conocidos (recomendación fuerte)</p> <ul style="list-style-type: none"> Se recomienda no utilizar cannabinoides médicos para náuseas y vómitos en el embarazo o hiperémesis gravídica debido a la falta de evidencia, a los daños conocidos y a los desconocidos (recomendación fuerte)

Fuente: Tomado a partir de (16,27)

La evidencia aportada por los autores de la RSL de la UdeA, se describe a continuación de acuerdo a las diferentes patologías

5.1.7.1 Enfermedad de Crohn

Una revisión de alta calidad en 2019 (52) con tres estudios y 93 participantes con enfermedad de Crohn activa. Certeza de evidencia muy baja a baja que limita concluir sobre eficacia y seguridad en enfermedad de Crohn activa.

- Uno de los estudios incluidos en dicha revisión evaluó 21 participantes comparando el tratamiento con cigarrillo de cannabis con THC y cigarrillos de placebo y no hubo diferencias significativas en tasas de remisión clínica; mejora en respuesta a la intervención según el Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn (CDAI) >100 puntos y si se presentaron eventos adversos (EA) más frecuentes con cigarrillos de cannabis comparados con placebo. Estudio con alto riesgo de sesgo.
- Otro estudio que incluyó 22 participantes comparó el aceite de CBD (5%) vs. placebo y no encontró diferencias en tasas de remisión clínica ni eventos adversos graves. Estudio con alto riesgo de sesgo.
- Otro estudio que incluyó 50 participantes comparó el aceite de cannabis (15% CBD, 4% THC) vs. placebo encontrando diferencias en puntuaciones de CDAI y calidad de vida (SF-36). Estudio con bajo riesgo de sesgo.

Los autores concluyen que no hubo diferencias en remisión clínica entre placebo y THC o CBD en enfermedad de Crohn. Certeza en la evidencia muy baja (52).

5.1.7.2 Colitis ulcerativa

Una revisión de moderada calidad en 2019 (53) halló dos ensayos con 92 pacientes.

- El primer ensayo comparó cápsulas de CBD (hasta 4.7% de THC) vs. placebo en colitis ulcerosa (CU) leve a moderada por 10 semanas de tratamiento y no encontró diferencias estadísticamente significativas. Estudio con bajo riesgo de sesgo.

- Otro estudio con un total de 32 participantes comparó cigarrillos de cannabis (23 mg de THC/día) vs. placebo en pacientes de CU no respondientes por 8 semanas de tratamiento y encontró un efecto superior en actividad de la enfermedad, sin diferencias significativas en biomarcadores inflamatorios. Estudio con alto riesgo de sesgo.

5.1.7.3 Enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa:

Una revisión sistemática que incluyó 20 estudios: 5 ECA, 4 comparaciones antes-después, 7 estudios de cohortes, 4 análisis de bases de datos (54).

- El metaanálisis de 4 ECA (146 participantes): cannabinoides ineficaces para inducir remisión.
- Síntomas clínicos (dolor abdominal, bienestar, náuseas, diarrea, apetito) mejoran según escalas Likert.
- Mejora en las puntuaciones de calidad de vida con cannabinoides en los estudios de cohortes.

Los autores concluyen que no hubo diferencia en inducción de remisión en el MA para ambas enfermedades (54).

5.1.7.4 Náuseas y vómito general

La guía de práctica clínica canadiense para el uso de cannabis y productos a base de cannabinoides en el tratamiento del dolor crónico y las enfermedades concomitantes (27), tuvo como objetivo en su RSL incluir personas de cualquier edad con dolor crónico o no agudo (dolor de más de 3 meses de duración) y enfermedades concurrentes: trastornos del sueño, trastornos del estado de ánimo (ansiedad, depresión, trastorno de estrés postraumático), trastornos por consumo de alcohol y trastornos por consumo de opioides.

Cinco estudios investigaron el uso del cannabis en su forma completa, ya sea inhalada o en su forma oral, en población con VIH con dolor crónico y náuseas, es importante destacar que algunos de los estudios también identificaron náuseas como un evento adverso asociado con el consumo de cannabis en ciertos participantes. La evidencia de estos estudios está limitada por factores como el diseño de estudio (series de casos y estudios transversales), con tamaños de muestra pequeños. Como resultado la formulación óptima y la vía de administración del cannabis para el manejo efectivo de las náuseas en esta población aún no están claras (27).

En cuanto a las recomendaciones, se sugiere el uso de productos a base de cannabinoides como una posible intervención para reducir las náuseas, ya sea como tratamiento único o en combinación con otras terapias si no se logra un alivio adecuado, esta recomendación es débil debido a la baja calidad de la evidencia disponible. Por otro lado, se recomienda el uso de productos a base de cannabinoides en personas que viven con VIH para el manejo de diversos síntomas, incluyendo náuseas, ansiedad, depresión, falta de apetito y pérdida de peso, no obstante, solo deben utilizarse para manejo de los síntomas y no reemplazar el tratamiento con antirretrovirales, esta recomendación es fuerte con baja calidad en la evidencia de los estudios disponibles (27).

Dentro de la guía simplificada para la prescripción de cannabinoides medicinales en atención primaria, que tuvo como objetivo en su RSL incluir revisiones sistemáticas (con y sin meta análisis) de ensayos clínicos aleatorizados del uso de cannabinoides en el manejo del dolor, espasticidad, náusea o vómito (16).

Cinco revisiones sistemáticas con metaanálisis examinaron el uso de cannabinoides versus placebo u otros medicamentos antieméticos para la náusea y el vómito.

La mayoría de los datos son provenientes del tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia a excepción de una sola revisión que examina su uso en cuidados paliativos (sin cambios estadísticamente significativos), sin embargo, existe una alta heterogeneidad que incluye, pero no se limita a, el tipo de paciente (edad y sexo), el tipo de tumor (sanguíneo, testicular, de mama, colorrectal, mixto, etc.), regímenes de quimioterapia y dosis de cannabinoides o neurolépticos

- Un metaanálisis de 7 ECA encontró que aproximadamente el 47% de los pacientes que tomaban cannabinoides médicos tenían controladas las náuseas y los vómitos en comparación con el 13% que tomaban placebo, con un RR de 3,60 (IC del 95%: 2,55 a 5,09) y un NNT de 3. Calidad de la evidencia global moderada debido al riesgo grave de sesgo y a la alta imprecisión (16).
- Un metaanálisis de 14 ECA encontró que aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con cannabinoides medicinales controlaron las náuseas y los vómitos en comparación con el 16% que tomaban antieméticos, con un RR de 1,85 (IC del 95%: 1,18 a 2,91) y un NNT de 7. Calidad de la evidencia global baja por alto riesgo de sesgo e inconsistencia grave (16).

En cuanto a las recomendaciones se desaconseja el uso de cannabinoides para las náuseas y los vómitos generales debido a la falta de evidencia y a los daños conocidos, recomendación fuerte. Así mismo se recomienda no utilizar cannabinoides para el tratamiento de náuseas y vomito durante el embarazo o la hiperémesis gravídica debido a la falta de evidencia, a los daños conocidos y desconocidos. Recomendación fuerte (16).

6 Conclusiones

1. La evidencia que respalda el uso de cannabis medicinal, en general se clasifica como muy baja o baja, las limitaciones se han dado principalmente por tamaños de muestra pequeños y heterogeneidad clínica.
2. Existe una gran variedad de formas en la que el cannabis medicinal puede ser administrado lo que ha dificultado emitir recomendaciones informadas en la evidencia. Los estudios para una misma condición de salud reportan distintas formas de administración, tipo de cannabinoide, proporción (en el caso de combinación) y dosis.
3. El uso de cannabis medicinal se ha recomendado cuando las otras alternativas terapéuticas estándar y respaldadas por la evidencia no han funcionado o están contraindicadas, siempre y cuando los eventos adversos o efectos secundarios no superen los beneficios esperados.
4. Generalmente se indica una dosificación personalizada, se puede iniciar con dosis baja, las cuales se pueden ajustar gradualmente con base a la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente (14,18).
5. En el caso de pacientes pediátricos, se sugiere dar preferencia a tratamientos con niveles más altos de cannabidiol (CBD) en lugar de tetrahidrocannabinol (THC) debido a las incertidumbres en torno a cómo el THC podría afectar el desarrollo neurocognitivo en niños y adolescentes. Esta estrategia respalda un enfoque de tratamiento más cuidadoso y personalizado para esta población específica (55).
6. Durante la gestación y la lactancia, se recomienda abstenerse del uso de cannabis medicinal. Se sugieren opciones terapéuticas alternativas para garantizar la salud y seguridad tanto de la madre como del bebé. La exposición al cannabis durante estas etapas puede conllevar riesgos potenciales para el desarrollo neurológico y el bienestar del niño (55).

7 Consideraciones adicionales

1. Los resultados sintetizados en este documento corresponden al ejercicio metodológico realizado en los estudios secundarios seleccionados y priorizados.
2. La evidencia relacionada solo puede atribuirse al tipo de cannabinoide utilizado, en la dosis estudiada (cuando esta se especifica), para la población con determinada condición de salud (y sus especificaciones) incluida en los estudios (18).
3. Existe alta variabilidad y limitaciones en el reporte de las características de las intervenciones, p. ej. las dosis no eran reportadas en todos los estudios ya sea por falta de detalle en los estudios fuente de información o por el tipo de medicamento utilizado.
4. Al igual que con todas las terapias, los médicos deben ejercer su juicio profesional para determinar si el cannabis medicinal es un tratamiento adecuado para un paciente individual. En este momento, el uso de cannabis medicinal debe considerarse solo cuando se hayan probado otros tratamientos y se haya demostrado que no han tenido éxito en el control de los síntomas del paciente.
5. La información sobre farmacovigilancia debe ser recopilada por el médico y el farmacéutico que prescribe. Esto ayudará a refinar los documentos de orientación y proporcionará datos adicionales.
6. Según una revisión publicada en 2021, cuyo objetivo era evaluar la utilización clínica de preparados magistrales de cannabis en afecciones médicas específicas, los resultados revelaron una escasez de estudios de investigación que cumplieran los criterios de inclusión predefinidos para cada indicación médica objetivo. En particular, se observó que la base de pruebas que respaldan el uso de preparados magistrales de cannabis medicinal es limitada, con sólo un artículo publicado sobre la anorexia y la caquexia en el VIH, tres artículos sobre las náuseas y los vómitos tras la quimioterapia y ningún artículo pertinente sobre el dolor neuropático en la esclerosis múltiple (56).
7. De manera complementaria al contenido de este documento es importante mencionar la sociedad americana de oncología clínica (ASCO) menciona respecto a los cannabinoides que la evidencia sigue siendo insuficiente para hacer una recomendación sobre el uso de marihuana medicinal para la prevención de náuseas y vómitos en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia o radioterapia. La evidencia también es insuficiente para recomendar el uso de marihuana medicinal en lugar de los cannabinoides dronabinol y nabilona, que han sido probados y aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. para el tratamiento de náuseas y vómitos causados por quimioterapia o radioterapia. Específicamente respecto al dronabinol y nabilona (no disponibles en Colombia) menciona que los adultos que experimentan náuseas o vómitos a pesar de la profilaxis óptima y que ya han recibido olanzapina pueden recibir un medicamento de una clase diferente (por ejemplo, un antagonista del receptor NK1, lorazepam o alprazolam, un antagonista del receptor de dopamina, dronabinol o nabilona) (57).

8. Las indicaciones de NICE para epilepsia (síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Dravet), refiere el uso de cannabidiol (CBD) en combinación con clobazam, y actualmente se encuentra en proceso de revisión para su aplicación en el tratamiento de la esclerosis tuberosa. Cabe destacar que esta es la única indicación para esta terapia dual. Además, las publicaciones de NICE están incluidas como referencias en las guías de manejo elaboradas por la Liga Colombiana contra la Epilepsia. Por otro lado, la FDA ha aprobado el uso de CBD para el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Dravet y el complejo de esclerosis tuberosa en pacientes mayores de 1 año.
9. En la Unión Europea, ninguno de los países que permiten el uso médico de preparados de cannabis recomienda consumirlos fumados (5), a diferencia de otros países como Canadá donde esta forma es contemplada (58,59).

8 Bibliografía

1. Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;(5).
2. Russell C, Rueda S, Room R, Tyndall M, Fischer B. Routes of administration for cannabis use – basic prevalence and related health outcomes: A scoping review and synthesis. *Int J Drug Policy* [Internet]. 2018;52:87–96. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955395917303377>
3. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima). Cannabis medicinal [Internet]. Available from: <https://www.invima.gov.co/cannabis>
4. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Documento técnico para el desarrollo de una Revisión Sistemática de Literatura de Efectividad y Seguridad de grupo para aplicaciones médicas de cannabis y productos terminados derivados del cannabis [Internet]. Bogotá D. C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2022. 168 p. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VP/RBC/rsl-efectividad-seguridad-aplicaciones-medicas-cannabis-productos-terminados-cannabis.pdf>
5. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Uso médico del cannabis y los cannabinoides: preguntas y respuestas para la elaboración de políticas [Internet]. Oficina de Luxemburgo; 2019. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186%0AESN_PDF.pdf
6. National Academies of Sciences, Engineering and MH and MDB on PH and PHPC on the HE of MAER and RA. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research.* Washington (DC): National Academies Press (US). 2017.
7. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol.* 2011 Aug;163(7):1344–64.
8. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* [Internet]. 2014 Jun 1;55(6):791–802. Available from: <https://doi.org/10.1111/epi.12631>
9. U.S. Food and Drug Administration. Human Drug Compounding [Internet]. 2024 [cited 2024 Dec 27]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/human-drug-compounding>
10. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 613 de 2017 [Internet]. Colombia; 2017 p. 35. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto_613_de_2017.pdf

11. CEIIDS. Metodología de revisiones sistemáticas rápidas para la toma de decisiones – CEIIDS. Bogotá D.C.; 2023.
12. Velásquez Salazar P, García D, Patiño Lugo DF, Marín IC, Vera C, Vélez V, et al. Resumen de evidencia. Consideraciones para el uso del cannabis medicinal: fiscalización, efectividad, seguridad y apoyo para pacientes, profesionales y comunidad [Internet]. Medellín, Colombia: Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; 2022. 72 p. Available from: https://www.udea.edu.co/wps/wcm/connect/udea/c09aa818-c3fc-4409-81b5-cabc58adfa5e/UdeA_UNED_ResumenEvidencia_CannabisMedicinal_19ENE2022.pdf?MOD=AJPERES&CVID=ocA9Fp0
13. Tibbo PG, McKee KA, Meyer JH, Crocker CE, Aitchison KJ, Lam RW, et al. Are there therapeutic benefits of cannabinoid products in adult mental illness? *Can J Psychiatry*. 2021;66(2):185–94.
14. Busse JW, Vankrunkelsven P, Zeng L, Heen AF, Merglen A, Campbell F, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline. *BMJ* [Internet]. 2021 Sep 9;374:n2040. Available from: <http://www.bmj.com/content/374/bmj.n2040.abstract>
15. Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* [Internet]. 2021 Sep 9;374:n1034. Available from: <http://www.bmj.com/content/374/bmj.n1034.abstract>
16. Allan GM, Ramji J, Perry D, Ton J, Beahm NP, Crisp N, et al. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician*. 2018 Feb;64(2):111–20.
17. Allan GM, Finley CR, Ton J, Perry D, Ramji J, Crawford K, et al. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Can Fam Physician*. 2018 Feb;64(2):e78–94.
18. Australian Government. Department of Health and Aged Care. Therapeutic Goods Administration. Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of palliative care patients in Australia [Internet]. Version 1. 2017. 22 p. Available from: <https://www.tga.gov.au/resources/resource/guidance/guidance-use-medicinal-cannabis-treatment-palliative-care-patients-australia#references>
19. 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 Apr;9(2):220–34.
20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cannabis-based medicinal products. NICE guideline [NG144]. 2019. 29 p.
21. Australian Government. Department of Health and Aged Care. Therapeutic Goods Administration. Guidance for the use of medicinal cannabis for the prevention or management of nausea and vomiting in Australia [Internet]. 2017. 26 p. Available from: <https://www.tga.gov.au/resources/resource/guidance/guidance-use->

medicinal-cannabis-prevention-or-management-nausea-and-vomiting-australia

22. Alderman B, Hui D, Mukhopadhyay S, Bouleuc C, Case AA, Amano K, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) expert opinion/consensus guidance on the use of cannabinoids for gastrointestinal symptoms in patients with cancer. *Support care cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2022 Dec;31(1):39.
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. *Technology appraisal guidance [TA615]*. 2019. 27 p.
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome. *Technology appraisal guidance [TA614]* [Internet]. 2019. 28 p. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ta614
25. Australian Government. Department of Health and Aged Care. Therapeutic Goods Administration. *Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of epilepsy in paediatric and young adult patients in Australia* [Internet]. 2017. 24 p. Available from: <https://www.tga.gov.au/resources/resource/guidance/guidance-use-medicinal-cannabis-treatment-epilepsy-paediatric-and-young-adult-patients-australia>
26. 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 Jul;89(7):741 LP – 753.
27. Bell AD, MacCallum C, Margolese S, Walsh Z, Wright P, Daeninck PJ, et al. *Clinical Practice Guidelines for Cannabis and Cannabinoid-Based Medicines in the Management of Chronic Pain and Co-Occurring Conditions*. *Cannabis cannabinoid Res*. 2023 Mar;
28. Nabata JK, Tse KE, Nightingale ET, Lee HXA, Eng JJ, Querée M, et al. The Therapeutic Potential and Usage Patterns of Cannabinoids in People with Spinal Cord Injuries: A Systematic Review [Internet]. Vol. 19, *Current Neuropharmacology*. 2021. p. 402–32. Available from: <http://www.eurekaselect.com/article/105913>
29. Bougea A, Koros C, Simitsi A-M, Chrysovitsanou C, Leonardos A, Stefanis L. Medical cannabis as an alternative therapeutics for Parkinsons’ disease: Systematic review. *Complement Ther Clin Pract* [Internet]. 2020;39:101154. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744388119309867>
30. Thanabalasingam SJ, Ranjith B, Jackson R, Wijeratne DT. Cannabis and its derivatives for the use of motor symptoms in Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2021 Jan 1;14:17562864211018560. Available from: <https://doi.org/10.1177/17562864211018561>
31. 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* [Internet]. 2021 May 1;118:72–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.014>

32. 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* [Internet]. 2021 May 1;118:57–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.015>
33. 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* [Internet]. 2019 Dec 1;6(12):995–1010. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30401-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30401-8)
34. McKee KA, Hmidan A, Crocker CE, Lam RW, Meyer JH, Crockford D, et al. Potential therapeutic benefits of cannabinoid products in adult psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2021;140:267–81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395621003149>
35. 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* [Internet]. 2019;269(1):87–105. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00406-019-00984-4>
36. 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;16(1):120–39.
37. 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 Sep;291:113246.
38. Alderman B, Allan L, Amano K, Bouleuc C, Davis M, Lister-Flynn S, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) expert opinion/guidance on the use of clinically assisted nutrition in patients with advanced cancer. *Support care cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2022 Apr;30(4):2983–92.
39. 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).
40. AminiLari M, Wang L, Neumark S, Adli T, Couban RJ, Giangregorio A, et al. Medical cannabis and cannabinoids for impaired sleep: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sleep*. 14 de febrero de 2022;45(2):zsab234.
41. Bhagavan C, Kung S, Doppen M, John M, Vakalalabure I, Oldfield K, et al. Cannabinoids in the Treatment of Insomnia Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. diciembre de 2020;34(12):1217-28.
42. Cotè M, Trudel M, Wang C et al (2016) Improving quality of life with nabilone during radiotherapy treatments for head and neck cancers: a randomized double-double blind placebo-controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 125:317–324.
43. Fallon MT, Lux EA, McQuade R et al (2017) Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid

- therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *Br J Pain* 1.
44. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R et al (2018) Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study of nabiximols oromucosal spray as an adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic uncontrolled pain. *J Pain Symptom Manage* 55:179-1.
 45. Zylla DM, Eklund J, Gilmore G et al (2021) A randomized trial of medical cannabis in patients with stage IV cancers to assess feasibility, dose requirements, impact on pain and opioid use, safety, and overall patient satisfaction. *Support Care Cancer* 29:
 46. Hauser W, Welsch P, Klose P et al (2019) Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain. A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Schmerz* 33:424-436.
 47. Rosager EV, Møller C, Sjögren M. Treatment studies with cannabinoids in anorexia nervosa: a systematic review. *Eat Weight Disord - Stud Anorex Bulim Obes*. 1 de marzo de 2021;26(2):407-15.
 48. 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).
 49. 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.
 50. Bosnjak Kuharic D, Markovic D, Brkovic T, Jeric Kegalj M, Rubic Z, Vuica Vukasovic A, et al. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 de septiembre de 2021;9(9):CD012820.
 51. Vuilleumier C, Scherbaum N, Bonnet U, Roser P. Cannabinoids in the Treatment of Cannabis Use Disorder: Systematic Review of Randomized Controlled Trials [Internet]. Vol. 13, *Frontiers in Psychiatry*. 2022. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.867878>
 52. Kafil T, Nguyen T, Macdonald J, Nilesh C. Cannabis for the treatment of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 8;(11).
 53. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(11).
 54. 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.
 55. Kröger E, Dionne CE. Medical cannabis for chronic pain. *BMJ*. 2021 Sep;374:n1942.
 56. Arias S, Leon M, Jaimes D, Bustos R-H. Clinical Evidence of Magistral Preparations Based on Medicinal Cannabis. Vol. 14, *Pharmaceuticals*. 2021.
 57. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al.

Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Aug;38(24):2782–97.

58. Government of Canada. Access to Cannabis for Medical Purposes Regulations - Daily Amount Fact Sheet (Dosage) [Internet]. 2016 [cited 2024 Dec 29]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/cannabis-medical-purposes-regulations-daily-amount-fact-sheet-dosage.html>
59. Shiplo S, Asbridge M, Leatherdale ST, Hammond D. Medical cannabis use in Canada: vapourization and modes of delivery. *Harm Reduct J* [Internet]. 2016;13(1):30. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12954-016-0119-9>
60. Australian Government Department of Health. Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of multiple sclerosis in Australia. Therapeutic Goods Administration (TGA). Published June 23, 2023. <https://www.tga.gov.au/resources/resource/guidan>.
61. The Australian Government Department of Health . Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of chronic non-cancer pain in Australia. Therapeutic Goods Administration (TGA). Published June 23, 2023. <https://www.tga.gov.au/resources/resourc>.
62. Lopera V, Rodríguez A, Amariles P. Clinical Relevance of Drug Interactions with Cannabis: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022 Feb;11(5).

Anexos

Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.

Fuente y acceso	Fecha de búsqueda	Referencias identificadas	Referencias seleccionadas	Términos o estrategia de búsqueda	Límites	Razones de exclusión
Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia http://gpc.minsalud.gov.co/SitePages/default.aspx	1/06/2023	0	0	cannabis	Ninguno	
Guideline International Network https://guidelines.ebmportal.com/	1/06/2023	5	2	cannabis	Ninguno	Idioma: 2 objetivo: 1 (abordaje patología psiquiátrica asociada al consumo de cannabis u otras drogas en adolescentes)
CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines https://joulecm.ca/cpg/homepage	1/06/2023	16	7	cannabis	Idioma inglés	objetivo: 4 acceso restringido: 2 duplicado: 3
Catálogo de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud Español http://portal.guriasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica	2/06/2023	0	0	cannabis cannab marihuana		
Ministerio de Salud de Chile https://diprece.minsal.cl/leinformamos/augue/acceso-guias-clinicas/	2/06/2023	0	0	cannabis cannab marihuana		

Fuente y acceso	Fecha de búsqueda	Referencias identificadas	Referencias seleccionadas	Términos o estrategia de búsqueda	Límites	Razones de exclusión
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud de México http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?cat=52	1/06/2023	0	0	cannab marihuana		
National Institute for Clinical Excellence https://www.nice.org.uk/	2/06/2023	13	3	cannabis	Guidance	duplicado: 1 (incluida en GIN) Remiten a GPC incluida NICE: 2 (Chronic pain, Multiple sclerosis) Objetivo: 7
Scottish Intercollegiate Network https://www.sign.ac.uk/	2/06/2023	24	0	cannabis marijuana	2017-actualidad	GPC específicas de condiciones de salud: 24
WHO guidelines https://www.who.int/publications/who-guidelines	2/06/2023	0	0	cannabis cannab marihuana marijuana	Ninguno	
Referencia de clínicos	2/06/2023	2	2			
Google	2/06/2023			(cannabis OR cannabis) AND guideline	50 primeros resultados	duplicado: 8
Medline (Pubmed) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ Embase https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research	Junio 2023	10	5	Ver bitácora de búsquedas		5 excluidas: 3 pre operatorio anestesia una de alternativa sin nada de cannabis y dos de esclerosis múltiple sin cannabis
Total		70	19			

Base de datos	Embase
Fecha de búsqueda/ rango fecha de búsqueda	Junio 2023
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	2018-2023
Estrategia de búsqueda	('cannabis'/exp OR cannabis OR endocannabino* OR nabiximol* OR 'sativex'/exp OR sativex OR 'dronabinol'/exp OR dronabinol OR 'marinol'/exp OR marinol OR 'nabilone'/exp OR nabilone OR 'dexanabinol'/exp OR dexanabinol OR 'cesamet'/exp OR cesamet OR 'anandamide'/exp OR anandamide OR 'levonantradol'/exp OR levonantradol) AND ('practice guideline' OR 'guideline')
Referencias identificadas	686

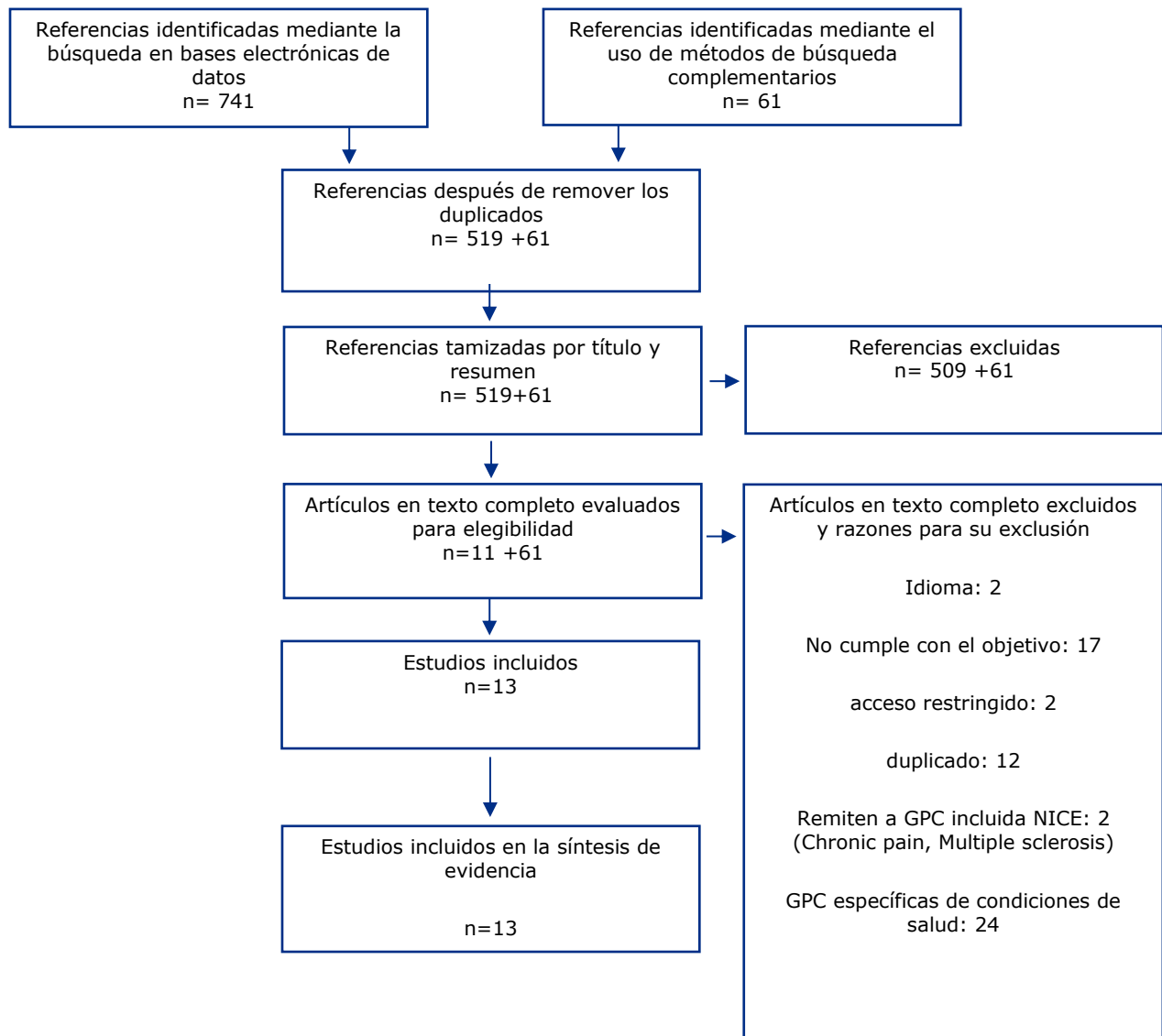
Base de datos	Medline a través de Pubmed
Fecha de búsqueda/ rango fecha de búsqueda	Junio 2023
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	2018-2023
Estrategia de búsqueda	((("practice guideline"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, NIH"[Publication Type] OR "practice guidelines as topic"[Mesh])) AND ((cannabis OR endocannabino* OR nabiximol* OR sativex OR dronabinol OR marinol OR nabilone OR dexanabinol OR cesamet OR anandamide OR levonantradol))
Referencias identificadas	55

Lista de excluidos de búsqueda en bases de datos electrónicas

Título	Razón de exclusión
Stover, J., Sabol, V. K., Eastman, A., & Simmons, V. C. (2023). Preoperative Preparation and Guidelines for Cannabis-Using Patients Undergoing Elective Surgery. <i>Journal of perianesthesia nursing : official journal of the</i>	Manejo peri-operatorio anestesia en pacientes que consumen cannabis

Titulo	Razón de exclusión
<p>American Society of PeriAnesthesia Nurses, 38(4), 560–563. https://doi.org/10.1016/j.jopan.2022.10.002</p>	
<p>hah, S., Schwenk, E. S., Sondekoppam, R. V., Clarke, H., Zakowski, M., Rzasa-Lynn, R. S., Yeung, B., Nicholson, K., Schwartz, G., Hooten, W. M., Wallace, M., Viscusi, E. R., & Narouze, S. (2023). ASRA Pain Medicine consensus guidelines on the management of the perioperative patient on cannabis and cannabinoids. <i>Regional anesthesia and pain medicine</i>, 48(3), 97–117. https://doi.org/10.1136/rapm-2022-104013</p>	<p>Manejo peri-operatorio anestesia en pacientes que consumen cannabis</p>
<p>Ng, Jeremy Y. & Kishimoto, Vanessa. (2021). CAM recommendations in multiple sclerosis clinical practice guidelines: A systematic review. <i>European Journal of Integrative Medicine</i>. 48. 102069. 10.1016/j.eujim.2021.102069.</p>	<p>No cumple con la intervención</p>
<p>Ladha, K. S., McLaren-Blades, A., Goel, A., Buys, M. J., Farquhar-Smith, P., Haroutounian, S., Kotteeswaran, Y., Kwofie, K., Le Foll, B., Lightfoot, N. J., Loiselle, J., Mace, H., Nicholls, J., Regev, A., Rosseland, L. A., Shanthanna, H., Sinha, A., Sutherland, A., Tanguay, R., Yafai, S., ... Clarke, H. (2021). Perioperative Pain and Addiction Interdisciplinary Network (PAIN): consensus recommendations for perioperative management of cannabis and cannabinoid-based medicine users by a modified Delphi process. <i>British journal of anaesthesia</i>, 126(1), 304–318. https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.09.026</p>	<p>Manejo peri-operatorio anestesia y dolor en pacientes que consumen cannabis</p>
<p>Yadav, V., Bever, C., Jr, Bowen, J., Bowling, A., Weinstock-Guttman, B., Cameron, M., Bourdette, D., Gronseth, G. S., & Narayanaswami, P. (2014). Summary of evidence-based guideline: complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology</i>, 82(12), 1083–1092. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000250</p>	<p>No cumple con la intervención</p>

Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.



Anexo 3. Evaluación del riesgo de sesgos

GPC

Guías de Práctica Clínica	Dominios					
	1	2	3	4	5	6
NICE- Cannabis-based medicinal products (Reino Unido, 2019) (20)	94	94	88	92	90	96
Clinical practice guidelines for cannabis and cannabinoid-based medicines in the management of chronic pain and co-occurring conditions (27)	67	61	86	89	71	96
Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care (16)	75	72	73	78	60	79
Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of multiple sclerosis in Australia (60)	92	83	84	89	56	88
Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of palliative care patients in Australia, 2017 (18)	92	83	85	89	56	88
Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of epilepsy in paediatric and young adult patients in Australia, 2017 (25)	92	83	83	89	56	88
Guidance for the use of medicinal cannabis for the prevention or management of nausea and vomiting in Australia, 2017 (21)	92	83	81	86	56	79
Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of chronic non-cancer pain in Australia(61)	92	83	79	89	56	79
Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) guidelines: cannabis for psychological symptoms including insomnia, anxiety, and depression (38)	69	42	54	58	33	63
Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline (55)	97	94	88	100	71	96

RSL

ROBIS: evaluación del riesgo de sesgos en revisiones sistemáticas

Evaluador 1 - IETS, 2022

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

Autor principal y año de publicación: IETS, 2022

Phase 2: Identifying concerns with the review process

DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA

Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:

6.1 Criterios de inclusión

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

6.2 Criterios de exclusión

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

1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?

Probably Yes

1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?

Yes

1.3 Were eligibility criteria unambiguous?

Probably Yes

1.4 Were any restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?

Yes

1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?

Yes

Concerns regarding specification of study eligibility criteria

Low concern

Rationale for concern: Los criterios de elegibilidad están descritos adecuadamente, probablemente pudieron ser más específicos en las RSL a seleccionar con respecto a si se incluirían cualquier condición de salud, y si se elegiría cualquier RSL cuya intervención fuera algún tipo de cannabinoide (ej. dentro de varias opciones de terapias alternativas) o solo se eligen aquellas cuyo objetivo principal fuera evaluar cannabis medicinal

DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES

Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):

6.3.1 Búsqueda en bases de datos indexadas

Se realizó la búsqueda en las siguientes bases de datos:

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

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

6.3.2 Términos y estrategias de búsqueda

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

2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?

Yes

2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?

Probably No

2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?

Yes

2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?

Yes

2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?

Yes

Concerns regarding methods used to identify and/or select studies

Low concern

Rationale for concern:

En general se especifica la metodología de identificación y selección de estudios. No se especifican otros métodos de búsqueda a parte de las bases de datos e INVIMA.

DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL

Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:

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

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

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

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

3.1 Were efforts made to minimise error in data collection?

Probably No

3.2 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?

Yes

3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?

Yes

3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?

Probably Yes (no hay información de las evaluaciones de riesgo de sesgo)

3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?

Probably No

Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies

Unclear concern

Rationale for concern:

Aunque en la metodología y en el PRISMA se menciona la evaluación por ROBIS (se entiende que las incluidas fueron las de bajo sesgo), no se presenta un resumen de los hallazgos que permita conocer el tipo de limitaciones en la calidad de los estudios y la valoración de cada uno.

No se especifica la metodología de valoración de riesgos, es decir no se menciona cuántos revisores se involucraron y si esta fue de manera independiente.

DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS

Describe synthesis methods:

6.6 Análisis

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

4.1 Did the synthesis include all studies that it should?

Probably Yes

4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?

Probably Yes

4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?

Yes

4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?

Yes

4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?

Probably Yes

4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?

Probably Yes

Concerns regarding the synthesis and findings

Low concern

Rationale for concern:

Aunque no hay información de la existencia de un protocolo, se entiende por la naturaleza de la revisión, que el abordaje cualitativo de la síntesis haya sido

considerado inicialmente. Se entiende que las revisiones incluidas fueron las de bajo sesgo, aunque los resultados de la evaluación no son presentados.

Phase 3: Judging risk of bias

RISK OF BIAS IN THE REVIEW
Describe whether conclusions were supported by the evidence:
<p>A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4? Yes</p> <p>B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered? Yes</p> <p>C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance? Yes</p>
<p>Risk of bias in the review</p> <p>Low risk of bias</p> <p>Rationale for risk:</p> <p>En general, se abordaron las preocupaciones en la revisión. Dentro de las principales limitaciones está que no se especifica la metodología ni resultados de valoración de riesgos, es decir no se menciona cuántos revisores se involucraron y si esta fue de manera independiente.</p>

Evaluador 1 - UdeA, 2021

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

Autor principal y año de publicación: IETS, 2022

Phase 2: Identifying concerns with the review process
DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA

Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:

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

1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?

Probably Yes

1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?

Probably Yes

1.3 Were eligibility criteria unambiguous?

Probably Yes

1.4 Were any restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?

Probably Yes

Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?

Probably Yes

Concerns regarding specification of study eligibility criteria

Low concern

Rationale for concern: Algunos criterios de elegibilidad que no están claramente descritos, p. ej. idioma, formato de publicación. Probablemente pudieron ser más específicos en las RSL a seleccionar con respecto a si se incluirían cualquier condición de salud, y si se elegiría cualquier RSL cuya intervención fuera algún tipo de cannabinoide (ej. dentro de varias opciones de terapias alternativas) o solo se eligen aquellas cuyo objetivo principal fuera evaluar cannabis medicinal

DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES

Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):

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.

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.

2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?

Yes

2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?

Probably No

2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?

Probably Yes (no hay información)

2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?

Probably Yes (no hay información)

2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?

Probably Yes

Concerns regarding methods used to identify and/or select studies

Rationale for concern: Unclear concern

En general se especifica la metodología de identificación y selección de estudios. No se especifican otros métodos de búsqueda a parte de las bases de datos. Aunque refieren que la estrategia de búsqueda se presenta en el Anexo, no se logra identificar su contenido. Si bien se menciona que la selección se realizó por dos revisores, no es claro si se hizo de manera independiente.

DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL

Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:

Las revisiones sistemáticas con mejor calificación fueron seleccionadas para extracción de los datos por un revisor.

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.

3.1 Were efforts made to minimise error in data collection?

No

3.2 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?

. Probably Yes (no hay información)

3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?

Yes

3.6 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?

Probably Yes (no hay información)

3.7 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?

Probably Yes (no hay información)

Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies

Unclear concern

Rationale for concern:

Solo un revisor hizo la extracción, no se menciona participación de un segundo revisor. No está disponible el anexo de extracción de información de los artículos ni de evaluación de calidad. Se menciona que se extrajo la información de las revisiones con mejor calidad, no es clara cuántas RSL fueron de mejor calidad. No se menciona cuántos revisores realizaron la evaluación de riesgos y si esta fue pareada e independiente

DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS

<p>Describe synthesis methods:</p> <p>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</p>
<p>4.1 Did the synthesis include all studies that it should?</p> <p>Probably Yes (no hay información)</p> <p>4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?</p> <p>Probably Yes</p> <p>4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?</p> <p>Yes</p> <p>4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?</p> <p>Yes</p> <p>4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?</p> <p>Probably Yes</p> <p>4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?</p> <p>Probably Yes</p>
<p>Concerns regarding the synthesis and findings</p> <p>Unclear concern</p> <p>Rationale for concern:</p> <p>Aunque no hay información de la existencia de un protocolo, se entiende por la naturaleza de la revisión, que el abordaje cualitativo de la síntesis haya sido considerado inicialmente. Se entiende que las incluidas fueron las de bajo sesgo, aunque los resultados de la evaluación no son presentados, se menciona la limitada calidad en la síntesis. No hay suficiente información para la evaluación de este dominio, dado que no fue posible acceder al anexo de extracción de información.</p>

Phase 3: Judging risk of bias

RISK OF BIAS IN THE REVIEW
Describe whether conclusions were supported by the evidence:
<p>D. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4? No</p> <p>E. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered? Yes</p> <p>F. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance? Yes</p>
<p>Risk of bias in the review</p> <p>Unclear risk of bias</p> <p>Rationale for risk:</p> <p>En general, no hay información disponible para valorar algunos dominios. Dentro de las principales limitaciones está que: aunque refieren que la estrategia de búsqueda se presenta en el Anexo, no se logra identificar su contenido si bien se menciona que la selección se realizó por dos revisores, no es claro si se hizo de manera independiente; no se especifica la metodología ni resultados de valoración de riesgos, es decir no se menciona cuántos revisores se involucraron y si esta fue de manera independiente. Solo un revisor hizo la extracción, no se menciona participación de un segundo revisor. No fue posible acceder al anexo de extracción de información</p>

Evaluador 2 - IETS, 2022

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

Autor principal y año de publicación: IETS, 2022

Phase 2: Identifying concerns with the review process

DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA
Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:
<p>6.1 Criterios de inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revisiones sistemáticas de literatura (RSL) publicadas en los últimos 5 años, sin restricción de idioma.

<p>6.2 Criterios de exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Documentos publicados en formato de resumen o en congresos, sin revisión por pares evaluadores.
<p>1.5 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria? Probably Yes</p> <p>1.6 Were the eligibility criteria appropriate for the review question? Yes</p> <p>1.7 Were eligibility criteria unambiguous? Probably Yes</p> <p>1.8 Were any restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)? Yes</p> <p>1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)? Yes</p>
<p>Concerns regarding specification of study eligibility criteria</p> <p>Low concern</p>

<p>DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES</p>
<p>Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):</p> <p>6.3.1 Búsqueda en bases de datos indexadas Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de evidencia en diversas fuentes, como Medline a través de Pubmed, Embase en Elsevier, Cochrane Database of Systematic Reviews, Lilacs en la Biblioteca Virtual en Salud y Open Grey. Además, se realizó una búsqueda de fármacos aprobados para cada condición según los registros del INVIMA</p> <p>6.3.2 Términos y estrategias de búsqueda</p> <p>Anexo 3</p>
<p>2.2 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports? Yes</p> <p>2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports? Yes</p> <p>2.6 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible? Yes</p> <p>2.7 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?</p>

<p>Yes</p> <p>2.85 Were efforts made to minimise error in selection of studies?</p> <p>Yes</p>
<p>Concerns regarding methods used to identify and/or select studies</p> <p>Low concern</p>

<p>DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL</p>	
<p>Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:</p> <p>6.5 Evaluación de calidad de los estudios incluidos y extracción de resultados.</p> <p>Se utilizaron revisiones sistemáticas de la literatura evaluadas mediante la herramienta ROBIS para esta revisión de alcance. Se excluyeron revisiones con alto riesgo de sesgo, y se extrajo información sobre autores, tipo de estudios, período, condiciones clínicas, intervenciones, comparadores, desenlaces, medidas de efecto, riesgo de sesgo y certeza de evidencia</p>	
<p>3.3 Were efforts made to minimise error in data collection?</p> <p>Probably No</p>	
<p>3.4 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?</p> <p>Yes</p>	
<p>3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?</p> <p>Yes</p>	
<p>3.8 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?</p> <p>Probably Yes</p>	
<p>3.9 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?</p> <p>Probably No</p>	
<p>Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies</p> <p>Unclear concern</p> <p>Rationale for concern:</p> <p>No hay resumen de hallazgos de evidencia completo</p>	

<p>DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS</p>	
<p>Describe synthesis methods:</p>	

6.6 Análisis
Síntesis descriptiva
4.1 Did the synthesis include all studies that it should? Probably Yes
4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained? Probably Yes
4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies? Yes
4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis? Yes
4.7 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses? Yes
4.8 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis? Yes
Concerns regarding the synthesis and findings
Low concern

Phase 3: Judging risk of bias

RISK OF BIAS IN THE REVIEW
Describe whether conclusions were supported by the evidence:
G. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4? Yes
H. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered? Yes
I. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance? Yes
Risk of bias in the review
Low risk of bias

Evaluador 2 - UdeA, 2021

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

Autor principal y año de publicación: IETS, 2022

Phase 2: Identifying concerns with the review process

DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA

Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:

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.

1.5 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?

Yes

1.6 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?

Yes

1.7 Were eligibility criteria unambiguous?

Yes

1.8 Were any restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?

Yes

Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?

Yes

Concerns regarding specification of study eligibility criteria

Low concern

DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES

Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):

Se realizó una búsqueda de evidencia en múltiples bases de datos, evaluada por revisores para la inclusión. Se seleccionaron revisiones sistemáticas de alta calidad y se extrajo información relevante, incluyendo enfoque, hallazgos clave, año de búsqueda, beneficios, riesgos, costos y estudios en Colombia y Latinoamérica. La

<p>calidad de la evidencia se evaluó con AMSTAR II, y se proporcionan detalles adicionales en los anexos 1, 2 y 3.</p>
<p>2.2 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports? Yes</p>
<p>2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports? Probably No</p>
<p>2.6 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible? Probably Yes</p>
<p>2.7 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate? Probably Yes</p>
<p>2.8 Were efforts made to minimise error in selection of studies? Probably Yes</p>
<p>Concerns regarding methods used to identify and/or select studies</p> <p>Rationale for concern: Unclear concern</p> <p>No se identifican anexos para los métodos de búsqueda</p>

<p>DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL</p>	
<p>Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:</p> <p>Tabla 7 resume los hallazgos clave de la síntesis de evidencia del elemento</p>	
<p>3.3 Were efforts made to minimise error in data collection? No</p>	
<p>3.4 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results? No</p>	
<p>3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis? Yes</p>	
<p>3.10 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria? Probably yes</p>	
<p>3.11 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?</p>	

Probably Yes
Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies
Unclear concern
Rationale for concern:
Faltan anexos, no están disponibles al lector

DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS
Describe synthesis methods:
Se seleccionaron las revisiones sistemáticas de mayor calidad para la extracción de datos y se evaluó la calidad con AMSTAR II.
4.1 Did the synthesis include all studies that it should?
Probably Yes
4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?
Probably Yes
4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?
Yes
4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?
Yes
4.7 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?
Probably Yes
4.8 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?
Probably Yes
Concerns regarding the synthesis and findings
Unclear concern
Rationale for concern:
Faltan los anexos

Phase 3: Judging risk of bias

RISK OF BIAS IN THE REVIEW
Describe whether conclusions were supported by the evidence:
<p>J. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4? No</p> <p>K. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered? Yes</p> <p>L. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance? Yes</p>
<p>Risk of bias in the review</p> <p>Unclear risk of bias</p> <p>Rationale for risk:</p> <p>Limitaciones para acceder a los anexos por lo que no se puede evaluar de manera clara y precisa alguno de los dominios</p>

Anexo 4. Sistemas de gradación de la evidencia

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

Grado	Definición
Alta	Hay una confianza alta en que el verdadero efecto está cercano del estimativo del efecto.
Moderada	Hay una confianza moderada en el estimativo del efecto: el verdadero efecto es probable que este cercano al estimativo del efecto, pero hay una posibilidad que sea sustancialmente diferente.
Baja	La confianza en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto.
Muy baja	Se tiene muy baja confianza en el estimativo del efecto: el verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente al estimativo del efecto.

Grupo de usuarios	Recomendación fuerte	Recomendación débil
Pacientes	La mayoría de los individuos en esta situación desearían el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo desearía.	La mayoría de los individuos desearían el curso de acción sugerido, pero muchos no.
Clínicos	<p>La mayoría de los individuos debería recibir el curso de acción recomendado. La adherencia a esta recomendación de acuerdo a la guía podría ser usada como un criterio de calidad o un indicador de rendimiento.</p> <p>Es poco probable que se necesite ayuda en las decisiones formales para ayudar a los individuos a tomar decisiones coherentes con sus valores y preferencias.</p>	<p>Reconocer que opciones diferentes serían apropiadas para distintos pacientes, y que se debe ayudar para que cada paciente alcance una decisión de manejo consistente con sus valores y preferencias. Las ayudas en decisiones pueden resultar útiles al momento de ayudar a los individuos en la toma de decisiones coherentes con sus valores y preferencias. Los clínicos deben esperar pasar más tiempo con los pacientes en el proceso de la toma de decisión.</p>

Para desarrolladores de políticas	La recomendación se puede adaptar como política en la mayoría de las situaciones incluyendo su uso como indicador de rendimiento.	<p>Formular políticas requeriría de debates importantes y la participación de muchas partes interesadas.</p> <p>Es muy probable que las políticas varíen entre regiones. Los indicadores de rendimiento tendrían que centrarse en el hecho que la deliberación adecuada acerca de las opciones de manejo ha tenido lugar</p>
-----------------------------------	---	--

Fuente: Tomado de Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español). P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Publicación Original: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>

Sistema gradación MASCC

Niveles de evidencia	
I	Evidencia obtenida de metanálisis de múltiples estudios controlados, bien diseñados. Ensayos aleatorios con bajos errores de falsos positivos y falsos negativos (alto poder).
II	Evidencia obtenida de al menos un estudio experimental bien diseñado; ensayos aleatorios con altos errores de falsos positivos y/o falsos negativos (bajo poder)
III	Evidencia obtenida de estudios cuasiexperimentales bien diseñados, como series no aleatorias, controladas de un solo grupo, de comparación pretest-postest, de cohorte, de tiempo o de casos y controles emparejados.
IV	La evidencia se obtuvo de estudios no experimentales bien diseñados, como estudios de casos y descriptivos comparativos y correlacionales.
V	Evidencia obtenida de informes de casos y ejemplos clínicos.

Gradación de guías	
A	Evidencia de tipo I o hallazgos consistentes de múltiples estudios de tipo II, III o IV
B	La evidencia de los tipos II, III o IV y los hallazgos son generalmente consistentes
C	Evidencia de tipos II, III o IV y los hallazgos son inconsistentes
D	Poca o ninguna evidencia empírica sistemática

Anexo 5. Dosis de las intervenciones reportadas en GPC

Condición de salud	Cannabinoid e	Forma, dosis, duración	Observaciones-Comentarios
Cuidados paliativos (18)	Cáncer	THC Aerosol oromucosal, cápsula de THC herbal, cápsula (como dronabinol), aceite (como nabilona) Administración: oral	La dosis se estimó de acuerdo al peso del paciente (no fue estándar la dosis o el producto) Los productos orales deben tomarse en pequeñas cantidades y los pacientes deben esperar 2 horas para sentir los efectos de los ingredientes activos, puede repetirse la pequeña ingesta hasta obtener el efecto deseado. Una vez se alcanza la dosis óptima, debe esperarse seis horas antes de tomar otra dosis. Las dosis pueden aumentar lentamente luego de un número de semanas.
	VIH	THC Cigarrillos/ cápsulas (como dronabinol) Administración: inhalación/oral	
	Enfermedad de Alzheimer	THC Cápsulas (como dronabinol) Administración: oral	
	Espasticidad	THC Cápsulas (como dronabinol) Administración: oral	
	Cáncer	THC:CBD Spray: oromucoso (generalmente como nabiximols), cápsula de gelatina. Administración: oral	No se reportó información sobre la estandarización de los productos.
Náuseas y vómito intratable (adultos) NICE (20)	Nabilona (n=10)	Dosis: 1-2 mg Frecuencia Algunos estudios reportaron administrar la nabilona la noche anterior, en la mañana o entre 30 minutos a 2 horas antes de la quimioterapia. La frecuencia reportada está entre 3 v/día hasta cada 12 horas para 4 dosis consecutivas	Seguimiento: monitoreo de presión sanguínea (antes y después de dar el antiemético), hemogramas y uroanálisis. Algunos estudios informaron que los pacientes se retiraron por eventos adversos asociados con la nabilona o por su elección
	THC (n=8)	Dosis: basada (en la mayoría de estudios) en el área de superficie. La	Seguimiento: algunos estudios informaron que: los pacientes fueron vistos por un

Condición de salud	Cannabinoid e	Forma, dosis, duración	Observaciones-Comentarios
		<p>dosis osciló entre 7 mg y 15 mg. Inicialmente, se administró 1-2 horas antes de la quimioterapia. El número de dosis varió desde 3 veces al día, 4 dosis cada 4 horas hasta un máximo de 8 dosis.</p>	<p>médico todos los días y se indagó por los efectos secundarios o que los pacientes llevaron un diario o que antes de cada dosis, el paciente o el cuidador completaron una lista de verificación de vómitos y toxicidad. Si la toxicidad interfería con la función, la siguiente dosis se posponía hasta que se redujera la toxicidad. los estudios destacaron que los pacientes fueron retirados de los estudios por: toxicidad del THC y efectos secundarios como reacciones disfóricas y efectos secundarios del sistema nervioso central. Los pacientes se retiraron del estudio (las personas sintieron después de reconsiderar que el uso de marihuana era moralmente incorrecto)</p>
	<p>THC+ proclorperazina (n=1)</p>	<p>15 mg de THC La combinación se ofreció 1 hora antes de la quimioterapia y las 2 dosis más se administraron con 4 horas de diferencia.</p>	
	<p>Dronabinol (n=2)</p>	<p>10 mg También se reportó dosis flexible de 10-20 mg/día. Un estudio administró dronabinol cada 6 horas (1 día antes y hasta 5 días durante la quimioterapia).</p>	<p>Seguimiento: En un estudio se controlaron los efectos secundarios. Se realizó examen físico y de laboratorio clínico. No se informó criterio de interrupción, los pacientes fueron retirados de los</p>

Condición de salud	Cannabinoid e	Forma, dosis, duración	Observaciones-Comentarios
			estudios por presentar eventos adversos
	Dronabinol+ proclorperazina (n=1)	10 miligramos Se administró la combinación de dronabinol cada 6 horas (1 día antes y hasta 5 días durante la quimioterapia).	
Náuseas y vómito intratable (niños)-NICE (20)	Nabilona (n=3)	0,5 - 1 mg En estos estudios, la frecuencia de la dosis dependía del peso del niño y oscilaba entre 2 y 3 veces al día. En un estudio, se administró nabilona en combinación con otros antieméticos, como antagonistas de 5-HT ₃ , dexametasona y dimenhidrinato.	Seguimiento: Recuento de CBC, análisis de orina y SMA-12 realizados antes de cada ciclo. También se tomó la presión arterial antes y después de administrar cada antiemético. No se informó criterio de interrupción, los pacientes fueron retirados de los estudios por presentar eventos adversos o por ineficacia.
	THC (n=1)	10 mg/m ² con una dosis máxima de 15 mg. Esto se administró 2 horas antes de la quimioterapia y a las 4, 8, 16 y 24 horas después de la primera dosis.	
Náuseas y vómito intratable (21)	Dronabinol	Preparación: Cápsula Administración: Oral Estandarización: Sí	Las revisiones clínicas informaron el uso de dronabinol para el tratamiento de NVIQ utilizando dosis entre 2,5 mg y 20 mg entre una y cuatro veces al día.
	Nabilona	Preparación: Cápsula Administración: Oral Estandarización: Sí	El uso de nabilona para el tratamiento de las NVIQ se informó en revisiones con dosis de entre 1 mg y 10 mg de una a cinco veces al día. Sin embargo, en estudios que

Condición de salud		Cannabinoid e	Forma, dosis, duración	Observaciones-Comentarios
				reportaron efectividad, se usaron dosis entre 1 mg y 4 mg de una a cuatro veces al día.
		THC	Preparación: Cápsula Administración: Oral Estandarización: Sí	Las revisiones informaron que los pacientes que recibieron THC para NVIQ habían recibido 10 mg entre cuatro y ocho veces al día, o 10 mg/m ² de superficie corporal entre cuatro y seis veces al día.
		Levonantradol	Preparación: fórmula disuelta Administración: Inyección intramuscular Estandarización: Sí	El levonantradol se administró en dosis de 0,5 mg a 4 mg entre una y cuatro veces al día.
		Nabiximols/THC:CBD	Preparación: líquida Administración: spray oromucoso Estandarización: Sí	El uso de nabiximols se incluyó en un estudio de 16 participantes que recibieron 2,7 mg de THC: 2,5 mg de CBD entre dos y ocho veces al día.
		Cannabis herbal	Preparación: cigarrillo Administración: inhalación Estandarización: No específica	
Epilepsia NICE (20)	Síndrome de Dravet	Cannabidiol oral (solución) (n=2 ECA)	Preparación: Solución oral Dosis: 5, 10 y 20 mg/kg/día Un estudio informó una fase de titulación de 2 semanas. La duración de la fase de titulación en el otro estudio dependió de la dosis recibida (3 días para 5 mg/kg/día, 7 días para 10 mg/kg/día u 11 días para 20	Seguimiento: Un ECA informó seguimiento al inicio y 2, 4, 8 y 14 semanas después de comenzar el tratamiento, seguidas de 1 visita al final del período de reducción gradual de 10 días. Las visitas de seguimiento incluyeron una revisión del número y tipo de convulsiones, eventos adversos y tendencias suicidas. También se completaron pruebas

Condición de salud	Cannabinoid e	Forma, dosis, duración	Observaciones-Comentarios
		<p>mg/kg/día. Durante este tiempo, el la dosis se aumentó en 2,5-5,0 mg/kg en días alternos. 2 dosis por día pero no hay información sobre el momento de las dosis.</p>	<p>clínicas que incluyen hematología, bioquímica, análisis de orina, monitorización de signos vitales y ECG. En ambos ECA se podía suspender el tratamiento o reducir la dosis si se informaban eventos adversos e informaron una fase de reducción gradual de 10 días una vez que se suspendió la medicación.</p>
	<p>Aceite a base de extracto de cannabidiol (CBD:THC= 50:1) (n=1 observacional)</p>	<p>Dosis: Máximo 16 mg/kg/día de CBD</p>	
<p>Síndrome de Lenox-Gastaut</p>	<p>Cannabidiol oral (solución) (n=2 ECA)</p>	<p>Dosis: 10 y 20 mg/kg/día</p> <p>Un ECA informó una fase de titulación de dos semanas. El otro ECA informó que la dosis inicial (2,5 mg/kg/día) se aumentó en 2,5-5,0 mg/kg/día hasta alcanzar la dosis de 10 o 20 mg.</p> <p>Dos dosis por día. Un estudio indicó que se tomaba 1 dosis por la mañana y 1 por la noche.</p>	<p>Seguimiento: las 2, 4, 8 y 14 semanas. Un estudio también incluyó llamadas telefónicas de seguimiento a las 6 y 10 semanas, después del período de reducción gradual y a las 4 semanas después de la dosis final. Las visitas de seguimiento incluyeron una revisión del número y tipo de convulsiones, eventos adversos y el uso de medicación concomitante. Un ECA informó que los pacientes fueron monitoreados para detectar eventos adversos. Si se experimentaban eventos adversos, se suspendía el tratamiento. Se utilizó una fase de</p>

Condición de salud	Cannabinoid e	Forma, dosis, duración	Observaciones-Comentarios	
			reducción gradual de 10 días si se suspendía la medicación.	
Epilepsia intratable	Aceite a base de extracto de cannabidiol 99% puro (Epidiolex) (n=5 observacionales)	Se reportaron las siguientes dosis: Máximo 25 mg/kg/día Máximo 50 mg/kg/día (n=2) Objetivo: 25 mg/kg/día (n=2)		
	Aceite de cannabis enriquecido con CBD (relación CBD:THC 20:1) (n=2 observacionales)	Se reportaron las siguientes dosis: -Entre 1 - 20 mg/kg/día -Máximo 50 mg/kg/día		
	Aceite a base de extracto de cannabidiol 98% puro (n=1 observacional)	Dosis: Máximo 16 mg/kg/día		
	Síndrome de epilepsia relacionado con una infección febril	Aceite a base de extracto de cannabidiol 99% puro (Epidiolex) (n=1 observacional)	Dosis: Máximo 25 mg/kg/día	
	Epilepsia farmacorresistente en el complejo de esclerosis tuberosa	Aceite a base de extracto de cannabidiol 99% puro (Epidiolex) (n=1 observacional)	Dosis: Máximo 25 mg/kg/día (para algunos que toleraron el CBD, el máximo se aumentó a 50 mg/kg/día)	
Epilepsia GPC Australiana (25)	Epilepsia resistente al tratamiento	CBD	Preparación: solución oral (1 estudio como producto de CBD) CBD: La evidencia sugiere un efecto en síndrome de Dravert y Lenox Gastaut con	

Condición de salud	Cannabinoid e	Forma, dosis, duración	Observaciones-Comentarios
Síndrome de Dravet		Administración: oral Estandarizado: Sí	dosis de 20 mg/kg/día de CBD (Epidiolex); evidencia más antigua reporta reducción de ataque con dosis de 100 mg de CBD dos o tres veces al día. En otros ensayos de etiqueta abietrta se reportan dosis entre 2-50 mg/día, generalmente se inicia con dosis de 2-5 mg/kg/día y se incrementa hasta que se reduzcan las convulsiones o se descontinúe al presentar eventos adversos. Las dosis para extractos purificados se reportó entre 200-280 mg/día o 2,9 a 12 mg/kg/día.
	THC	Preparación: aceite, cigarrillo, té Administración: oral (aceite y té); inhalación (cigarrillo) Estandarizado: no se especifica	
	CBD	Preparación: solución oral (1 estudio como producto de CBD) Administración: oral Estandarizado: Sí	
	CBD:THC	Preparación: aceite Administración: oral Estandarizado: no se especifica	
Síndrome de Lenox-Gastaut	Cannabis herbal y otros productos	Preparación: aceite Administración: oral Estandarizado: no se especifica	CBD:THC: Se reportó en un reporte de caso el uso de una preparación sublingual con dosis de 2mg/kg aprox. Uan encuesta reportó que los padres informaron la concentración de CBD entre 1y 28 mg/kg/día y de THC 0,001 y 0,7 mg/kg/día, aunque no todos recibieron este último.
	CBD	Preparación: solución oral (1 estudio como producto de CBD) Administración: oral Estandarizado: Sí	
Epilepsia generalizada secundaria	Cannabis herbal y otros productos	Preparación: aceite, tintura Administración: oral (aceite) Estandarizado: no se especifica	THC: se dosificó entre 0,7 y 0,14 mg/kg una o ods veces al día. Cannabis sativa: la dosis reportada oscilaba entre 0,5 y 8g de marihuana, no fue posible estimar la dosis específica de cada cannabinoide.
	CBD	Preparación: cápsula Administración: oral Estandarizado: Sí	
	Cannabis herbal y otros productos	Preparación: aceite Administración: oral Estandarizado: no se especifica	
Convulsiones generalizadas	THC	Preparación: cápsula (como dronabinol) Administración: oral Estandarizado: sí	

Condición de salud		Cannabinoid e	Forma, dosis, duración	Observaciones-Comentarios
Dolor (55)	Dolor crónico relacionado cáncer	THC/CBD	Preparación: Administración: Estandarización: No especifica	No específica Spray
	Neuropatía diabética	THC/CBD	Preparación: No especifica Administración: Spray Estandarización: No especifica	
	Neuropatía periférica	THC/CBD	Preparación: No especifica Administración: Oral Estandarización: No especifica	
	Neuropatía crónica	THC	Preparación: No especifica Administración: Spray Estandarización: No especifica	
	Neuropatía central en esclerosis múltiple	THC	Preparación: No especifica Administración: Sublingual Estandarización: No especifica	
	Dolor neuropático relacionado con lesiones en la médula espinal	Palmitoiletanol amida	Preparación: No especifica Administración: Oral Estandarización: No especifica	
	Dolor Neuropático Asociado al VIH	Cannabidivari na	Preparación: No especifica Administración: Oral Estandarización: No especifica	
	Esclerosis múltiple con dolor (sin detalles sobre la condición del dolor)	THC, THC/CBD	Preparación: No especifica Administración: Oral Estandarización: No especifica	
	Dolor central en la esclerosis múltiple	THC, THC/CBD	Preparación: No especifica Administración: Spray Estandarización: No especifica	
	Síndrome crónico de neuronas motoras superiores con dolor discapacitante relacionado con la	THC	Preparación: No especifica Administración: Oral Estandarización: No especifica	

Condición de salud	Cannabinoid e	Forma, dosis, duración	Observaciones-Comentarios
espasticidad			
Fibromialgia	THC	Preparación: No específica Administración: Oral Estandarización: No específica	
Dolor pélvico crónico relacionado con la endometriosis	Palmitoiletanol amida	Preparación: No específica Administración: Oral Estandarización: No específica	
Vestibulodynia	Palmitoiletanol amida	Preparación: No específica Administración: Oral Estandarización: No específica	
Dolor abdominal crónico	THC	Preparación: No específica Administración: Oral Estandarización: No específica	
Síndrome de prostatitis crónica/dolor pélvico crónico	Palmitoiletanol amida	Preparación: No específica Administración: Oral Estandarización: No específica	
Artritis reumatoidea	THC	Preparación: No específica Administración: Spray Estandarización: No específica	
Osteoartritis	CBD en dosis doble	Preparación: No específica Administración: Transdérmica Estandarización: No específica	
Cefalea por abuso de medicamentos	THC	Preparación: No específica Administración: Oral Estandarización: No específica	

Anexo 6. Interacciones de medicamentosas con el uso de cannabinoides.

Medicamento	Gravedad ³	Probabilidad ⁴	Mecanismo	Comentarios y Recomendaciones
NIVEL 1⁵				
Warfarina	Severa	Probable	Inhibición de CYP2CP	Evitar el uso conjunto con cannabis. Si es necesario, ajustar la dosis de warfarina y monitorear el INR del paciente. Se recomienda aconsejar al paciente evitar el uso recreativo de cannabis.
NIVEL 2				
Buprenorfina	Moderada	Probable	Inhibición de CYP3A4	Evitar el uso de buprenorfina con cannabis. Si es necesaria la combinación, ajustar la dosis de buprenorfina y monitorear los niveles plasmáticos. Se recomienda aconsejar al paciente evitar el uso recreativo de cannabis.
Tacrolimus	Moderada	Probable	Inhibición de CYP3A4	Evitar el uso de tacrolimus con cannabis. Si es necesaria la combinación, ajustar la dosis de tacrolimus y monitorear los niveles plasmáticos. Se recomienda individualizar el uso de CBD y evaluar cada caso antes de la dosificación.
NIVEL 3				
Clozapina	Moderada	Posible	Inducción de CYP1A2	Ajustar la dosis de clozapina y, si es

³ Gravedad: El nivel de daño potencial asociado con una interacción de medicamentos, categorizado como Severa (muy alto riesgo), Moderada (riesgo alto) o Menor (riesgo medio).

⁴ Probabilidad: La probabilidad de que ocurra una interacción de medicamentos, categorizada como Definida (muy alto riesgo), Probable (riesgo alto) o Posible (riesgo medio).

⁵ Las interacciones fueron clasificadas en los niveles 1 (riesgo muy alto), 2 (riesgo alto), 3 (riesgo medio) y 5 (sin riesgo)

Medicamento	Gravedad³	Probabilidad⁴	Mecanismo	Comentarios y Recomendaciones
				posible, monitorear los niveles plasmáticos.
Metadona	Moderada	Posible	Inhibición de CYP3A4 y CYP2C19	Ajustar la dosis de metadona y, si es posible, monitorear los niveles plasmáticos.
Clobazam	Menor	Definido	Inhibición de CYP2C19	Ajustar la dosis de clobazam y, si es posible, monitorear los niveles plasmáticos.
Chlorpromazina	Menor	Definido	Posible inducción de CYP1A2	Ajustar la dosis de chlorpromazina y, si es posible, monitorear los niveles plasmáticos.
Eslicarbazepina	Menor	Definido	Mecanismo desconocido, posible contribución del vehículo de administración (aceite de sésamo)	Ajustar la dosis de eslicarbazepina y, si es posible, monitorear los niveles plasmáticos.
Hexobarbital	Menor	Definido	Posible inhibición de CYP3A4	Ajustar la dosis de hexobarbital y, si es posible, monitorear los niveles plasmáticos.
Indinavir	Menor	Definido	Posible inhibición de CYP3A4	Ajustar la dosis de indinavir y, si es posible, monitorear los niveles plasmáticos.
Ketoconazol	Menor	Definido	Inhibición de CYP3A4	Ajustar la dosis de ketoconazol y, si es posible, monitorear los niveles plasmáticos.
Rifampicina	Menor	Definido	Inducción de CYP3A4	Ajustar la dosis de rifampicina y, si es posible, monitorear los niveles plasmáticos.
Stiripentol	Menor	Definido	Inhibición de CYP2C19	Ajustar la dosis de stiripentol y, si es posible, monitorear los niveles plasmáticos.
Teofilina	Menor	Definido	Inducción de CYP1A2	Ajustar la dosis de teofilina y, si es posible, monitorear los niveles plasmáticos.
Valproato	Menor	Definido	Posible inhibición de	Evaluar la función hepática antes de iniciar CBD y

Medicamento	Gravedad³	Probabilidad⁴	Mecanismo	Comentarios y Recomendaciones
			UGT1A9 UGT2B7	y monitorear la función hepática.
NIVEL 5				
Rufinamida	Ausente	Definido		Sin cambios significativos en los niveles de rufinamida al administrarse con CBD (Epidiolex).
Topiramato	Ausente	Definido		Sin cambios significativos en los niveles de topiramato al administrarse con CBD (Epidiolex).
Zonisamida	Ausente	Definido		Sin cambios significativos en los niveles de zonisamida al administrarse con CBD (Epidiolex).
Nelfinavir	Ausente	Definido		Sin cambios significativos en los niveles de nelfinavir y AUC al administrarse con cigarrillos de THC.

Fuente: adaptado de: Lopera, V., Rodríguez, A., & Amariles, P. (2022). Clinical Relevance of Drug Interactions with Cannabis: A Systematic Review. J Clin Med, 11(5), 1154. <https://doi.org/10.3390/jcm11051154> (62).