

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2017;17(7):e7010 doi: 10.5867/medwave.2017.07.7010

¿Es el cannabidiol un tratamiento efectivo para la esquizofrenia?

Autores: Rami Guinguis[1,2], María Isabel Ruiz[2,3], Gabriel Rada[2,4,5,6,7]

Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[4] Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[5] Centro Evidencia UC, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[6] The Cochrane Collaboration

[7] GRADE working group

E-mail: radagabriel@gmail.com

Citación: Guinguis, Ruiz MI, Rada G. Is cannabidiol an effective treatment for schizophrenia?. *Medwave* 2017;17(7):e7010 doi: 10.5867/medwave.2017.07.7010

Fecha de envío: 26/7/2017

Fecha de aceptación: 29/7/2017

Fecha de publicación: 9/8/2017

Resumen

Recientemente se ha propuesto el uso de cannabidiol como antipsicótico para la esquizofrenia. Sin embargo, su utilidad clínica y seguridad genera controversia. Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud a nivel mundial, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Identificamos seis revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen cuatro estudios, entre ellos dos ensayos controlados aleatorizados. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, reanalizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un metanálisis y preparamos tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que el cannabidiol probablemente no disminuye la sintomatología en pacientes con esquizofrenia, y está asociado a efectos adversos frecuentes.

Problema

Existe investigación que postula un rol importante del sistema endocannabinoide en la fisiopatología de la esquizofrenia. Diversos estudios han mostrado que el consumo de cannabis podría ser factor de riesgo para el desarrollo de la patología o la aparición temprana de ésta. Específicamente, el tetrahidrocannabinol se ha asociado a síntomas psicóticos típicos de la esquizofrenia como alucinaciones, delirio, despersonalización, entre otros [1],[3],[15],[16].

No obstante, se plantea que el cannabidiol podría tener un efecto antipsicótico al actuar de forma opuesta al tetrahidrocannabinol en el cerebro y tener una relación inversa a los síntomas positivos de la esquizofrenia. Su mecanismo de acción no está claro, pero se sugiere que participa en los receptores cannabinoides CB1/CB2 como un inhibidor de la recaptura de anandamida aumentando los niveles de cannabinoides endógenos. [1],[2],[3]

A pesar de esto, su eficacia y seguridad para el tratamiento de la esquizofrenia es poco clara.

Métodos

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud a nivel mundial, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y reanalizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- El cannabidiol probablemente no disminuye la sintomatología en pacientes con esquizofrenia.
- Los cannabinoides probablemente se asocian a efectos adversos frecuentes en pacientes con esquizofrenia.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistémionikos más abajo.	Encontramos seis revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4],[5],[6], que incluyen cuatro estudios primarios, reportados en siete referencias [7],[8],[9],[10],[11],[12],[13]. Dos de ellos corresponden a ensayos aleatorizados [7],[12]. Esta tabla y el resumen en general se basan en estos últimos.
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Todos los ensayos incluyeron pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia, pero sólo uno especificó el tipo de esta [12], incluyendo pacientes con esquizofrenia paranoide aguda o trastorno esquizofreniforme.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Un ensayo utilizó cannabidiol en dosis de 600 mg vía oral [12] y un ensayo utilizó cannabidiol 300 mg o 600 mg vía oral [7]. No se pudo obtener información relacionada con el tratamiento de base de los pacientes. Ambos ensayos compararon contra placebo.
Qué tipo de desenlaces midieron	Las distintas revisiones sistemáticas utilizaron las siguientes escalas psiquiátricas como desenlace para medir la mejoría de los síntomas psicóticos: • BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) • PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) Además, un ensayo evaluó el déficit cognitivo mediante la escala SCWT (Stroop Color Word Test) Otros desenlaces evaluados fueron la presencia de efectos adversos asociados al tratamiento tradicional de esquizofrenia como síntomas extrapiramidales, niveles de prolactina y alza de peso. Un ensayo duró cuatro semanas [12]. No se obtuvo información de la duración del segundo ensayo.

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos del cannabidiol en la esquizofrenia está basada en dos ensayos aleatorizados que incluyen 57 pacientes [7],[12].

Ambos ensayos midieron la mejoría de síntomas mediante la escala PANSS y BPRS. Un ensayo midió el déficit cognitivo mediante el SCWT. Ninguna revisión identificada logró extraer los datos de manera que pudieran ser incorporados a un metanálisis, por lo que la información presentada a continuación corresponde a una síntesis narrativa de la información obtenida de éstas.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- El cannabidiol probablemente no disminuye la sintomatología de la esquizofrenia medida en la escala PANSS. La certeza de la evidencia es moderada.
- El cannabidiol probablemente no disminuye la sintomatología de la esquizofrenia medida en la escala BPRS. La certeza de la evidencia es moderada.
- El cannabidiol probablemente no mejora el déficit cognitivo de la esquizofrenia medida en SCWT. La certeza de la evidencia es moderada.
- Los cannabinoides probablemente se asocian a efectos adversos frecuentes en pacientes con esquizofrenia. La certeza de la evidencia es moderada.

Cannabidiol para el tratamiento de esquizofrenia		
Pacientes	Esquizofrenia	
Intervención	Cannabidiol	
Comparación	Placebo	
Desenlaces	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)
Sintomatología medida en PANSS*	Ninguna de las revisiones encontró un efecto sobre este desenlace [1], [2], [4]	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada
Sintomatología medida en BPRS**	Ninguna de las revisiones encontró un efecto sobre este desenlace [1], [4]	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada
Déficit cognitivo medido en SCWT***	Ninguna de las revisiones encontró un efecto sobre este desenlace [1], [3], [6]	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada
Efectos adversos	La información sobre los efectos adversos es limitada en la evidencia identificada. No obstante, los efectos adversos en otras poblaciones son frecuentes [5]	⊕⊕⊕○ ³ Moderada
GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante). * PANSS: <i>Positive And Negative Syndrome Scale</i> ** BPRS: <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> *** SCWT: <i>Stroop Color Word Test</i> ¹ Se disminuyó un nivel de grado de certeza de evidencia por imprecisión debido a la pequeña muestra de población estudiada. ² Se decidió no disminuir la certeza por riesgo de sesgo, ya que la presencia de sesgo reforzaría la conclusión de no efecto. ³ Se disminuyó en un nivel el grado de certeza de la evidencia por ser indirecta, ya que proviene de pacientes con otras patologías.		

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- La evidencia presentada se aplica a pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, pero podría extrapolarse a pacientes con síntomas psicóticos.
- Las conclusiones de este resumen solo son aplicables a cannabidiol, no a cannabis ni a otros cannabinoides. En general existe consenso que el uso de otros cannabinoides podrían agravar la patología [14],[15],[16].
- La escasa evidencia existente no permite establecer si algún subgrupo de pacientes podría presentar un efecto diferente a la intervención.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Los desenlaces presentados en la tabla de resumen de resultados son aquellos críticos para la toma de decisión, de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen y en general coinciden con las principales revisiones sistemáticas.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- La intervención probablemente no tiene beneficios en la población estudiada y podría generar efectos adversos por lo que el balance riesgo/beneficio es desfavorable.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- Por tratarse de una intervención cuyo riesgo/beneficio es desfavorable no corresponde evaluar el balance entre costo y beneficio.
- Por otro lado, las formulaciones comerciales de cannabinoides son generalmente de alto costo.

Consideraciones de recursos

- Según la evidencia presentada en este resumen, la gran mayoría de los pacientes y tratantes debieran inclinarse en contra de la utilización de esta intervención en pacientes con esquizofrenia.
- No obstante, existe actualmente una mirada favorable a los cannabinoides con fines terapéuticos en la opinión pública, por lo que algunos pacientes y tratantes podrían decidir utilizarlos a pesar de la evidencia presentada por este resumen.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

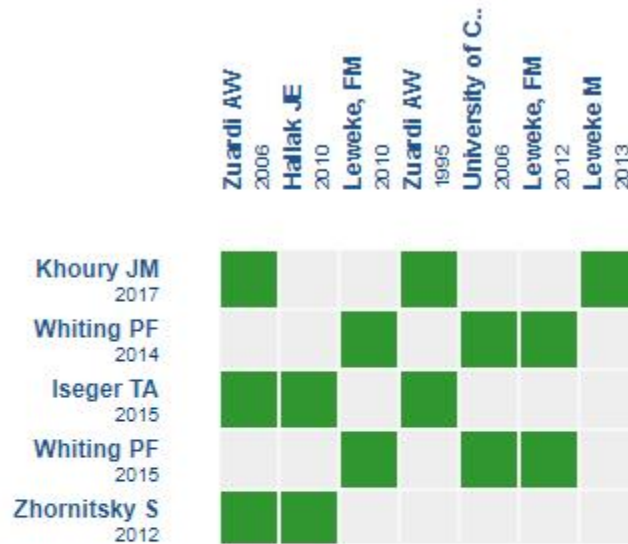
- Las conclusiones de la mayoría de las revisiones sistemáticas coinciden con los resultados presentados en este resumen, en especial con las de las revisiones sistemáticas más rigurosas [4],[5].
- La guía clínica para el tratamiento de la esquizofrenia de la Sociedad Americana de Psiquiatría no menciona el uso terapéutico de cannabinoides, en cambio advierte del daño potencial del consumo de estos [17].

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad de que futura evidencia cambie las conclusiones de este resumen es baja, debido a la certeza de la evidencia existente.
- Se realizó una búsqueda en la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud, donde hay al menos tres estudios en curso [18],[19],[20], los cuales podrían aportar nueva información relevante.
- Nuevas revisiones sistemáticas podrían ofrecer conclusiones más claras, dado que las identificadas en el resumen presentado tienen limitaciones importantes. No identificamos revisiones sistemáticas en curso en la base de datos PROSPERO.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cual se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Cannabidiol versus placebo para el tratamiento de la esquizofrenia](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en Medwave o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. Iseger TA, Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res.* 2015 Mar;162(1-3):153-61 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

2. Khoury JM, Neves MCLD, Roque MAV, Queiroz DAB, Corrêa de Freitas AA, de Fátima Â, et al. Is there a role for cannabidiol in psychiatry? *World J Biol Psychiatry*. 2017 Feb 20;1-16 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Osborne AL, Solowij N, Weston-Green K. A systematic review of the effect of cannabidiol on cognitive function: Relevance to schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Jan;72:310-324 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Whiting P, Wolff R, Westwood M, Duffy S, Misso K, Keurentjes C, et al. Systematic review of cannabis for medical use. *Kleijnen Systematic Reviews Ltd*. 2014 | [Link](#) |
5. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in humans-the quest for therapeutic targets. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2012 May 21;5(5):529-52 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Crippa JA, Sanches RF, Trzesniak C, Chaves C, et al. Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). *Rev Bras Psiquiatr*. 2010 Mar;32(1):56-61. | [PubMed](#) |
8. Leweke FM, Kranaster L, Hellmich M, Koethe D. Cannabidiol as a new type of an antipsychotic: results from a placebo-controlled clinical trial. Paper presented at: 49th Annual Conference of the American College of Neuropsychopharmacology, ACNP 2010; December 5-9, 2010; Miami Beach, FL. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(suppl 1):S280 | [CrossRef](#) |
9. Leweke FM, Hellmich M, Kranaster L, Koethe D. Cannabidiol as a new type of an antipsychotic: results from a placebo-controlled clinical trial. Paper presented at: 67th Annual Scientific Convention and Meeting of the Society of Biological Psychiatry; May 3-5, 2012; Philadelphia, PA. *Biol Psychiatry*. 2012;78(8)(suppl 1):63S | [Link](#) |
10. Leweke M. 2013. The Endocannabinoid System in Schizophrenia - a Mechanistically New Approach to its Pathophysiology and Treatment. . *Schizophr Bull*.39 (Suppl 1):S341. | [Link](#) |
11. Markus F, Leweke M, Kranaster L, et al. The efficacy of cannabidiol in the treatment of schizophrenia—A translational approach. Paper presented at: 13th International Congress on Schizophrenia Research, ICOSR; April 2-6, 2011; Colorado Springs, CO. *Schizophr Bull*. 2011;37(suppl 1):313 | [Link](#) |
12. Rohleder C, Pahlisch F, Schaefer C, et al. The endocannabinoid system as a pharmacological target for antipsychotic treatment and more? Paper presented at: 8th International Conference on Early Psychosis: From Neurobiology to Public Policy; October 11-13, 2012; San Francisco, CA. *Early Interv Psychiatry*. 2012;6(suppl 1):7 | [CrossRef](#) |
13. Stanley Medical Research Institute, Coordinating Centre for Clinical Trials Cologne. University of Cologne. A clinical trial on the antipsychotic properties of cannabidiol. *ClinicalTrials.gov* | [Link](#) |
14. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007 Jul 28;370(9584):319-28 | [PubMed](#) |
15. D'Souza DC. Cannabinoids and psychosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007;78:289-326 | [PubMed](#) |
16. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*. 2004 Feb;184:110-7 | [PubMed](#) |
17. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004 Feb;161(2 Suppl):1-56 | [PubMed](#) |
18. Leweke FM. A Placebo-Controlled Randomized Cross-Over Clinical Trial on the Antipsychotic Properties of the Endocannabinoid Modulator Cannabidiol. NCT00309413. | [Link](#) |
19. Leweke FM. A four-week, multicentre, double-blinded, randomised, active- and placebo-controlled, parallel-group trial investigating efficacy and safety of cannabidiol in acute, early-stage schizophrenic patients. NCT02088060. | [Link](#) |
20. Leweke FM. Cannabidiol as a Different Type of an Antipsychotic: Drug Delivery and Interaction Study With Approved Antipsychotics in Vivo. NCT02051387 | [Link](#) |

Correspondencia a:

[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.