

Cannabinoides para el tratamiento del trastorno por abuso de cannabis

Andrés Rodríguez^{a,b}, Cynthia Zavala^{b,c}

^a Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^b Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

^c Centro Evidencia UC, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

*Autor corresponsal cazavala@gmail.com

Citación Rodríguez A, Zavala C. Cannabinoids for the treatment of cannabis abuse disorder. *Medwave* 2018;18(6):e7286

Doi 10.5867/medwave.2018.06.7286

Fecha de envío 28/7/2018

Fecha de aceptación 30/7/2018

Fecha de publicación 11/10/2018

Origen Este artículo es producto del Epistemonikos Evidence Synthesis Project de la Fundación Epistemonikos, en colaboración con Medwave para su publicación

Tipo de revisión Con revisión por pares sin ciego por parte del equipo metodológico del Epistemonikos Evidence Synthesis Project

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

Palabras clave cannabinoides, trastorno por abuso de cannabis, Epistemonikos, GRADE.

Resumen

Introducción

El cannabis se erige como la droga ilícita más consumida en el mundo. Actualmente no existen alternativas farmacológicas específicas para el tratamiento de su adicción, por lo que se ha postulado la utilidad del uso de cannabinoides como herramienta terapéutica. Ellos actuarían principalmente a través de la disminución de síntomas de abstinencia y craving (deseo o compulsión por consumir), pero su efectividad aún no está 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, reanalizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un metanálisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

Resultados y conclusiones

Identificamos siete revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron 15 estudios primarios, de los cuales cuatro corresponden a ensayos aleatorizados. Concluimos que el uso de cannabinoides podría resultar en poco o nulo aumento en la abstinencia al finalizar el tratamiento, y probablemente aumenta los efectos adversos.

Problema

El trastorno por abuso de sustancias es un problema epidemiológicamente relevante que se define por el desarrollo de patrones conductuales desadaptativos en relación al consumo de alguna sustancia, y que en general se acompaña de tolerancia, uno de los elementos diagnósticos de la dependencia. En este contexto, el cannabis se erige como una de las drogas ilícitas con potencial adictivo más consumidas en el mundo¹.

Si bien no existen alternativas farmacológicas específicas para el tratamiento del trastorno por abuso de cannabis, diversos estudios han postulado que el sistema endocannabinoide tiene un rol en la modulación de varios circuitos neuronales asociados a la adicción

a drogas, y en este contexto se ha propuesto la utilización de cannabinoides como alternativa terapéutica en pacientes que sufren de trastorno por consumo de cannabis. Al igual que la terapia de reemplazo de nicotina se utiliza comúnmente para el cese del hábito tabáquico, se postula el uso de cannabinoides para la disminución de los síntomas de abstinencia y *craving*.

Mensajes clave

- El uso de cannabinoides podría resultar en poco o nulo aumento en la abstinencia al finalizar el tratamiento, pero la certeza de la evidencia es baja.
- No está claro si el uso de cannabinoides disminuye los síntomas de abstinencia y *craving* porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- El uso de cannabinoides probablemente aumenta los efectos adversos.
- En consecuencia, el balance es desfavorable, por tratarse de una intervención costosa, que no tiene beneficio probado y se asocia a efectos adversos.

Métodos

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, 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 denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), 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 cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos siete revisiones sistemáticas²⁻⁸ que incluyen quince estudios primarios⁹⁻²³, de los cuales cuatro corresponden a ensayos aleatorizados⁹⁻¹².</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Tres ensayos^{9,11,12} incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de dependencia a cannabis según criterios DSM-IV-TR, y uno¹⁰ incluyó pacientes descritos como dependientes de cannabis reclutados de la comunidad sin especificar el criterio de dependencia. Tres ensayos^{9,11,12} excluyeron pacientes que tuvieran comorbilidades psiquiátricas significativas o dependencia de otras sustancias (exceptuando nicotina y cafeína), y en uno no se especificó criterios de exclusión de los pacientes.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Dos ensayos evaluaron nabiximol (Sativex) como intervención durante 6 días⁹ y durante 8 semanas¹⁰. Un ensayo¹¹ utilizó dronabinol vía oral como monoterapia y otro¹² utilizó dronabinol asociado a lofexidina (un agonista alfa-2 adrenérgico). Además, un ensayo⁹ utilizó en paralelo terapia cognitivo conductual en ambos grupos.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los ensayos evaluaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las distintas revisiones sistemáticas de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas de abstinencia y <i>craving</i>: medidos a través de las escalas psiquiátricas CWS (<i>Cannabis Withdrawal Scale</i>), WDS (<i>Withdrawal Discomfort Score</i>) y MCQ (<i>Marijuana Craving Questionnaire</i>) • Consumo de cannabis y abstinencia (final del tratamiento): medidos con test de orina y auto reporte. • Número de pacientes que completaron el tratamiento. • Efectos adversos: medidos con la escala SAFTEE (<i>Modified Systematic Assessment for Treatment and Emergent Events</i>).

* 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 de cannabinoides está basada en cuatro ensayos aleatorizados que incluyen 338 pacientes⁹⁻¹².

Un ensayo midió el desenlace abstinencia al fin del tratamiento (156 pacientes)¹¹, cuatro ensayos midieron el desenlace síntomas de abstinencia y craving (338 pacientes)⁹⁻¹² y un ensayo midió el desenlace efectos adversos (156 pacientes)¹¹. Respecto a los síntomas de abstinencia/craving, ninguna revisión permitió la extracción de datos de manera que pudieran ser incorporados a un metanálisis, por lo que la información de dicho desenlace se presenta como síntesis narrativa.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- El uso de cannabinoides podría resultar en poco o nulo aumento en la abstinencia al fin del tratamiento, pero la certeza de la evidencia es baja.
- No está claro si el uso de cannabinoides disminuye los síntomas de abstinencia y craving porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- El uso de cannabinoides probablemente aumenta los efectos adversos. La certeza de la evidencia es moderada.

Cannabinoides para el trastorno por abuso de cannabis				
Pacientes	Adultos dependientes de cannabis			
Intervención	Cannabinoides (nabiximol- dronabinol)			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN cannabinoides	CON cannabinoides		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Abstinencia (al final del tratamiento)	156 por 1000	178 por 1000	RR 1,14 (0,56 a 2,3)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja
	Diferencia: 22 pacientes más (Margen de error: 69 menos a 203 más)			
Síntomas de abstinencia/ craving	Los síntomas de abstinencia y <i>craving</i> disminuyeron en ambos grupos, pero la disminución no fue significativamente mayor en el grupo tratado con cannabinoides [8],[9],[10],[11].			⊕○○○ ^{1,2,3} Muy Baja
Efectos adversos	584 por 1000	672 por 1000	RR 1,15 (0,9 a 1,46)	⊕⊕⊕○ ^{1,2,4} Moderada
	Diferencia: 88 pacientes más (Margen de error: 58 menos a 269 más)			
Margen de error: Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i> (ver más adelante). *Los riesgos SIN cannabinoides están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON cannabinoides (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por imprecisión, debido a que la información se extrajo de 1 solo estudio con una muestra pequeña. ² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia de resultados entre los estudios. ³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de efecto y no efecto. ⁴ Se aumentó la certeza de la evidencia en un nivel, ya que existe evidencia de otras poblaciones que muestra incremento de los efectos adversos.				

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva de esta tabla ([Interactive Summary of Findings - iSoF](#))

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 estimación 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

Esta evidencia se aplica a pacientes dependientes de cannabis en busca de tratamiento, que no tienen otras comorbilidades psiquiátricas relevantes y que tampoco presentan adicción a otro tipo de sustancias, con excepción de caféina y nicotina.

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 identificadas.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

El potencial beneficio de la terapia con cannabinoides en términos de abstinencia o disminución de consumo de cannabis es prácticamente nulo, y no hay certeza suficiente para hablar de un beneficio en los desenlaces de craving/síntomas de abstinencia. Por lo tanto, el balance riesgo/beneficio sería desfavorable.

Consideraciones de recursos

En general, las formulaciones comerciales de cannabinoides son de alto costo. Incluso, en muchos países no se encuentra autorizado el uso y comercialización de estos fármacos por lo que el costo asociado a regular su producción, buen uso y comercialización es muy probablemente sustantivo.

En consecuencia, el balance costo beneficio es desfavorable, por tratarse de una intervención costosa que no tiene beneficio probado y tiene potenciales efectos adversos.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

Enfrentados con la evidencia presentada en este resumen, la mayoría de los pacientes y tratantes debiera inclinarse en contra del uso de esta intervención.

El uso de formulaciones orales de cannabinoides como herramienta terapéutica para el trastorno por consumo de cannabis es relativamente desconocido tanto por pacientes

como por tratantes, por lo que probablemente las ideas preconcebidas no influyan en la decisión.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

En relación a las revisiones sistemáticas analizadas en la realización de esta síntesis, la mayoría están en concordancia con las conclusiones presentadas en este resumen.

No se encontraron guías de práctica clínica que evalúen la utilización de cannabinoides para el trastorno por uso de cannabis.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

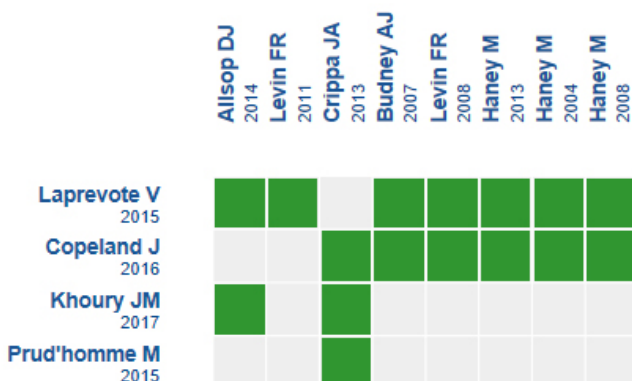
La probabilidad de que futura evidencia cambie las conclusiones de este resumen es alta, debido a la incertidumbre existente sobre los principales desenlaces.

Se realizó una búsqueda en la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud, en la que no se encontraron ensayos en curso que pudieran aportar información relevante.

Nuevas revisiones sistemáticas podrían ofrecer mejores conclusiones, dado que las identificadas en el resumen presentado tienen limitaciones importantes. Identificamos solo una revisión sistemática pertinente en curso en la base de datos PROSPERO²⁴.

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.



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta. Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios. Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones. El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Cannabinoides para el trastorno por consumo de cannabis](#).

Referencias

1. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, Informe Mundial sobre las Drogas 2017 (ISBN: 978-92-1-148291-1, eISBN: 978-92-1-060623-3, publicación de las Naciones Unidas, núm. de venta S.17.XI.6).
2. Marshall K, Gowing L, Ali R, Le Foll B. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;12(12):CD008940.
3. Kowal MA, Hazekamp A, Grotenhermen F. Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2010-2014. *Cannabinoids*. 2016;11(special issue):1-18.
4. Laprevote V, Schwan R, Schwitzer T, Rolland B, Thome J. Is there a place for off-label pharmacotherapy in cannabis use disorder? A review on efficacy and safety. *Current pharmaceutical design*. 2015;21(23):3298-305.
5. Marshall K, Gowing L, Ali R, Le Foll B. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;12(12):CD008940.
6. Prud'homme M, Cata R, Jutras-Aswad D. Cannabidiol as an Intervention for Addictive Behaviors: A Systematic Review of the Evidence. *Substance abuse : research and treatment*. 2015;9:33-8.
7. Bahji A., Mazhar M.N.. Treatment of cannabis dependence with synthetic cannabinoids: A systematic review. *Canadian Journal of Addiction*. 2016;7(4):8-13.
8. Copeland J, Pokorski I. Progress toward pharmacotherapies for cannabis-use disorder: an evidence-based review. *Subst Abuse Rehabil*. 2016 May 3;7:41-53. | CrossRef | PubMed | PMC |

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 la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

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.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE 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

9. Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, Dunlop AJ, Montebello M, Sadler C, Rivas GR, Holland RM, Muhleisen P, Norberg MM, Booth J, McGregor IS. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*. 2014;71(3):281-91.
10. Trigo JM, Lagzdins D, Rehm J, Selby P, Gamaledin I, Fischer B, Barnes AJ, Huestis MA, Le Foll B. Effects of fixed or self-titrated dosages of Sativex on cannabis withdrawal and cravings. *Drug and alcohol dependence*. 2016;161:298-306.
11. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, Pavlicova M, Cheng W, Nunes EV. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug and alcohol dependence*. 2011;116(1-3):142-50.
12. Levin FR, Mariani JJ, Pavlicova M, Brooks D, Glass A, Mahony A, Nunes EV, Bisaga A, Dakwar E, Carpenter KM, Sullivan MA, Choi JC. Dronabinol and lofexidine for cannabis use disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug and alcohol dependence*. 2016;159:53-60.

13. Trigo JM, Soliman A, Staios G, Quilty L, Fischer B, George TP, Rehm J, Selby P, Barnes AJ, Huestis MA, Le Foll B. Sativex Associated With Behavioral-Relapse Prevention Strategy as Treatment for Cannabis Dependence: A Case Series. *Journal of addiction medicine*. 2016;10(4):274-9.
14. Shannon S, Opila-Lehman J. Cannabidiol Oil for Decreasing Addictive Use of Marijuana: A Case Report. *Integrative medicine (Encinitas, Calif.)*. 2015;14(6):31-5.
15. Crippa JA, Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Queiroz RH, Bergamaschi M, Chagas MH, Zuardi AW. Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2013;38(2):162-4.
16. Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, Moore BA, Bahrenburg B. Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms. *Drug and alcohol dependence*. 2007;86(1):22-9.
17. Levin FR, Kleber HD. Use of dronabinol for cannabis dependence: two case reports and review. *The American journal on addictions*. 2008;17(2):161-4.
18. Hart CL, Haney M, Ward AS, Fischman MW, Foltin RW. Effects of oral THC maintenance on smoked marijuana self-administration. *Drug and alcohol dependence*. 2002;67(3):301-9.
19. Haney M, Cooper ZD, Bedi G, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW. Nabilone decreases marijuana withdrawal and a laboratory measure of marijuana relapse. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2013;38(8):1557-65.
20. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Nasser J, Bennett A, Zubarán C, Foltin RW. Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2004;29(1):158-70.
21. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Reed SC, Foltin RW. Effects of THC and lofexidine in a human laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology*. 2008;197(1):157-68.
22. Morgan CJ, Freeman TP, Schafer GL, Curran HV. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2010;35(9):1879-85.
23. Morgan CJ, Schafer G, Freeman TP, Curran HV. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study [corrected]. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2010;197(4):285-90.
24. Gabriel Rada, David Aceituno, Rubén Allende, Gonzalo Bravo, Rocío Bravo, Oscar Corsi, Juan Franco, Evelyn Gómez, Rami Guinguis, Ariel Izcovich, Valentina Llovet, Diego Lobos, Eva Madrid, Macarena Morel, Luis Ortiz, Javier Pérez-Bracchiglione, Matías Rocco, Jana Stojanova, Gerard Urrútia, Cynthia Zavala. Therapeutic use of cannabis, cannabis-derived products and synthetic cannabinoids: a protocol for multiple systematic reviews. PROSPERO 2018 CRD42018097382. | [Link](#) |

Correspondencia a

Centro Evidencia UC
Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguay 476
Santiago
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.